



VIH y tuberculosis en concomitancia con sarcoma de Kaposi y otras infecciones oportunistas. Atención en un hospital de referencia del estado de Tabasco, México

HIV and tuberculosis concomitant to Kaposi's sarcoma and other opportunistic infections. Care at a reference hospital in Tabasco, Mexico.

Obed Márquez-Quiroz,¹ Oscar Flores-Barrientos,² Marco Aurelio Gónzales-Romo³

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por VIH incrementa el riesgo de tuberculosis activa, ambas afecciones son causa frecuente de mortalidad en todo el mundo. El VIH manipula la producción de citocinas, lo que favorece la diseminación bacteriana, a su vez, la replicación del VIH es inducida por los macrófagos infectados por *M. tuberculosis*. La concomitancia de VIH y tuberculosis se relaciona con morbilidad y mortalidad elevadas, por lo que en pacientes con VIH es importante el diagnóstico y tratamiento tempranos contra la tuberculosis, en su forma activa y en la latente.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican dos casos de pacientes con SIDA en los que hubo coexistencia de sarcoma de Kaposi y tuberculosis diseminada, así como otras infecciones oportunistas.

CONCLUSIONES: Después de la introducción de los fármacos antirretrovirales la mortalidad y morbilidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana han disminuido; sin embargo, el sarcoma de Kaposi sigue siendo una neoplasia frecuente en estos pacientes y todavía se asocia con mortalidad significativa.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH; tuberculosis; sarcoma de Kaposi.

Abstract

BACKGROUND: HIV infection increases the risk of active tuberculosis; both entities are a frequent cause of mortality worldwide. HIV manipulates the production of cytokines which favors bacterial dissemination, in turn, the replication of HIV is induced by macrophages infected by *M. tuberculosis*. The binomial HIV and tuberculosis is associated with high morbidity and mortality, so in patients with HIV it is important the early diagnosis and treatment of tuberculosis, both in its active and latent form.

CLINICAL CASES: This paper reports two cases of patients with AIDS in which there was coexistence of Kaposi's sarcoma and disseminated tuberculosis, as well as other opportunistic infections.

CONCLUSION: After the introduction of antiretroviral drugs, the mortality and morbidity of patients with human immunodeficiency virus infection have decreased; however, Kaposi's sarcoma remains a frequent malignancy in these patients and is still associated with significant mortality.

KEYWORDS: HIV infection; Tuberculosis; Kaposi's sarcoma.

¹ División de Medicina Interna.

² Departamento de Infectología.

³ Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Secretaría de Salud Pública, Villahermosa, Tabasco, México.

Recibido: 12 de febrero 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Obed Márquez-Quiroz
oamq_22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Márquez-Quiroz O, Flores-Barrientos O, Gónzales-Romo MA. VIH y tuberculosis en concomitancia con sarcoma de Kaposi y otras infecciones oportunistas. Atención en un hospital de referencia del estado de Tabasco, México. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):255-264. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.2945>

ANTECEDENTES

La infección por VIH incrementa el riesgo de tuberculosis activa, ambas afecciones son causa frecuente de mortalidad en todo el mundo.¹ El VIH manipula la producción de citocinas, lo que favorece la diseminación bacteriana, a su vez, la replicación del VIH es inducida por los macrófagos infectados por *M. tuberculosis*.² La concomitancia de VIH y tuberculosis se relaciona con morbilidad y mortalidad elevadas, por lo que en pacientes con VIH es importante el diagnóstico y tratamiento temprano contra la tuberculosis, en su forma activa y en la latente; es importante considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas entre los fármacos antituberculosos y antirretrovirales, así como la aparición del síndrome inmunológico de reconstitución inmunológica.³ Se han hecho estudios en población con VIH que han demostrado la asociación de algunos factores y la infección por *M. tuberculosis*, estos factores son: carga viral elevada, conteo reducido de CD4+, falta de terapia antirretroviral y bajo índice de masa corporal.⁴ El sarcoma de Kaposi concomitante con infección por VIH ocurre con más frecuencia en hombres homosexuales coinfectados por HHV-8 con concentraciones de CD4 < 200 células/μL, hay afección pulmonar hasta en 30% de los casos; con el mismo conteo celular existe riesgo elevado de infección extrapulmonar por *M. tuberculosis*.⁵ La localización más frecuente es la piel, principalmente la cara, la cavidad oral y las extremidades inferiores; sin embargo, puede afectarse cualquier órgano, aunque es muy rara la infiltración a la médula ósea.⁵ El diagnóstico de certeza se establece por biopsia y en la actualidad existen diversas modalidades de tratamiento, ya sea local, que incluye crioterapia, radioterapia, terapia con láser e incluso quimioterapia localizada, o terapia sistémica con antraciclinas liposómicas, paclitaxel o alcaloides de la vinca.^{6,7}

