



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana y micobacterias en un hospital universitario de alta complejidad en Colombia



Franco E. Montúfar Andrade^{a,e,*}, Pablo Villa Franco^{b,e},
María C. Montúfar Pantoja^{d,e}, John J. Zuleta Tobón^c, Luz E. Pérez Jaramillo^{d,e},
María A. Monsalve Valencia^{d,e}, Laura M. Díaz Correa^{b,e}, Juliana Vega Miranda^{b,e},
Ana M. Montúfar Pantoja^{d,e}, Daniela Marín Rivera^{d,e}, Verónica Romero Mouthon^{d,e},
Sebastián Rivera Pérez^{d,e}, Camilo A. Madrid Muñoz^{b,e} y Grupo de Investigación en
Enfermedades Respiratorias e Infecciosas

^a Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^c Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^d Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^e Grupo de investigación en enfermedades respiratorias e infecciosas (GIERI), Medellín, Colombia

Recibido el 19 de enero de 2015; aceptado el 23 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Coinfección;
Virus de
inmunodeficiencia
humana;
Micobacterias;
Tuberculosis;
Multifarmaco-
resistencia

Resumen

Antecedentes: La coinfección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y micobacterias tiene un efecto dual; el riesgo de enfermedad extrapulmonar y diseminada por micobacterias se incrementa y la progresión de la enfermedad VIH se acelera. La tuberculosis (TB) es la entidad que más amenaza la vida en estos pacientes.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas, clínicas y el perfil de resistencia en los pacientes con coinfección VIH y micobacterias.

Resultados: De 159 pacientes con diagnóstico de infección por VIH, 44 (27,7%) tenían coinfección por micobacterias. La edad promedio fue de 36,7 años \pm 11,3. El 86% fueron hombres. Al ingreso 66% tenía síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 20% historia de TB y 11% historia de otras enfermedades de transmisión sexual. El 50% tenía linfocitos T CD4 $<50/\text{mm}^3$. Las principales comorbilidades fueron neoplasias hematológicas 11%, insuficiencia cardíaca 4,5% y enfermedad linfoproliferativa 4,5%. La incidencia anual

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: frmontufar@yahoo.com, frmontufar@gmail.com (F.E. Montúfar Andrade).

fue de 4,6%. Las formas diseminadas fueron el 54% de los casos. Se identificó *M. tuberculosis* en 77,3%, micobacterias no tuberculosas (MNT) en 18,3% y en el 4,5% no fue posible establecer la especie. El 2,5% de los aislamientos de *M. tuberculosis* fueron multifarmacorresistentes (TB-MDR) y en 18,2% se identificó resistencia a un solo fármaco o resistencia combinada. En el 54% de los pacientes se documentó compromiso pulmonar. La letalidad fue del 9,1%.

Conclusión: En nuestros pacientes, la infección por *M. tuberculosis* es la más frecuente y es llamativa la alta prevalencia de resistencia al menos a un fármaco y la TB-MDR. Las infecciones por MNT son cada vez más frecuentes. Las formas diseminadas y extrapulmonares son muy importantes. La incidencia anual es alta.

© 2015 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Co-infection;
Human
immunodeficiency
virus;
Mycobacterium;
Tuberculosis;
Multidrugresistant

Co-infection with human immunodeficiency virus and mycobacteria in a tertiary referral hospital in Colombia

Abstract

Background: Co-infection with the human immunodeficiency virus (HIV) and mycobacteria has a synergistic effect; the risk of extrapulmonary and disseminated mycobacterium disease is increased and the progression of HIV disease is accelerated. Tuberculosis (TB) is the entity that is most life threatening to these patients.

Methodology: Observational, descriptive and retrospective study.

Objective: To determine the epidemiological and clinical characteristics and the resistance profile in patients coinfecting with HIV and mycobacteria.

Results: Of 159 patients diagnosed with HIV, 44 (27.7%) patients were co-infected with mycobacteria. The average age was 36.7 years \pm 11.3. Some 86% were men. At admission, 66% had acquired immune deficiency syndrome (AIDS), 20% a history of TB and 11% a history of other sexually transmitted diseases. A total of 50% reported a count of CD4 lymphocytes less than 50 cells/mm³. Major comorbidities were haematological malignancies in 11%, heart failure in 4.5%, and lymphoproliferative disease in 4.5%. The annual incidence was 4.6%. Disseminated forms were found in 54% of cases. *M. tuberculosis* was identified in 77.3%, non-tuberculous mycobacteria (NTM) in 18.3% and in 4.5%, it was not possible to establish the species. Some 2.5% of isolates of *M. tuberculosis* were multidrug-resistant (MDR-TB) and 18.2% were resistant to a single drug or had combined resistance. There was documented pulmonary involvement in 54% of patients. Mortality was 9.1%.

