

# 4

## COINFECCIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

\* Carlos Alberto Restrepo Peláez

### RESUMEN

---

---

Hoy, una tercera parte del mundo se encuentra infectada por el *Mycobacterium Tuberculosis*, con más de 8 millones de nuevos casos anuales. El 95% de estos ocurre en países subdesarrollados y la mayoría se registra entre la población pediátrica y de adultos jóvenes. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se presenta también con mayor frecuencia en los países en vía de desarrollo, de esta manera la tuberculosis está proyectada a ser la infección oportunista más frecuente del síndrome de inmunodeficiencia humana para la próxima década.

Este artículo revisa los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio más importantes, y válidos hasta el momento, que pueden ser útiles para una aproximación diagnóstica rápida y la instauración de un tratamiento temprano para una patología que cada día adquiere mayor importancia.

**Palabras clave:** Virus de la inmunodeficiencia humana, Tuberculosis, pandemia, coinfección.

---

\* *Médico egresado de la Facultad de Medicina de la U.P.B. Medellín-Colombia*  
*Solicitud de separatas: A.A. 54840 de Medellín*

## SUMMARY

---

Today, one third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*, with more than eight million new cases annually. Ninety five percent of these cases occur in underdeveloped countries and the majority of them among the pediatric population and young adults.

Infection by the Human Immunodeficiency Virus also occurs more frequently in developing countries and thus, tuberculosis is projected to be the most frequent opportunistic infection of the Acquired Immunodeficiency Syndrome in the next decade. This article reviews the most important and valid epidemiological, clinical, and laboratory aspects that can be useful for a fast diagnostic approach and early treatment of a disease that day by day acquires more importance.

**Key words:** Human Immunodeficiency Virus, Tuberculosis, Pandemia, Coinfection.

## EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis (TBC) continúa siendo un serio problema en los países en desarrollo y ha resurgido en los países desarrollados como consecuencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); se estima que una tercera parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) y es responsable de 8 millones de nuevos casos de TBC y 3 millones de muertes anuales a pesar de la disponibilidad de fármacos. El 95% de los casos nuevos y 98% de las defunciones se presentan en países en desarrollo. En América Latina la incidencia de TBC pulmonar confirmada por baciloscopia se aproxima a 75-130 por 100000 habitantes, con una incidencia anual cercana a 500000 casos (1, 2, 3).

Entre los años de 1953 y 1984 se observó en Estados Unidos una substancial reducción en las cifras de casos de TBC. Desde 1985 se ha observado un aumento en el número de nuevos casos (4). Este aumento en la incidencia ha ocurrido principalmente en niños, jóvenes, inmigrantes y minorías étnicas (5), y aunque no puede ser atribuido directamente a la pandemia de VIH, es llamativo que los mayores incrementos de la TBC han ocurrido en áreas que presentan el mayor número de casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA (6). La propagación de MTB se potencia por la pobreza, el hacinamiento y la mala higiene, además la distribución geográfica de la TBC no es la misma en los diferentes continentes, con mayor incidencia en los países en desarrollo (7). En 1990 la Organización Mundial de la Salud estimó que

el 75% de la población infectada por MTB vivía en los países en desarrollo, a medida que el VIH se vuelve más ampliamente reconocido en estos países donde la TBC es endémica, emerge como la infección oportunista más común relacionada con el VIH en el mundo (8).

Dentro de las enfermedades asociadas con la infección del VIH, la TBC es de particular importancia debido a su ruta de propagación, posibilidad de tratamiento y potencial prevención con quimioprolaxis.

## INTERACCIÓN TBC-VIH

En un huésped inmunocompetente durante la infección inicial con MTB, los macrófagos ingieren el organismo, procesan y presentan los antígenos mycobacterianos a las células T. Las células CD4 secretan linfoquinas que potencian la capacidad de los macrófagos para ingerir y matar estas mycobacterias. En la mayoría de las personas la infección es contenida y la enfermedad no se desarrolla. Lo característico de la infección con VIH es un progresivo aminoramiento y disfunción de las células CD4, acoplado con defectos en la función de monocitos y macrófagos. Ya que estas células cumplen un papel central en las defensas antimycobacterianas su disfunción pone a los pacientes con VIH en un elevado riesgo para una TBC primaria o su reactivación. La evidencia epidemiológica indica que la infección con VIH aumenta el riesgo de una enfermedad progresiva sistémica a partir de una primoinfección.