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 32 años, homosexual pasivo, con antecedente de diagnóstico de infección por VIH en 2014, inició terapia antirretroviral con ATRIPLA 20 días previos a su ingreso. Cuatro meses antes tuvo astenia, adinamia, anorexia, disfagia y fiebre de 38°C, además, desde la misma fecha manifestó lesiones violáceas que evolucionaron de maculares a nodulares de bordes irregulares, que tenían distribución centrífuga; dos semanas previas a su hospitalización se agregó disnea, tos productiva con esputo hemoptoico. Ingresó con presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 94, frecuencia respiratoria de 20, temperatura: 36°C. Al examen físico se documentaron lesiones nodulares violáceas generalizadas y de distribución centrífuga. En los pulmones se evidenció un síndrome de consolidación basal derecho. Cursó con pancitopenia secundaria a anemia grado IV normocítica, normocrómica, leucopenia y trombocitopenia severa. En la radiografía de tórax se observaron nódulos espiculados difusos y una zona de consolidación basal y media derecha por confluencia de estos nódulos; la tomografía de tórax evidenció un patrón nodular difuso, con múltiples nódulos espiculados de bordes irregulares, confluentes hacia zonas de consolidación y tenían reforzamiento. Durante su estancia fue tratado con medidas de soporte y tratamiento antimicrobiano contra neumonía bacteriana, se enviaron muestras de esputo para cultivo, tinción de Gram y Ziehl-Neelsen, que resultaron negativas; para la pancitopenia se realizó BAMO y mielocultivo. En la endoscopia se documentó candidiasis esofágica KODSI II y se inició tratamiento con fluconazol. Durante su estancia el paciente tuvo rápido deterioro de la función pulmonar, con taquipnea e hipoxemia severa con cociente PaO₂/FiO₂ de 186 mmHg y un gradiente A-a de 86 mmHg, con SaO₂ de



85% por oximetría de pulso, lo que obligó a dar manejo avanzado de la vía aérea mediante intubación endotraqueal, durante el procedimiento se encontró epiglotis nodular y edema de laringe. El paciente evolucionó hacia insuficiencia respiratoria y medular, que no se alivió a pesar de apoyo ventilatorio mecánico y transfusión de hemoderivados, posteriormente falleció. *Post-mortem* se tomó biopsia pulmonar. Este paciente inició con un sarcoma de Kaposi que progresó rápidamente a un estadio IV B, ante la falta de conteo de CD 4+ no fue posible estadificarlo de acuerdo con la clasificación de la ACTG. Los resultados de histopatología reportaron sarcoma de Kaposi en la piel, la médula ósea y el pulmón, así como crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo de médula ósea (**Figura 1**).

Caso 2

Paciente masculino de la quinta década, homosexual pasivo, con diagnóstico de SIDA C3 con CD 4+: 45 células/ μ L y carga viral de 30,000 copias/ μ L, tuvo cuadro sugerente de infección de las vías respiratorias tratado como neumonía comunitaria con claritromicina sin mejoría, ante la persistencia de la fiebre, disnea y tos no productiva acudió a nuestra unidad. Al examen físico se encontró caquético, con aumento de la mecánica ventilatoria y estertores crepitantes finos diseminados, sin otros hallazgos de relevancia a la exploración. La radiografía de tórax evidenció una zona nodular apical izquierda con broncograma aéreo, hallazgos que se correlacionaron en la tomografía de tórax de alta resolución con ventana pulmonar donde además se observó patrón en árbol de gemación y derrame pleural bilateral mínimo, gasométricamente con hipoxemia severa y gradiente alvéolo arterial elevado; con los datos mencionados se sospechó neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se inició tratamiento con TMP-SMX y esteroide durante 21 días, fue necesario el uso de oxígeno suplementario; además, se realizó