Conclusion: In our patients, infection with *M. tuberculosis* was the most common and the high prevalence of resistance to at least one drug and MDR-TB was striking. NTM infections are becoming more common. The extra-pulmonary and disseminated forms are common, and annual incidence is high.

© 2015 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Según el reporte global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/ (ONUSIDA), la infección por VIH/sida es una de las pandemias de gran impacto en la salud pública desde 1999, año en el que se consideró el pico epidémico de la infección por VIH. Desde el 2001 hasta el 2013 ha tenido una reducción del 38%¹.

Para el 2013, se estimó que había 35 millones de personas conviviendo con la infección, 2,1 millones de personas nuevas adquirieron la infección y 1,5 millón de personas murieron². La tasa de infección por VIH/sida oscila entre 0,3 y 7,2%, con una tasa mayor en los países del África subsahariana. Para el 2013, se infectaron cerca de

6.000 personas por día; de estas 700 fueron <15 años y el 47%, mujeres². El porcentaje de personas que conviven con VIH que no recibe terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha reducido de un 90% en el 2006 a un 63% en el 2013¹.

Para el año 2012, 8,6 millones de personas se enfermaron por tuberculosis (TB), que causó la muerte a 1,3 millón. Más del 95% de las muertes por TB ocurrieron en países en vía de desarrollo. TB multifarmacorresistente (TB-MDR) se ha encontrado en casi todos los países estudiados, aunque la tasa de mortalidad por TB disminuyó un 45% entre 1990 y 2012³. En 2012 contrajeron TB-MR 450.000 personas y 170.000 fallecieron por esta causa. Por otro lado, se estima que 1,1 millón de los 8,6 millones (13%) de personas que contrajeron TB en el 2012 eran VIH-positivos³.

Aproximadamente 1,1 millón de 33,3 millones de personas en el mundo que conviven con VIH fueron diagnosticadas en 2012 con TB activa³. La infección concomitante por VIH y TB genera un impacto significativo en el estado clínico y serológico de los pacientes. La TB, además de disminuir el recuento de linfocitos T CD4, favorece el aumento en la viremia, secundario probablemente a la rápida depleción de la inmunidad y hace que los pacientes sean susceptibles a formas más severas de TB, con mayor frecuencia de formas extrapulmonares y diseminadas, con altas tasas de recurrencia y de infecciones por TB-MDR⁴.

El riesgo de TB en paciente con infección por VIH es de 5 a 60 veces mayor que en la población general y es del 7 al 10% por año. El riesgo de infectarse por TB a lo largo de toda la vida en un paciente con VIH/sida es del 20 al 50%^{5,6} y el riesgo de pasar de TB latente a TB activa va de 3,7 a 16,2 casos por año⁷.

Las tasas de mortalidad son mucho mayores en los pacientes coinfectados y alcanza hasta el 50% a los 3 años. La mortalidad está relacionada con el deterioro del estado inmune, efectos adversos de tratamientos, reconstitución inmune y, en muchas ocasiones, con el retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento. Además, se ha demostrado en estudios clínicos que la incidencia de recaídas por infección tuberculosa en pacientes con VIH es mucho mayor que en controles sanos, con una tasa de 2,2 por cada 100 pacientes por año⁸⁻¹¹. La TB es la condición definitoria de sida más frecuente en el mundo y, así mismo, la infección por VIH representa un importante factor de riesgo para la adquisición de TB.

Desde su introducción en los años 90, se ha demostrado que el uso adecuado de TARGA disminuye la morbimortalidad por TB u otro tipo de infección oportunista en pacientes VIH, lo que la convierte en una de las estrategias más aceptadas para evitar la infección por oportunistas y el empeoramiento del estado general e inmune. Incluso, la última recomendación realizada por el panel de expertos de la OMS es iniciar TARGA independiente del conteo de linfocitos CD4 debido a la mejoría y la disminución de desenlaces desfavorables a mediano y largo plazo en esta población¹¹⁻¹⁶.