En el 5% de los huéspedes inmunocompetentes infectados la MTB no es contro-

lada y la enfermedad ocurre dentro del primer año de la infección. En otro 5% de estos huéspedes la enfermedad se desarrolla más tardíamente (10). En contraste, el 30% de los huéspedes del MTB y que son además VIH seropositivos progresan hacia una TBC clínica dentro del primer año (11). Además, cuanto más lenta e ineficiente es la respuesta inmunitaria, más se disemina la enfermedad.

Ya que el MTB es más virulento, la TBC tiende a ocurrir más temprano en el curso de la infección con VIH comparado con la infección producida por *Pneumocystis Carinii* y otras condiciones diagnósticas del SIDA (12, 13). Parece además que un menor grado de inmunosupresión es requerida para la reactivación de MTB comparado con otras infecciones oportunistas que caracterizan el SIDA.

En un estudio, entre los pacientes VIH positivos con TBC, el promedio de CD4 fue 326 células/mm<sup>3</sup>, mientras la neumonía por *P. Carinii* usualmente ocurre cuando el conteo de CD4 cae por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> (14). Aunque este dato es claro para la población adulta, para los pacientes pediátricos aún no están definidas claramente estas cifras.

En niños, a diferencia de los adultos, el diagnóstico de la infección con VIH se hace antes del diagnóstico de infección por MTB, esto puede explicarse porque el 75% de los niños son infectados con VIH por transmisión vertical (14).

Con el fin de determinar qué tan prevalente es el VIH en pacientes con TBC, se han conducido muchos estudios retrospectivos que han arrojado un 33% de in-

cidencia de VIH en pacientes con TBC (12). Dentro de la población pediátrica no hay estudios concluyentes hasta la fecha.

El diagnóstico de TBC puede permitir una identificación temprana de la infección con VIH, y la iniciación oportuna de una terapia antirretroviral, además de la consejería para disminuir la transmisión del virus. Es por lo tanto crítico realizar pruebas serológicas para VIH en todos los pacientes con TBC, ya sea que tengan o no factores de riesgo (7).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los patrones clínicos de la TBC son a menudo atípicos en los pacientes infectados por el VIH. La diferencia de estos con los pacientes inmunocompetentes está relacionado con el grado de inmunodeficiencia resultante de la infección por el VIH. En estadios tempranos, la TBC usualmente se presenta en una forma clínica típica mientras que más adelante, cuando se hace el diagnóstico de SIDA, son más comunes las presentaciones atípicas y sutiles. El patrón clínico de enfermedad cavitaria apical es visto por el médico en pacientes que presentan TBC temprano en la infección por VIH con algo de preservación de la inmunidad celular.

Los síntomas más comunes son fiebre de más de una semana, neumonía que no responde al tratamiento, pérdida de peso, astenia, sudor nocturno y tos progresiva y productiva; estos signos no son específicos y se presentan en otras infecciones asociadas al SIDA, lo que dificulta el diagnóstico de TBC en estos pacientes.

Patrones más atípicos se presentan cuando hay gran disminución de la inmunidad celular. En estos pacientes la cavitación apical no es común. Los infiltrados ocurren en cualquier porción del pulmón y están asociados frecuentemente con adenopatías hiliares, paratraqueales y mediastinales. Un patrón miliar puede también encontrarse en estos pacientes.

La enfermedad extrapulmonar con o sin TBC pulmonar coexistente puede aparecer en un 40% a 70% de los pacientes con diagnóstico de VIH (7). La proporción de casos extrapulmonares se aumenta a medida que la inmunosupresión progresa, asociándose esto a un pronóstico más pobre que aquellos con enfermedad pulmonar. Los tipos más comunes de enfermedad extrapulmonar son la linfadenopatía y la presentación miliar. A medida que el conteo de CD4 disminuye se aumenta la posibilidad de compromiso nervioso central, de médula ósea y del tracto genitourinario.

Della M & cols, encontraron que entre los niños infectados con VIH por transmisión vertical, el diagnóstico de TBC fue hecho a una edad promedio de 30 meses. El 33% de estos pacientes desarrollaron TBC dentro del primer año de vida (14).

La progresión a una TBC activa entre los niños está relacionada con más frecuencia a una exposición reciente de MTB en la comunidad, que a una reactivación de una mycobacteria adquirida con anterioridad. Durante la infancia los contactos de estos pacientes están restringidos al círculo familiar donde debe buscarse la fuen-

te de la infección y donde la prevalencia de TBC activa es a menudo alta (15, 16, 17). Es por esto que en la población infantil, particularmente los niños infectados verticalmente con VIH, la TBC debe ser considerada una enfermedad familiar (14).