baciloscopia que resultó positiva y se inició tratamiento acortado estrictamente supervisado contra tuberculosis, durante su estancia se documentó bicitopenia, por lo que se realizó BAMO que reportó plasmocitosis 10% y BAAR en tinción de Ziehl-Neelsen, además, el micocultivo resultó positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Durante su hospitalización aparecieron lesiones maculopapulares de coloración violácea que observamos inicialmente en los pies, posteriormente aparecieron en la espalda y el tórax anterior y finalmente en la región frontal y el resto de las extremidades, estas lesiones fueron sugerentes de sarcoma de Kaposi, lo que nos obligó a tomar biopsia de piel para confirmar este diagnóstico (**Figura 2**). En cuanto al sarcoma de Kaposi, se consideró valganciclovir, debido a la coinfección por *M. tuberculosis* se decidió diferir la quimioterapia. A las dos semanas de haber iniciado la terapia antituberculosa se inició tratamiento antirretroviral con efavirenz, tenofovir y emtricitabina, se agregó profilaxis contra infecciones oportunistas y el paciente egresó con seguimiento por la consulta externa.

DISCUSIÓN

Después de la introducción de los fármacos antirretrovirales la mortalidad y morbilidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han disminuido; sin embargo, el sarcoma de Kaposi sigue siendo una neoplasia frecuente en estos pacientes y todavía se asocia con mortalidad significativa de, incluso, 12.8%, sobre todo relacionada con infección con agentes oportunistas.⁴

La tuberculosis sigue siendo causa importante de mortalidad por infección en todo el mundo; en 2016, 1.7 millones de personas murieron a causa de ésta.⁸ La infección ocurre al inhalar gotas respiratorias que contienen el bacilo, la respuesta inmunitaria limita la replicación del microorganismo de 2 a 12 semanas, pero

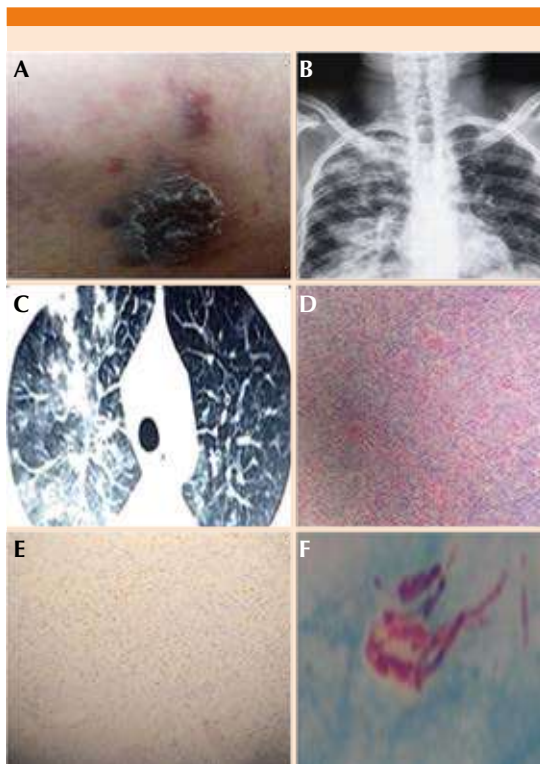


Figura 1. A. Lesión violácea, nodular de bordes irregulares con zonas de descamación, en la piel que recubre el trapecio. B. Telerradiografía de tórax que muestra reducción de la tráquea en su tercio proximal, patrón nodular de predominio derecho con masas que confluyen en zona de consolidación. C. Corte axial de tomografía de tórax simple en ventana pulmonar, se observan múltiples nódulos hiperdensos, espiculados y confluentes, con aumento de la vasculatura. D. Biopsia de piel en la que se observa lesión neoplásica mesenquimatosa, con estroma. E. Detección inmunohistoquímica CD34 y CD31 VHH-8 positivo en 70%. F. Bacilos ácido alcohol resistentes en frotis de médula ósea.