En Colombia, según reportes oficiales del Ministerio Salud y Protección Social, para finales de 2011 se estimó una prevalencia para la infección VIH de 0,52%, con 129.630 personas infectadas entre 15 y 49 años. La prevalencia es mucho mayor en poblaciones especiales como hombres que tienen sexo con hombre (>5%), usuarios de drogas intravenosas (1,9 a 3,8%) y trabajadoras sexuales (1,19 a 4,57%). Para el 2011 se notificaron 7.991 personas con VIH/sida o muerte, de los cuales 5.685 fueron hombres (71,1%). El grupo poblacional más afectado fue el grupo de 25 a 29 años con 17,98%, seguido muy de cerca por el grupo entre 30 a 34 años con un 16,46%. Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística, la tasa de mortalidad por sida en 2011 fue de 4,53/100.000 habitantes (2.088 casos) y la mortalidad según género fue 7/100.000 en hombres y 2,10/100.000 en mujeres¹⁷.

En Colombia se reportan cerca de 12.000 casos nuevos de TB por año, con una incidencia entre 24 y 26/100.000 habitantes, de estos 16,5/100.000 son casos de TB con baciloscopia positiva y 4,6/100.000 de TB extrapulmonar. En Antioquia, para el 2011 se notificaron 2.553 casos nuevos de TB, con una incidencia de 46,6/100.000,

con tendencia ascendente desde 2009. Cada año se reportan alrededor de 1.000 muertes por TB, a pesar de que la tasa de mortalidad ha disminuido cerca del 40%, pasando de 3,45/100.000 en 1999 a 2,1/100.000 en 2010. La tasa de coinfección TB/VIH en el país está entre el 10 y el 15%, con una cobertura de la prueba de VIH del 61% en los casos de TB^{6,18,19}.

Hay algunos estudios en nuestro medio que describen las características de los pacientes con coinfección por VIH/sida y TB, todos ellos con poblaciones no homogéneas y con características diferentes²⁰⁻²⁴. Cortes et al.²⁰ determinan una incidencia anual que oscila entre 0,62 y 3,5%, las formas más frecuentes de TB fueron las extrapulmonares y la mortalidad registrada fue de 20%. Acevedo et al.²¹ documentan que la infección por micobacterias es la segunda causa de infección oportunista después de *P. jiroveci* y cerca del 80% de los pacientes no recibían TARGA. Murcia et al.²²⁻²⁴ en sus diferentes trabajos muestran que la proporción de pacientes infectados con micobacterias oscila entre el 5,6 y el 8,6%, con alta porción en algunos pacientes de infección por micobacterias no tuberculosas (MNT), siendo el complejo *Mycobacterium avium* (*M. avium*) el más frecuente, seguido de *M. fortuitum*. En estos estudios la mortalidad es variable, pero el riesgo es mucho mayor en los pacientes que tienen coinfección.

El objetivo de nuestra investigación es aportar datos epidemiológicos en nuestra población para poder establecer el comportamiento de la coinfección VIH/TB.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el cual se identificaron y analizaron las características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de coinfección por VIH/sida y micobacterias, en pacientes hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), institución de cuarto nivel ubicada en la ciudad de Medellín (Colombia) entre los meses de enero de 2006 y diciembre de 2011.

Se incluyó a pacientes hospitalizados, mayores de 18 años, con diagnóstico de coinfección por VIH/sida y micobacterias documentada por cultivos o pruebas de biología molecular.

Los pacientes con aislamiento microbiológico de *Mycobacterium* spp. se identificaron en la base de datos del grupo de microbiología del HPTU. Se evaluó la historia clínica de cada uno de ellos para identificar las variables (demográficas, clínicas, microbiológicas y desenlaces).