Un diagnóstico de TBC tardío o equivocado es común dentro de los niños infectados con VIH, ya que sus síntomas pueden ser debidos a múltiples entidades y no son específicos para TBC. Por esta razón la TBC debe ser siempre tenida en cuenta en un paciente infectado por VIH.

## DIAGNÓSTICO

Debido al cuadro tan bizarro e inespecífico que presentan los pacientes con VIH-TBC, son necesarios un buen índice de sospecha y bases epidemiológicas para un diagnóstico temprano de TBC en estos pacientes.

Cuando hay sospecha de TBC en un paciente con VIH, deben realizarse los estudios paraclínicos suficientes para corroborar este diagnóstico, obteniendo muestras suficientes del (los) tejido (s) que se crean infectados, así como pruebas serológicas y de imagenología.

### *Radiografías torácicas*

El aspecto radiológico de la TBC se encuentra relacionado con el grado de inmunosupresión (18). Entre los pacientes con función inmune preservada, manifiesta por una prueba cutánea de tuberculina positiva y la ausencia de otra infección asociada al VIH, las radiografías torácicas tienden a mostrar más a menudo

una enfermedad focal y son similares a aquellas de una reactivación «clásica» entre VIH-seronegativos (13).

En estadíos más avanzados, donde la función inmune está muy disminuida los hallazgos radiológicos son similares a aquellos de la TBC primaria en los pacientes VIH-seronegativos, con unos infiltrados difusos y/o focales, adenopatía hiliar, efusión pleural y un patrón miliar (18, 19). En estadíos más tardíos de VIH, la presencia de una adenopatía intra o peritorácica debe crear sospecha de TBC. Las adenopatías periféricas usualmente regresan cuando la inmunosupresión aumenta, así que cualquier adenomegalia debe plantear la posibilidad de TBC extrapulmonar.

Las adenopatías intratorácicas, cavitación y efusión pleural son de gran valor diagnóstico ya que estas son rara vez observadas en neumonía por *P. Carinii*, neumonitis por citomegalovirus o en otras neumonías bacterianas (13).

#### *Prueba cutánea de tuberculina*

Esta prueba debe ser realizada en todos los pacientes VIH-seropositivos. La respuesta a esta prueba depende del grado de inmunosupresión causada por el VIH.

Las recomendaciones actuales para la lectura de esta prueba sugieren que una induración, a las 48 a 72 horas, como respuesta a la inyección intradérmica de cinco unidades de derivado purificado de proteína (PPD) de 5mm o mayor es considerada positiva en una persona VIH-seropositiva, y para cualquiera que hubiese estado en contacto cercano y reciente

con una persona que tiene la forma activa de TBC. Una induración mayor de 10mm se considera positiva para personas en grupos de alto riesgo donde la TBC es endémica, y personas con enfermedades que aumentan el riesgo de TBC (p.ej. silicosis). Para personas provenientes de países de baja incidencia se considera positiva si es mayor de 15mm (20).

Debido a que casi la mitad de los pacientes con VIH avanzado,  $CD4 < 400$ , presenta anergia, es importante determinar si una prueba cutánea de tuberculina negativa es debida a anergia o es un verdadero negativo. En este caso se utilizan antígenos de control tales como *Candida*, *Tricophyton* o toxoide tetánico (21).

Hay que recordar que una prueba cutánea de tuberculina es positiva hasta cuatro o cinco años después de recibida la BCG.

#### *Exámenes bacteriológicos*

Deben realizarse tinciones micobacterianas y cultivos en todos los especímenes que puedan ser recolectados, incluyendo el esputo, lavado gástrico, lavado broncoalveolar, y especímenes de biopsia. Si se sospecha compromiso pulmonar, la clásica obtención de tres muestras de esputo matutinas y sucesivas no es siempre posible para la mayoría de los niños por los requerimientos del procedimiento y a pesar de la ayuda, en ocasiones efectiva, de nebulizaciones con solución salina y percusión más drenaje postural.

En los niños, extendidos y cultivos obtenidos de los contenidos gástricos por medio del lavado gástrico han demostra-

do la mayor sensibilidad (50%), seguidos por estos mismos estudios de la materia fecal (27.2%) y esputo (11.3%) (14).

La sensibilidad de las tinciones de esputo en los pacientes VIH-seropositivos depende del grado de inmunosupresión. Aproximadamente el 50% de los pacientes en los que la TBC pulmonar se desarrolla temprano en el curso de la infección por VIH tienen positividad a la tinción de su esputo (22), mientras que sólo el 33% de los pacientes con un estado más avanzado de inmunosupresión poseen tinciones positivas (23). La baja sensibilidad de estos pacientes se debe a que en ellos hay una menor ocurrencia de lesiones cavitarias, de donde se podría recuperar el mayor número de bacilos.