los bacilos permanecen viables por años, condición conocida como tuberculosis latente, las personas con tuberculosis latente son asintomáticas y no infectantes. La enfermedad activa puede manifestarse después de la exposición a *M. tuberculosis* o reactivarse de una infección latente.⁹ El riesgo de reactivación en pacientes con VIH es de 3 a 16% por año.¹⁰ En

pacientes con VIH la infección puede ocurrir independientemente del conteo de CD4+, pero el riesgo se incrementa con la progresión de la inmunodeficiencia.^{10,11}

Se define como tuberculosis latente a la que se manifiesta en pacientes con una prueba de tuberculina positiva sin evidencia radiográfica ni clínica de tuberculosis activa; actualmente existen dos métodos para su diagnóstico: la prueba de tuberculina y la prueba liberadora de interferón gamma, IGRA, por sus siglas en inglés.⁹ La primera se considera positiva cuando

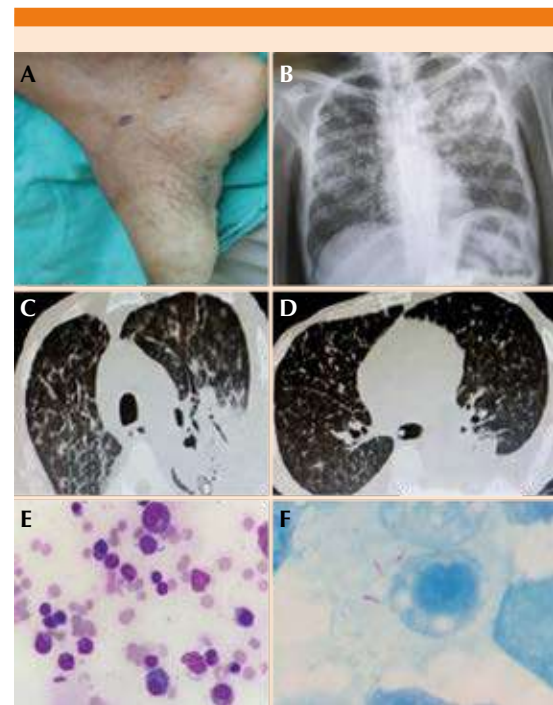


Figura 2. A. Lesiones maculopapulares de coloración violácea en el pie derecho. B. Radiografía de tórax que muestra patrón reticular en alas de mariposa con neumonía fímica apical izquierda. C y D. Tomografía de tórax de alta resolución en la que observamos patrón en árbol en gemación difuso, con zona de consolidación apical posterior izquierda y derrame pleural bilateral. E. Frotis de médula ósea. F. Tinción de Ziehl-Neelsen en médula ósea con bacilos ácido alcohol resistentes.



se observa una induración mayor a 5 mm en las 48 a 72 horas posteriores de la inyección intradérmica de tuberculina, tiene la desventaja de dar resultados falsos positivos en personas que han recibido la vacuna BCG y falsos negativos en pacientes con inmunodepresión severa; se recomienda repetir la prueba en pacientes con VIH después de iniciar tratamiento antirretroviral y alcanzar un conteo de CD4+ superior a 200 células/mm³, además de realizar la prueba anualmente en pacientes con VIH y mayor riesgo de adquirir tuberculosis por tener contacto con personas con la enfermedad activa.^{3,9} El segundo método, IGRA, tiene especificidad de 92 a 97%, tiene la ventaja de menor reactividad cruzada con la vacuna BCG, pero también disminuye su sensibilidad en pacientes con inmunodepresión severa. No hay evidencia del beneficio del uso de ambos métodos de manera concomitante, por lo que esa práctica no se recomienda.^{3,9} Una vez que se ha excluido tuberculosis activa y si no existen contraindicaciones, los pacientes con VIH que tengan una prueba positiva para escrutinio de tuberculosis deben recibir tratamiento contra tuberculosis latente, el tratamiento de elección es isoniazida 300 mg/día por vía oral durante nueve meses, se recomienda agregar piridoxina 25-50 mg/día para reducir el riesgo de neuropatía.¹² Existe un régimen alternativo de 12 semanas basado en rifapentina, 750 mg semanales en pacientes con peso de 32.1-49.9 kg o 900 mg semanales en sujetos con peso superior a 50 kg, asociada con isoniazida 15 mg/kg a la semana (máximo 900 mg) más piridoxina 50 mg semanales.⁹ Es importante vigilar los efectos adversos vinculados con el tratamiento, como hepatotoxicidad y neuropatía, también es importante valorar la función hepática previa al tratamiento y determinar la existencia de enfermedad hepática subyacente.⁹