Para el diagnóstico de infecciones por micobacterias en las muestras enviadas al laboratorio de microbiología se realizan tinciones directas para bacilos ácido-alcohol resistentes como Ziehl-Neelsen, Ziehl-Neelsen modificado y tinción de auramina rodamina. Las siembras de las muestras para el aislamiento microbiológico durante los años 2004 a 2007 se realizaron en el medio de cultivo sólido Ogawa Kudoh (por duplicado cada muestra) y, a partir del 2008, se realiza la siembra en un tubo de Ogawa Kudoh y otra en un tubo de MGIT, método automatizado BACTEC™ MGIT™, equipo de Becton Dickinson. Para las pruebas de susceptibilidad y de identificación, las muestras se remitieron a los laboratorios de referencia de nuestra ciudad: la Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB) o al laboratorio

Departamental de Salud Pública. En la CIB las pruebas de sensibilidad hasta el año 2009 se realizaban con el método de proporciones en agar; actualmente las realizan con MGIT. En el Laboratorio Departamental de Salud Pública las pruebas de susceptibilidad las realizan con el método de proporciones múltiples. Para la diferenciación de *M. bovis* y *M. tuberculosis* se realizaron pruebas bioquímicas de reducción de nitratos a nitritos, catalasa, pirazinamida y 2 trocarbofeno; luego se les remitió al Instituto Nacional de Salud para su confirmación. Actualmente, para diferenciación de especies se utilizan pruebas de biología molecular. Para identificar MNT, se utilizaron los medios de cultivo Lowestein Jensen, capa delgada y, a partir del año 2005, MGIT. Para la identificación de especies se realizaron pruebas bioquímicas y pruebas moleculares. En los últimos 2 años se realizan pruebas de identificación molecular para TBC-MDR, mediante la detección de mutaciones del gen *rpoB*, *InhA*, *KatG* o la prueba de GenXpert.

En el sistema de seguridad social de Colombia el tratamiento supervisado o directamente observado (DOTS) está implementado por resolución del Ministerio de la Protección Social desde el año 2000 y desde este mismo año se implementa además la vigilancia activa de la coinfección TB-VIH, siendo obligatorio y mandatorio que todo paciente con TB sea evaluado para VIH y que a todo paciente con VIH se le haga búsqueda activa de TB. Estas decisiones quedan refrendadas en el plan estratégico Colombia libre de TB 2010-2015 y son aplicadas rigurosamente en nuestra institución.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HPTU y, de acuerdo con la resolución N.º 008430 de 1993, esta investigación se encuentra dentro de la categoría de investigaciones sin riesgo, por lo que no se requiere consentimiento informado. Asimismo, solo los investigadores tuvieron acceso a las historias clínicas, preservando la privacidad de todos los individuos incluidos en el estudio.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media, mediana y rango intercuartílico (P₂₅₋₇₅). Las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó el programa SPSS 13.0.

La conducción de esta serie de casos fue orientada según las recomendaciones de Dekkers et al.²⁵.

Resultados

De 159 pacientes con infección por VIH/sida hospitalizados en el HPTU de la ciudad de Medellín entre 2006 y 2011, se documentaron 44 con diagnóstico de infección por micobacterias. La incidencia anual calculada de todas las infecciones por micobacterias fue de 4,6%, la incidencia anual para *M. tuberculosis* fue 3,5% y para MNT de 0,8%. La edad promedio fue 36,7 ± 11,3 años, el 86% fueron hombres (ver tabla 1).

Al ingreso, los principales síntomas fueron: respiratorios 70,5%, gastrointestinales 46,5%, osteomusculares 41,9% y neurológicos 27,9%. El 66% tenían diagnóstico de sida, 20,5% historia previa de TB y 11,4% historia de otras enfermedades de transmisión sexual. El recuento de CD4 en los

Tabla 1 Características generales de la población

Tuberculosis y VIH/sida (N = 44)		
	Frecuencia	Rango o porcentaje %
<i>Características generales</i>		
Edad en años	36 ± 11	5-70
Hombre	38	86,4
Sida al ingreso	29	66
CD4 promedio	96 ± 120	0 a 490
CD4 < 50	22	50
<i>Factores de riesgo</i>		
Historia de alcoholismo	32	72,7
Historia de tabaquismo	17	38,6
Drogas inhaladas	8	18,2
Drogas intravenosas	5	11,4
Contacto con sintomático respiratorio	5	11,4
TB previa	9	20,5
Enfermedad de transmisión sexual previa	5	11
<i>Comorbilidades</i>		
Neoplasia hematológica	5	11,4
Enfermedad linfoproliferativa	2	4,5
Falla cardíaca	2	4,5
Uso crónico de esteroides	2	4,5
Diabetes mellitus	1	2,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	2,3
<i>Complicaciones</i>		
Necesidad de UCI	8	18,2
Falla ventiladora	4	9,1
Hepatotoxicidad	4	9,1
Falla orgánica múltiple	3	6,8
Coagulopatía	2	4,5
Compromiso renal	2	4,5
Síndrome de reconstitución inmune	1	2,3
Estancia hospitalaria (días)	22 ± 20	0-91
Estancia en UCI (días)	6,4	0-45
Letalidad	4	9,1
<i>Especie aislada</i>		
<i>M. tuberculosis</i>	34	77,3
<i>M. avium</i>	7	15,9
<i>M. spp.</i>	2	4,5
<i>M. malmoense</i>	1	2,3
<i>Presentación clínica</i>		
TB diseminada	24	54,5
TB pulmonar	10	22,7
TB extrapulmonar	10	22,7
TB ganglionar	6	13,6
TB otros órganos	4	9,1