Cuando hay un gran índice de sospecha de TBC pulmonar, pero se presentan tres tinciones de esputo negativas, deben continuarse realizando estas al mismo tiempo que se emplean otros métodos, como la tinción de otros fluidos y procedimientos más invasivos como el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial. Por la baja sensibilidad en la tinción del esputo junto con el casi necesario uso de procedimientos invasivos más adelante, se recomienda actualmente el obtener y procesar de manera conjunta todos los especímenes, para poder contar con una aproximación diagnóstica más temprana, que a su vez aumenta de manera importante su sensibilidad; esto tiene mayor validez si se sospecha TBC extrapulmonar y/o el paciente se presenta con un cuadro de fiebre de origen desconocido, en el cual se deben obtener además muestras de todos los fluidos orgánicos, inclu-

yendo el líquido cefalorraquídeo, y biopsia de los órganos que se sospechan comprometidos (24).

### *Otros*

Diversos exámenes se encuentran en vía de investigación para un diagnóstico más preciso y temprano; dentro de estos está la reacción con adenosin-D-aminasa (ADA), con la que se han obtenido buenos resultados en la TBC pleural. Las sondas de ADN que son 99% sensibles y 100% específicas, pero tienen el inconveniente de necesitar un cultivo positivo y no poder ser empleadas directamente en el espécimen clínico. La reacción en cadena de polimerasa está siendo evaluada actualmente para un diagnóstico rápido, siendo una técnica muy promisoriosa que es además muy sensible y específica y puede ser utilizada en especímenes clínicos directamente (25).

## TERAPIA

Múltiples estudios han demostrado que la terapia antituberculosa estándar es igualmente efectiva en pacientes infectados y no infectados por el VIH para limpiar los cultivos de esputo y producir una respuesta clínica adecuada. Son utilizadas básicamente las mismas medicaciones a excepción de la estreptomina, que por ser necesaria su aplicación inyectada representa un riesgo potencial (26). Esta terapia antituberculosa resulta ser altamente efectiva en pacientes VIH-seropositivos, tanto para la forma pulmonar como extrapulmonar.

El tratamiento para los niños con TBC-VIH es igual que para el adulto, teniendo

siempre cuidado con el uso del ethambutol (ETB) y el seguimiento de la agudeza visual. Actualmente se sugiere que los niños con VIH deben seguir su tratamiento por un mayor tiempo, inclusive de por vida.

Las medicaciones corrientemente recomendadas para el tratamiento de organismos sensibles son la isoniazida (INH), rifampicina (RFP), y Pirazynamida (PZM) para los primeros tres meses, seguido por seis meses de INH y RFP. El centro para el control de enfermedades (CDC) y la Sociedad Americana del Tórax (ATS) recomiendan además una terapia de mantenimiento de mínimo seis meses luego de la conversión a negativo de los cultivos de esputo (13).

Una cuarta medicación, ETB, debe ser adicionada al régimen inicial en los pacientes con compromiso del sistema nervioso central o TBC miliar.

Diariamente crece más el número de MTB resistentes a las medicaciones disponibles. En caso de sospecharse epidemiológicamente la resistencia medicamentosa o si por el comportamiento del paciente se puede inferir la posibilidad de que éste creará resistencias en el futuro, el CDC y la ATS recomiendan el inicio del régimen con las tres medicaciones convencionales más la adición del ETB (27). Cuando los resultados de sensibilidad sean conocidos, el régimen debe ser ajustado de acuerdo con ellos.

Cuando hay un caso de resistencia a múltiples medicamentos, el paciente debe ser iniciado como mínimo con dos a los cuales el MTB infectante sea susceptible ba-

sado en los patrones de resistencia observados epidemiológicamente (28). El régimen debe ser ajustado de acuerdo con los resultados de la sensibilidad y el paciente debe recibir tratamiento por un mínimo de doce meses.

Para los pacientes que no puedan recibir o haya resistencia a la INH, un régimen de RFP y ETB es administrado por un mínimo de dieciocho meses, o doce meses después de que los cultivos se han tornado negativos.

Cuando el paciente no puede recibir RFP, debe recibir INH, PZM y ETB por espacio de dieciocho meses, o por doce meses después de que los cultivos se conviertan en negativos.

Cultivos y tinciones de esputo y/o contenido gástrico mensuales son las mejores guías para una buena eficacia terapéutica. Los cultivos que no se conviertan a negativos en tres o cuatro meses indican falla terapéutica y posiblemente resistencias.