En cuanto a la tuberculosis activa, las manifestaciones clínicas clásicas como tos, fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso tienen

alta sensibilidad, pero baja especificidad para el diagnóstico, aunque la sensibilidad disminuye en pacientes con terapia antirretroviral. Es importante identificar a los pacientes con frecuencia respiratoria mayor a 30/min, frecuencia cardíaca mayor a 120/min, temperatura mayor a 39°C, concentraciones bajas de hemoglobina, leucocitosis e infiltrados pulmonares, casos que ameritan hospitalización.¹³⁻¹⁵ Las manifestaciones clínicas y radiográficas de la tuberculosis activa son influenciadas por el grado de inmunodepresión.^{16,17} En pacientes con conteo de CD4+ > 200 células/mm³ las manifestaciones clínicas son similares a las de una persona no infectada por VIH, con infiltrados, cavitaciones o ambos en el lóbulo superior en la radiografía.¹⁸ En pacientes con conteo de CD4+ < 200 células/mm³ los hallazgos radiográficos de tuberculosis pulmonar son marcadamente diferentes, los infiltrados no muestran predilección por los lóbulos superiores y no es común que existan cavitaciones.^{16,18,19} En la tomografía de tórax puede observarse un patrón reticulonodular leve a pesar de que la radiografía de tórax sea normal,²⁰ con incremento del grado de inmunodeficiencia son más comunes las formas extrapulmonares o diseminadas de tuberculosis.²¹

En cuanto al diagnóstico, las baciloscopias de esputo negativas en pacientes con tuberculosis y VIH son comunes, particularmente en quienes tienen mayor grado de inmunodepresión, pero este último factor no influye en la precisión diagnóstica del cultivo, cuando se utilizan ambas técnicas, la sensibilidad del cultivo es mayor. En el caso de tuberculosis extrapulmonar la precisión diagnóstica de baciloscopias, cultivos e histopatología es alta, pero en pacientes con inmunodepresión severa no suelen observarse las reacciones granulomatosas habituales.²²⁻²⁴ Si existe sospecha de daño pleural, pericárdico, del peritoneo y del sistema nervioso central, deben obtenerse muestras de líquido pleural, líquido de ascitis y líquido cefalorraquídeo, estas pruebas

pueden ser una gran herramienta diagnóstica en caso de aislarse *M. tuberculosis*.^{17,21} Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos permiten un diagnóstico rápido, algunas pruebas permiten diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias, además de proveer rápida detección de resistencia a fármacos; son más sensibles que las baciloscopias, siendo positivos 50-80% de los casos con baciloscopias negativas y positivos hasta en 90% cuando la prueba se realiza en tres muestras diferentes.²⁵⁻²⁷ La prueba Xpert MTB/RIF puede detectar *M. tuberculosis* y mutaciones en el gen *rpoB* asociadas con resistencia a rifampicina.²⁸ La prueba de lipoarabinomano (LAM) puede realizarse en orina, sobre todo en pacientes con conteo de CD4+ < 100 células/mm³, con sensibilidad entre 37 y 56% y especificidad de 95%.²⁹⁻³¹ Las pruebas de tuberculina e IGRA pueden ser útiles en circunstancias inusuales en las que es difícil obtener evidencia de enfermedad activa; sin embargo, su negatividad no debe interpretarse como ausencia de enfermedad activa.³²

El tratamiento es prácticamente el mismo que para los otros pacientes que no tienen VIH, consta de cuatro fármacos: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Si se comprueba resistencia a rifampicina con o sin resistencia a otro fármaco debe prescribirse un régimen contra tuberculosis resistente a múltiples fármacos, que incluya fluoroquinolona y aminoglucósido inyectable. En los casos de tuberculosis sensible a fármacos, los pacientes deberán recibir dos meses de fase intensiva con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida; el etambutol debe discontinuarse cuando la susceptibilidad a isoniazida y rifampicina se ha confirmado. Posteriormente se continuará con una fase de cuatro meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina en caso de tuberculosis no complicada.^{3,9}