coinfectados fue <50 células/ mm^3 en el 50% de los pacientes y la media de CD4 fue de 96 ± 120 células/ mm^3 .

Las principales comorbilidades fueron neoplasia hematológica 11,4%, falla cardíaca 4,5% y enfermedad linfoproliferativa 4,5% (el linfoma Burkitt fue la presentación clínica más común). Se observó uso crónico de inmunosupresores en 4,5%, así como la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus tipo 2 en 2,3%.

Se identificaron los siguientes factores de riesgo para la coinfección por VIH/sida y micobacterias: alcoholismo 72,7%, tabaquismo 38,6% (de estos 70% con tabaquismo activo y el resto exfumadores), historia previa de TB 20,5% y consumo de sustancias psicoactivas 18,2%.

Las formas de presentación clínica fueron catalogadas como diseminadas en el 54,5% de los casos, extrapulmonares en 22,7% y pulmonares en 22,7%.

Cuando comparamos los casos de TB en la población coinfectada con VIH versus los no infectados, en el mismo periodo 2007-2011, encontramos que las formas extrapulmonares y diseminadas fueron más frecuentes en la población coinfectada (77,3 vs. 13,5%; $p < 0,001$) y la forma pulmonar la más frecuente en la población sin infección por VIH (65,9 vs. 22,7%; $p < 0,001$).

En el 95,2% de los casos el diagnóstico de enfermedad por micobacterias se realizó por cultivo, aunque también se emplearon otras formas de diagnóstico como tinciones de Ziehl-Neelsen, estudios bioquímicos (ADA) y pruebas de la biología molecular. Las principales especies aisladas fueron: *M. tuberculosis* 77,3%, *M. avium intracellulare* 15,9% y *M. malmoense* 2,3%. En el 4,5%, no fue posible clasificar la especie. *M. tuberculosis* se catalogó como MDR en 2,3% de los aislamientos y en 18,2% se evidenció resistencia a un medicamento.

El tratamiento instaurado para *M. tuberculosis* fue el esquema tetraconjugado estandarizado, adoptado en nuestro país por el Ministerio de la Protección Social bajo los lineamientos de la estrategia DOTS (tratamiento directamente administrado y observado), basado en isoniazida, ethambutol, pirazinamida y rifampicina. Este esquema consta de una primera fase diaria de 8 semanas y una segunda fase de 16 semanas con dosis 3 veces por semana, con buenas tasas de respuesta en el 87% de los casos. El tratamiento para *M. avium* fue terapia conjugada con azitromicina, ethambutol y rifampicina y para *M. malmoense* con rifampicina y ethambutol. En el 90,9% de los casos, se inició tratamiento para micobacterias durante la estancia hospitalaria, en un 50% de los casos dentro de las 2 primeras semanas, dado el recuento de CD4 < 50 células/ mm^3 . En el 9,1% de los casos, dado el desarrollo de hepatotoxicidad, hubo que suspender transitoriamente el medicamento con reintroducción del mismo esquema con adecuada tolerancia.

Se documentó compromiso pulmonar en 24 pacientes (54,5%), caracterizado principalmente por compromiso multilobar en 42%, compromiso lobar 29%, derrame pleural 8%, presencia de cavernas 4% y signos de fibrosis focalizada 4%.

Al momento del alta hospitalaria el 75% (33/44) de los pacientes tenía ya instaurado TARGA. Los esquemas más utilizados fueron la combinación de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa con 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en 34% y la combinación de un inhibidor de proteasa con 2 inhibidores nucleósidos de la

transcriptasa reversa en 19,5%. Al alta 79,5% (35/44) de los pacientes egresaron con profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol.