El factor más relacionado con la creación de resistencias medicamentosas es la mala adhesión de la terapia por parte del paciente. Esta es la razón más importante para el seguimiento cercano de los pacientes a través de todo el tiempo que dure la terapia (12).

Nuevos medicamentos que han mostrado actividad in-vitro en contra del MTB incluyen las fluorquinolonas, cycloserina y la clofazimina. Por el momento hay poca experiencia clínica y se les utiliza como medicamentos de segunda línea para las cepas que son multirresistentes (29, 30).



La toxicidad de los medicamentos anti-tuberculosos no se ha visto que aumente en pacientes con VIH comparados con los pacientes que no están infectados. Además en los niños la toxicidad medicamentosa, incluyendo la hepática, es menos común que en los adultos.

Debido a que en los niños las muestras de esputo son difíciles de obtener, la respuesta a la terapia usualmente debe ser determinada tomando muestras de lavado gástrico secuenciales, radiografías torácicas y por medios clínicos (26).

### PREVENCIÓN

Todas las personas, sin importar la edad, seropositivas para VIH y coinfectadas con MTB están en un riesgo substancial para desarrollar una infección primaria sintomática o la reactivación de una TBC latente, y deben, por lo tanto, ser consideradas para terapia profiláctica con INH por 12 meses. Aquellas personas que son anérgicas y aquellos en contacto cercano con pacientes que presenten la forma activa pulmonar también deben recibir profilaxis (13).

La principal razón de la terapia preventiva es la de evitar la progresión de una infección latente hacia la forma activa de la enfermedad.

### REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. El SIDA y su interacción con la tuberculosis en América Latina y el Caribe. *Bol Of Sanit Panam* 116(3), 1994: 250-262.
2. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990's. *Ann Intern Med* 1993; 119: 400-10.
3. Murray JF. Tuberculosis and HIV Infection during 1990's. *Bull Int Union Tuberc Lung Disease* 1991; 66: 21-5.
4. CDC: TB morbidity, 1991. *MMWR* 1992; 41:240.
5. Snider DE Jr, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-5.
6. Hopewell PC. TB and HIV. *Semin Respir Infect* 1989; 2: 11-22.
7. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of HIV infection -1. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1356-72.
8. Daley CL et al. An outbreak of TB with accelerated progression among HIV infected persons. An analysis using restriction-fragment-polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-5.
9. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV. *N Eng J Med*. 1989; 320: 545-50.
10. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2: 1502-4.
11. Murray JF. The white plague: down and out, or up and coming? *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 1788-1795.
12. Yamaguchi E, Reichman L. TB and HIV: Keep a high index of suspicion. *J Resp Dis* 1992; 13: 1301-23.
13. Barnes P, Bloch A. TB in patients with HIV. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-49.
14. Della M, Queiroz W, et al. TB in pediatric AIDS patients. *Fetus to Adolescent* 1994; 5: 221-225.
15. Bakshi SS et al. TB in HIV infected children. *AJDC* 1993; 147: 320-4.
16. Hauger SB. Approach to pediatric patient with HIV and pulmonary symptoms. *J Pediatr* 1991; 119: S25-33.

17. Dumois JA. TB in children with HIV. *Pedi AIDS and HIV infection* 1992; 3: 177-82.
18. Torres RA, Mani S, Altholz J, et al. HIV infection among homeless men in NYC shelter. Association with TB patient. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2030-2036.
19. Pitchenik AE, Rubinson HA: Radiographic appearance of TB in patients with AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 393-6.
20. American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of TB. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-35.
21. CDC: PPD anergy and HIV. Guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of TB. *MMWR* 1991; 40: 27-33.
22. Chaisson RE, Slutking G. TB and HIV infection. *J Infect Dis* 1989; 159: 96-100.
23. Rieder HL et al. TB and AIDS-Florida. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1268-73.
24. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, et al. Treatment of TB in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-294.
25. Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, et al. PCR amplification of a repetitive sequence specific for MTB. *J Infect Dis* 1990; 161: 977-80.
26. Smith MH. Tuberculosis in children and adolescents. *Clin Ches Med* 1989; 10: 381-95.
27. American Thoracic Society. Treatment of TB in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-63.
28. CDC: Nosocomial transmission of multidrug resistant TB among HIV- infected persons- Florida and NY, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 586-691.
29. Cynamon MH. Klemans SP. New antimycobacterial agents. *Clin Chest Med* 1989; 10: 355-64.
30. Crowle AJ, Elkins N, May MH. Effectiveness of afloxacin against MTB and MAIC, and rifampin against MTB in cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1141-6.