En cuanto al inicio de la terapia antirretroviral, ha sido controvertido el momento de inicio; sin

embargo, en los últimos años se han llevado a cabo estudios clínicos que han dilucidado el momento óptimo de su inicio:

El estudio SAPIT, en el que se analizaron 642 adultos de Sudáfrica, con conteo de CD4+ < 500 células/mm³ y baciloscopias positivas, distribuidos en dos grupos, uno en el que se inició la terapia antirretroviral después de finalizar la fase intensiva, pero antes de completar el tratamiento contra la tuberculosis, y otro grupo en el que se inició la terapia antirretroviral después de finalizar la terapia antituberculosa. El estudio se detuvo debido a que la mortalidad fue 56% más baja en el primer grupo, demostrando que la terapia antirretroviral debe iniciarse antes de completar el tratamiento antituberculoso.³³ En el estudio CAMELIA se analizaron 661 adultos en Camboya con tuberculosis pulmonar confirmada y un conteo medio de CD4+ de 25 células/mm³, que fueron distribuidos al azar para recibir terapia antirretroviral a las 2 o a las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento contra la tuberculosis. La tasa de mortalidad decreció desde 13.77 por cada 100 personas por año en el grupo de la semana 8, hasta 828 por cada 100 personas por año en el grupo de la semana 2 (con valor $p = 0.002$) y 95% de los participantes que sobrevivieron tuvieron supresión viral.³⁴ En el estudio ACTG A52221 se distribuyeron al azar 809 individuos de América del Sur, Norteamérica, África y Asia, con tuberculosis y media de conteo de CD4+ de 77 células/mm³, los pacientes se distribuyeron en grupos de inicio inmediato de la terapia antirretroviral (dos semanas después del inicio de la terapia antituberculosa) y de inicio temprano (8 a 12 semanas después del inicio de la terapia antituberculosa). Una nueva infección oportunista o muerte ocurrieron en 12.9% en el grupo de inicio inmediato, en comparación con 16.1% en el grupo temprano, alrededor de la semana 48. En los pacientes con conteo de CD4+ < 50 células/mm³, 15.5% de los pacientes del grupo de inicio inmediato *versus* 26.6% de los pacientes del grupo de inicio temprano padecie-



ron SIDA y murieron. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica fue más común en los participantes de inicio inmediato (11%) en comparación con los de inicio temprano (5%). La supresión viral fue similar en los dos grupos.³⁵ El estudio TB-HAART incluyó 1538 individuos con infección por VIH en Sudáfrica, Uganda, Zambia y Tanzania, quienes tenían tuberculosis pulmonar confirmada por cultivo y conteo de CD4+ > 220 células/mm³ y habían completado dos semanas de tratamiento contra la tuberculosis. Los individuos se distribuyeron al azar en dos grupos, uno de inicio temprano (dos semanas después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis) y otro de inicio tardío (seis meses después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis). Los desenlaces primarios fueron falla del tratamiento antituberculoso, tuberculosis recurrente y muerte a los 12 meses de haber iniciado el tratamiento contra la tuberculosis. Éstos ocurrieron en 8.5% de los participantes de inicio temprano *versus* 9.2% en los de inicio tardío. La tasa de mortalidad, la incidencia de efectos adversos grados 3 y 4 y la incidencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica no difirieron significativamente entre grupos.³⁶

CONCLUSIÓN

La terapia antirretroviral se recomienda a todas las personas con infección por VIH y tuberculosis. En pacientes que no han recibido tratamiento deben iniciarse las dos terapias; al inicio del tratamiento antituberculoso, si tiene un conteo de CD4 < 50 células/mm³; en casos de pacientes con conteo de CD4+ superior y en los que no hay evidencia de meningitis tuberculosa la terapia antirretroviral puede iniciarse a las ocho semanas de haber iniciado el tratamiento antituberculoso. Cuando la tuberculosis afecta a pacientes que ya se encuentran con terapia antirretroviral, el tratamiento antituberculoso debe iniciarse de manera inmediata y la terapia antirretroviral modificarse

para evitar interacciones farmacológicas y mantener la supresión virológica.^{3,9}