Las principales complicaciones fueron requerimiento de atención en unidad de cuidado intensivo 18,2%, falla ventilatoria 9,1%, hepatotoxicidad 9,1%, falla renal 4,5% y síndrome de reconstitución inmune en 2,3%.

La media de estancia hospitalaria fue de 22,1 días ± 20 y la estancia en unidad de cuidado intensivo fue 6,42 días. En nuestro estudio la letalidad en el paciente coinfectado VIH/TB fue del 9,1%.

Discusión

La incidencia de infección por micobacterias en pacientes con VIH/sida como se ha descrito en la literatura varía entre el 25 y el 30%, dependiendo de las series evaluadas^{5,26,27}. En nuestra serie encontramos un 27,7% de coinfección VIH/TB, con una incidencia anual de 4,6% para todas las infecciones por micobacterias y una incidencia anual para *M. tuberculosis* de 3,5% y para MNT de 0,8%, cifra que no se aleja con respecto a lo descrito en la literatura mundial para TB, pero con una diferencia llamativa para la incidencia descrita para MNT.

El compromiso clínico por micobacterias varía de manera importante en los pacientes con VIH/sida y está relacionado con el estado inmune y la prevalencia de TB y MNT, pero es el compromiso pulmonar el más frecuente, con una frecuencia hasta del 50%⁵. En nuestro estudio el compromiso pulmonar fue evidente desde el ingreso, con presencia de síntomas respiratorios en el 70% de los casos y documentándose compromiso pulmonar en el 54,5%, ya fuera como parte de infección diseminada, ya fuera como compromiso exclusivo (22,7%). Esto obedece a que en pacientes inmunosuprimidos la diseminación de la enfermedad es más frecuente y los síntomas respiratorios no son específicos o pueden estar ausentes y es por esta razón por lo que se debe recomendar que siempre en los pacientes con VIH/sida en nuestro medio se deba descartar infección por TB, teniendo en cuenta siempre que el grado de inmunosupresión es importante al momento de la evaluación clínica, el cual está en relación directa con el recuento de CD4.

La literatura estima que en pacientes coinfectados con VIH/sida y TB la prevalencia de TB-MDR es de 450.000 pacientes. La mortalidad en los coinfectados asciende a 456.000 pacientes por año^{3,28-31}. En países como España²⁹ se estima un 3,8% de TB-MDR, que contrasta con nuestro estudio, donde la cifra es un poco menor y los aislamientos con TB-MDR fueron del 2,3%. Otros estudios realizados en poblaciones europeas han descrito resistencia al menos a un fármaco en el 8,3% de la población, cifra que contrasta de forma importante con nuestra serie, en la que se encuentra resistencia al menos a un fármaco en un 18,2%. Hallazgos que nos deben alertar sobre el riesgo de resistencia de TB en nuestro medio, de tal manera que sería de gran valor implementar y normatizar en nuestro sistema de salud y protección social la realización de pruebas de biología molecular con detección de mutaciones de resistencia en pacientes con infección VIH y en todos los pacientes inmunosuprimidos. Es importante, además, poder identificar en nuestra comunidad los factores que influyen en esta

alta incidencia de resistencia a fármacos, teniendo siempre en cuenta que la coinfección por sí misma es uno de los factores de riesgo asociado a la resistencia. Excluyendo la coinfección, otras posibles causas que pueden explicar este fenómeno son la mala adherencia a los tratamientos combinados (anti-TB y tratamiento antirretroviral), reacciones adversas, reconstitución inmune, carencia de estrategias adecuadas de suministro y problemas socioeconómicos, lo cual conlleva incumplimiento y abandono de los regímenes, por ende, a la urgencia de resistencia a fármacos anti-TB y el desarrollo de multifarmacoresistencia (TB-MDR) o de resistencia extendida (XDR).

Una de las problemáticas a nivel mundial radica principalmente en la duración de los esquemas anti-TB utilizados para estos casos, pues deben usarse periodos de tiempo más largos que los habituales, con mayor probabilidad de efectos adversos y tasas de efectividad menores. Por otra parte, cepas de *M. tuberculosis* XDR responden por el 9,6% de los aislamientos reportados como resistentes y se han descrito ya en 92 países. Se hace pertinente, por tanto, un control más estricto para el correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes con TB, asegurar una mejor adherencia, promover la no interrupción de los esquemas y la investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos con nuevos blancos terapéuticos que puedan ayudar a contrarrestar la situación^{30,31}.

Se conoce que en la coinfección, la mortalidad puede llegar a ser tan alta como del 50% a los 3 meses en estudios realizados en África. En nuestra población la letalidad observada fue de 9,1%. Todo esto está estrechamente relacionado con el estado de inmunosupresión de los pacientes, los diferentes regímenes de tratamiento anti-TB y antirretroviral, el desarrollo de reconstitución inmune, la sumatoria de reacciones adversas y las diferencias genéticas y ambientales propias de cada población.

En nuestra serie también pudimos identificar factores que se asocian con mayor riesgo de coinfección VIH/TB y que han sido descrito en varios estudios de la literatura mundial y en algunos trabajos realizados en Colombia, pero nos permite aportar información valiosa para nuestra epidemiología y la epidemiología de las Américas, especialmente en la población hospitalizada con coinfección VIH/TB, donde pudimos documentar la relación existente entre las diferentes formas de presentación clínica, con la comorbilidad y el estado inmune del paciente. De igual forma, el poder documentar que la infección por MNT no es infrecuente en nuestras poblaciones nos obliga siempre a tenerlas presentes en el diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

Los hallazgos aquí encontrados no pueden extrapolarse a la población general, dado que son pacientes hospitalizados, con un mayor grado de comorbilidad y de inmunosupresión.

En nuestra serie, la ausencia de un grupo control no permite realizar asociaciones estadísticas que puedan explicar las diferencias observadas al compararnos con otros estudios realizados a nivel mundial. Adicionalmente el carácter retrospectivo conlleva en muchas ocasiones a la imposibilidad de recuperar información pertinente y de conocer qué tipo de seguimiento se realizó en estos pacientes antes o después de la hospitalización, dado que por las características de nuestro sistema de salud no son pacientes

georreferenciados y el seguimiento se hace por su aseguradora de salud, sin importar el beneficio del paciente. Desafortunadamente en nuestro sistema, en el paciente con infección VIH/sida y TB, la atención está atomizada, no es asignada a un grupo específico de especialistas y solo se busca en los hospitales o clínicas la resolución del evento que genera la hospitalización.

Conclusiones

En los casos de coinfección de VIH/micobacterias, *M. tuberculosis* es la más importante de las micobacterias aisladas y en nuestra serie de pacientes hospitalizados es llamativa la alta prevalencia de resistencia al menos a un fármaco y la MDR.

De los pacientes con coinfección VIH/TB, en el 54,5% se documentó compromiso pulmonar, siendo este tipo de compromiso también parte de TB diseminada en casi la mitad de los casos, todo esto debido al grado de inmunosupresión en relación con el recuento de CD4; cuanto mayor es el deterioro inmune, son más frecuentes las formas diseminadas y extrapulmonares.

En nuestra población la historia previa de tabaquismo, alcoholismo y consumo de drogas son factores posiblemente asociados al desarrollo del compromiso pulmonar. Cuando este ocurre usualmente es difuso y la presencia de lesiones cavitarias es inusual.

Actualmente, el reto a nivel mundial no se limita a lograr una reducción significativa en las tasas de incidencia de TB, VIH y de coinfección VIH/TB, sino que también es necesario controlar y evitar la propagación de cepas MDR. En 2012 se reportó TB-MDR en 3,6% de los casos nuevos y 20% en los que requerían un nuevo tratamiento, situación que nos alerta y nos obliga a tomar decisiones relevantes para su control.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses ni recibieron dinero de ninguna institución. El Hospital Pablo Tobón Uribe ofreció al grupo investigador todo el apoyo logístico necesario para llevar a cabo la recolección de datos, análisis estadístico y elaboración del artículo de investigación.

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Agradecimientos

Expresamos un especial agradecimiento a los integrantes del Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias e Infecciosas que participaron en algunas de las fases del estudio: Viviana M. Palacio Castaño, Humberto Zapata, Melissa Mejía, Natalia Salazar Valderrama, Luisa Naranjo, Luisa Guarín H.