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica se define como el empeoramiento de una condición preexistente posterior al inicio de la terapia antirretroviral;³⁷ las condiciones mencionadas pueden ser de causa infecciosa (virales, bacterianas, micobacterianas, fúngicas e infecciones por protozoarios) o no infecciosas, como enfermedades autoinmunitarias y reumatológicas.³⁸ El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica asociado con tuberculosis es una complicación temprana de la terapia antirretroviral en pacientes con tuberculosis diagnosticada recientemente o en sujetos con enfermedad activa no diagnosticada,⁹ puede clasificarse en paradójico o desenmascarado.³⁹

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica paradójico por tuberculosis se manifiesta en pacientes que han tenido alivio de la tuberculosis previo al inicio del tratamiento antirretroviral, con síntomas nuevos o recurrentes una a cuatro semanas después de iniciar la terapia antirretroviral; estos síntomas incluyen fiebre, adenopatías e infiltrados pulmonares; la mortalidad no es común en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica paradójico por tuberculosis; sin embargo, puede haber condiciones graves, como tuberculomas cerebrales, meningitis tuberculosa, derrame pericárdico que puede llevar a tamponamiento cardíaco, infiltrados pulmonares con insuficiencia respiratoria, así como adenopatías que ocasionan obstrucción de la vía aérea y ruptura esplénica por esplenomegalia.⁴⁰⁻⁴³ En pacientes con tuberculosis diseminada es común el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica por tuberculosis hepática, manifestado por hepatomegalia, lesión colestásica e ictericia que puede ser difícil de diferenciar de reacción adversa a fármacos antituberculosos.^{44,45} Existen factores de riesgo bien identificados contra el síndrome inflamatorio

de reconstitución inmunológica paradójico por tuberculosis, éstos son $CD4+ < 100$ células/mm³, carga viral elevada y tuberculosis diseminada y extrapulmonar, así como un intervalo corto entre el inicio del tratamiento contra la tuberculosis y el inicio de la terapia antirretroviral.⁴⁶⁻⁵¹

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica por tuberculosis desenmascarado puede afectar principalmente a pacientes que tienen tuberculosis oligosintomática que elude el diagnóstico al inicio de la terapia antirretroviral; estos pacientes manifiestan una forma acelerada de tuberculosis en la primera semana de iniciar el tratamiento antirretroviral. Una manifestación común es tuberculosis pulmonar de evolución rápida con fiebre, dificultad respiratoria, sepsis e infiltrados pulmonares; sin embargo, pueden desarrollarse manifestaciones focales como abscesos y adenitis.⁹

En cuanto al tratamiento contra el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica por tuberculosis, muchos casos son leves y de alivio espontáneo, por lo que el tratamiento sintomático con AINES es apropiado; sin embargo, en casos severos en los que se pone en riesgo la vida debe iniciarse tratamiento con esteroides, prednisona 1.5 mg/kg por dos semanas, posteriormente 0.75 mg/kg por dos semanas, con reducción gradual de la dosis.⁹

El primer caso comunicado fue un paciente con inmunodepresión severa con tuberculosis e infección por VIH concomitantes con sarcoma de Kaposi y candidiasis esofágica; si bien tenía el antecedente de inicio de terapia antirretroviral, no se consideró síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica porque no se documentó reconstitución inmunológica; falleció por complicaciones de un sarcoma de Kaposi avanzado y tuberculosis diseminada que lo llevaron a disfunción orgánica múltiple. El segundo caso fue un individuo con carga

viral alta y bajo conteo de $CD4+$ en el que se documentó tuberculosis diseminada también en asociación con sarcoma de Kaposi, en el que se inició tratamiento antituberculoso y a las dos semanas de terapia se inició tratamiento antirretroviral y se encuentra en seguimiento por la consulta externa.