Bibliografía

- UNAIDS. The Gap Report [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2014 [consultado 7 Oct 2014]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
- UNAIDS. Global report: UNAIDS report of the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2013 [consultado 7 Oct 2014]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013 [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [consultado 2 Sep 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/103227/1/WHO-HTML-TB-2013.15_spa.pdf
- Maartens G, Fordham von Reyn C, Baron EL. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. [Internet]. Actualizado; 2014 [consultado 27 Ago 2014]. Disponible en: [www.com](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/tb10a0114a.htm)
- Ladefoged K, Rendal T, Skifte T, Andersson M, Søborg B, Koch A. Risk factors for tuberculosis in Greenland: Case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(1):44–9.
- Rodríguez DA, Gil NA, Vera NR. Tuberculosis situation in Colombia 2007- 2008 with emphasis in pediatric cases and coinfection TB-VIH. *Infect*. 2010;14(3):195–205.
- Lahey T, Mackenzie T, Arbeit RD, Bakari M, Mtei L, Matee M, et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):151–8 [consultado 4 Sep 2014]. Disponible en: doi: 10.1093/cid/cis798.
- Ong A, Creasman J, Hopewell PC, Gonzalez LC, Wong M, Jasmer RM. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1): 25–31.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008;133:243–51.
- Ostroff S, Hutwagner L, Collin S. Mycobacterial species and drug resistance patterns reported by state laboratories-1992-93. En: *American Society for Microbiology General Meeting*. Atlanta, GA: American Society for Microbiology; 1993. p. U-9:170.
- Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan PK. Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2006. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):189–97.
- Alvaro-Meca A, Rodríguez-Gijón L, Díaz A, Gil A, Resino S. Incidence and mortality of tuberculosis disease in Spain between 1997 and 2010: Impact of human immunodeficiency virus (HIV) status. *J Infect*. 2014;68(4):355–62.
- Saraceni V, Durovni B, Cavalante SC, Cohn S, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Survival of HIV patients with tuberculosis started on simultaneous or deferred HAART in the The Rio cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5): 491–5.
- Burzynski J, Schluger NW. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(5): 492–8.
- Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial*. 2003;16(1):38–44.
- Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(1):107–59.
- Ministerio de salud y protección social. Resumen de Situación Epidemiológica del VIH/sida en Colombia 2012 [consultado 20 Nov 2014]. Disponible en http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio.vih/documentos/monitoreo_evaluacion/1_vigilancia_salud_publica/a_situacion_epidemiologica/RESUMEN%20EPIDEMIAS%20VIH%20FINAL%202012.pdf
- Instituto Nacional de Salud. Vivamos Sin Tuberculosis. Plan estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015. Tercera edición, diciembre 2009.
- Secretaría seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Boletín temático de salud 2012 [consultado 20 Nov 2014]. Disponible en: www.dssa.gov.co
- Cortes J, Hidalgo P, Rey D, Parra G, Gutierrez F. Tuberculosis in patients with HIV infection at the Hospital Universitario de San Ignacio: 2002-2006. *Infectio*. 2007;11(1):16–22.
- Acevedo J, González M, Sánchez C, Tobón A, Segura A. Incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en el Hospital La María de Medellín (Colombia), entre 2008-2009. *Infectio*. 2012;16 Supl 3:23–30.
- Murcia M, León C, de la Hoz F, Saravia J. Asociación micobacterias-VIH/sida en pacientes atendidos en un Hospital Universitario en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2007;9(1):97–105.
- Murcia MI, Gómez JE, Alvarado F, Bustillo JG, Deivels E, Gómez B, et al. Prevalencia de micobacterias en pacientes VIH/sida positivos en Bogotá D.C. *Rev Colomb Neumol*. 2001;13:249–61.
- Murcia MI, Leao SC, Ritacco V, Palenque E, de Oliveira RS, Reniero A, et al. Distribution of PRA patterns of clinical isolates of the *Mycobacterium avium* complex from Spain and South America. *Biomédica*. 2004;24(Suppl 1):60–4.
- Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandenbroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med*. 2012;156 1 Pt 1:37–40.
- Marchie TT, Akhigbe OT. Comparing the level of CD4 lymphocytes, to pulmonary features of tuberculosis in HIV patients in a local hospital. *Niger J Clin Pract*. 2010;13(3):259.
- Bernabe-Ortiz A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Rev Chil Infect*. 2008;25(2):104–7.
- Gonzalez J, Garcia JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255–74.
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Battista G. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621–9.
- Seyoum B, Demissie M, Worku A, Bekele S, Aseffa A. Prevalence and drug resistance patterns of mycobacterium tuberculosis among new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Eastern Ethiopia. *Tuberc Res Treat*. 2014;2014:753492.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasiljeva I, et al., TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371(8):723–32.