REFERENCIAS

1. Mukadi YD, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52. DOI: 10.1097/00002030-200101260-00002.
2. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva: World Health Organization, 2010.
3. Machuca I, Vida E, De la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* Diciembre 2017. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.10.009.
4. Beltrán-León M, Pérez-Llanos F, Sánchez L, Parra-López M, Sánchez R, Awad C, Granda A, Quintero E, Briceño O, Cruz O, Murcia M. Prevalencia y factores asociados a tuberculosis y las micobacteriosis en pacientes positivos para HIV en Bogotá. *Biomédica* 2018. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3410>.
5. Lambert A, Merlo A. Human immunodeficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med* 2013 Jun;34(2):255-72. doi: 10.1016/j.ccm.2013.01.008.
6. Seftter E, Tam M. Kaposi sarcoma treatment. *National Institute of Cancer* 2015.
7. Fatahzadeg M. Kaposi's sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jan;113(1):2-16. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.011.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017.
9. AIDSinfo guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. September 2019. V1-V40.
10. Sonnenberg O, Lynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Fausset P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South Africa gold miners. *J Infect Dis* 2005;192(2):150-158. <https://doi.org/10.1086/426827>.
11. Wood R, Maartens G, Lobard CJ. Risk factor for developing tuberculosis in HIV-1 infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(1):75-80. DOI: 10.1097/00126334-200001010-00010.
12. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis a



- randomized double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2014;384(9944):682-690. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60162-8.
13. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Glynn JR. Effect of antiretroviral therapy on the diagnostic accuracy of symptom screening for intensified tuberculosis case finding in South Africa HIV Clinic. *Clin Infect Dis* 2012;55(12):1698-1706. doi: 10.1093/cid/cis775.
14. Cain KP, McCrthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2019;362(8):707-716. DOI: 10.1056/NEJMoa0907488.
15. Hanifa Y, Fielding KL, Chihota VN, et al. A clinical scoring system to prioritise investigation for tuberculosis among adults attending HIV clinics in South Africa *PLoSOne* 2017;12(9):e0181519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181519>.
16. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(1):53-56. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.53.
17. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1292-1297. DOI: 10.1164/ajrccm/148.5.1292.
18. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelseon ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997;25(2):242-246. DOI: 10.1086/514546.
19. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis* 1995;76:518-21. DOI: 10.1016/0962-8479(95)90527-8.
20. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, et al. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implication for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(4):397-403.
21. Shafer RW, Kim DS, Weiss JR, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus. *Infection Medicine* 1991;70(6):384-397. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1097%2F00005792-199111000-00004>.
22. Elliot AM, Halwiindi B, Hayes RJ. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993;96(1):1-11.
23. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2009;9(3):173-184. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70043-X.
24. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):111-115. DOI: 10.1093/cid/ciw694.
25. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa0907847.
26. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007;11(3):1-196. DOI: 10.3310/hta11030.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(1):7-10.
28. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. 2011.
29. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. *Eur Respir J* 2012;40(5):1211-1220. doi: 10.1183/09031936.00201711.
30. Shah M, Ssengooba W, Armstrong D, et al. Comparative performance of urinary lipoarabinomannan assays and Xpert MTB/RIF in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2014;28(9):1307-1314. doi: 10.1097/QAD.0000000000000264.
31. Kerkhoff AD, Barr DA, Schutz C, et al. Disseminated tuberculosis among hospitalised HIV patients in South Africa: a common condition that can be rapidly diagnosed using urine-based assays. *Sci Rep* 2017;7(1):10931. doi: 10.1038/s41598-017-09895-7.
32. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1-25.
33. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa0905848.
34. Blanc F, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
35. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-1491. doi: 10.1056/NEJMoa1013607.
36. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):563-571. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70733-9.

37. Murthy A, Marulappa R, Hegde U, Kappadi D, Ambikathana UK, Nair P. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: A review. *J Int Oral Health* 2015;7(4):92-95.
38. Fernandez-Martinez RF, Arenas R. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). A review to understand. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36(3):113-119.
39. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8(8):516-523. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70184-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70184-1).
40. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):361-373. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70140-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70140-7).
41. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
42. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(12):1282-1289.
43. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):e96-107. doi: 10.1086/598988.
44. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS* 2007;21(17):2362-2363. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f1be39.
45. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):667-676. <https://dx.doi.org/10.1086%2F596764>.
46. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1709-1712. DOI: 10.1086/425742.
47. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21(3):335-341. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328011efac.
48. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect*. 2006;53(6):357-363. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.01.002.
49. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10(3):417-422.
50. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(4):423-428. doi: 10.1097/QAI.0000000000000030.
51. Narendran G, Andrade BB, Porter BO, et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS One*. 2013;8(5):e63541. doi: 10.1371/journal.pone.0063541.