

# Infecciones micobacterianas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en Cali, Colombia

María del Pilar Crespo,<sup>1,2</sup> Raúl Heli Corral,<sup>1,3</sup> Alberto Alzate,<sup>1</sup>  
Gabriel Carrasquilla<sup>1</sup> y Nory Sánchez<sup>3</sup>

## RESUMEN

Se determinó la prevalencia de las infecciones por micobacterias en una muestra de 155 individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados en el Instituto de los Seguros Sociales (ISS) de Cali, Colombia. Se les realizó la prueba de la tuberculina (PPD 2UT RT23) y se investigó activamente la presencia de micobacterias mediante microscopía directa y cultivo de sangre, orina, heces y aspirado gástrico; cuando así lo indicó el cuadro clínico, también se examinaron y cultivaron muestras de líquido cefalorraquídeo, médula ósea y esputo.

La ausencia de reactividad a la tuberculina fue significativamente más frecuente en los pacientes que en los controles (91,3%, frente a 57,4%.  $\chi^2 = 33$ ;  $P = 0$ ). La prevalencia de la tuberculosis fue de 6,5%, en comparación con 0,04% en los afiliados al ISS VIH-negativos (intervalo de confianza binomial exacto de 95%: 0,0313 a 0,1154%). Las micobacterias no tuberculosas (MNT), presentes en 43 pacientes, fueron significativamente más frecuentes que *Mycobacterium tuberculosis* (27,7% frente a 6,5%.  $\chi^2 = 24,78$ ;  $P = 0,000\ 001$ ), pero solo fueron causa de enfermedad en algunos casos. Las especies más frecuentes fueron las del complejo *M. avium-intracellulare*. *M. avium-intracellulare* y *M. fortuitum* tuvieron una prevalencia total de 7,1% y fueron las MNT de mayor prevalencia como causantes de enfermedad en estos pacientes (4,5%); además fueron responsables de tres casos de infección diseminada.

La enfermedad clínica por *M. tuberculosis* o MNT y la anergia completa a la tuberculina se asociaron al estadio IV de la infección por VIH y a los recuentos de linfocitos  $CD4 \leq 400/\mu L$ . No obstante, la falta de respuesta inmunocelular, manifestada por una escasa reactividad a la tuberculina, se detectó desde el estadio de portador asintomático del VIH. El progresivo deterioro del sistema inmunitario de los pacientes VIH-positivos es el factor determinante de la alta morbilidad y mortalidad de las infecciones por micobacterias, que requieren la pronta instauración de quimioprofilaxis o tratamiento.

La pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha alterado la epidemiología de la tuberculosis (TBC) en muchos países. El deterioro del sistema inmunita-

rio causado por el VIH hace que los afectados sean no solo más vulnerables a la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, sino también más susceptibles a la reactivación de antiguas infecciones ocultas.

La asociación entre el VIH y la TBC ha sido ampliamente reconocida desde los primeros estudios publicados en los Estados Unidos de América en 1985, tras la detección de un inesperado au-

mento de los casos de TBC en pacientes VIH-positivos (1). En octubre de 1990, la Organización Mundial de la Salud estimó que 3,9% de los casos mundiales de TBC estaban asociados a la positividad para el VIH, y en 1992 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos registraron un significativo aumento del porcentaje de infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT), especialmente *M. avium* (2, 3).

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Enviar toda la correspondencia a la siguiente dirección postal: María del Pilar Crespo, Cra. 74 A, N° 11 A 17, Cali, Colombia. Tlf: +57 2 3398410. Fax +57 2 3317499.

<sup>2</sup> Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Hospital de la Seguridad Social, Cali, Colombia.

La TBC tiene una alta prevalencia en los países en desarrollo. Estudios realizados en diferentes países africanos han mostrado un marcado aumento de su incidencia a partir de 1985. Se ha estimado que, solo en Africa, hay alrededor de 6 millones de individuos infectados por el VIH, de los cuales 2,8 millones también padecen TBC (4-6). Entre los haitianos VIH-positivos residentes en Estados Unidos, 60% padecen TBC (7). En los países latinoamericanos no hay mucha información sobre las infecciones por micobacterias, y en particular por MNT, en individuos VIH-positivos. Sin embargo, en Africa se ha observado que, al contrario de lo que ocurre en los países desarrollados, no son frecuentes las infecciones por MNT (8, 9). En Colombia, la incidencia de TBC en 1990 fue de 34,9 casos por 100 000 habitantes y Cali fue considerada como zona de alto riesgo, con tasas de 25 a 50 casos por 100 000 habitantes (10).

Teniendo en cuenta estos datos, en junio de 1991 iniciamos un estudio para determinar la prevalencia de las infecciones por micobacterias en individuos VIH-positivos atendidos en el Instituto de los Seguros Sociales (ISS) de Cali, Colombia. En un estudio piloto de nuestra población VIH-positiva se había registrado una alta prevalencia de infecciones tanto por *M. tuberculosis* como por otras micobacterias, y las pruebas de la tuberculina realizadas durante la fase preliminar de este estudio habían demostrado la existencia de una asociación entre la anergia y la positividad al VIH, incluso en los estadios tempranos de la infección por este virus (11).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Aleatoriamente se seleccionaron 155 individuos VIH-positivos afiliados al ISS de Cali, quienes, de acuerdo con los criterios de los CDC (12), fueron agrupados del siguiente modo: 67 en estadio II (portadores asintomáticos), 27 en estadio III (linfadenopatía generalizada persistente) y 61 en estadio IV (síndrome de inmunodeficiencia adquirida: sida). Como grupo de control

de la respuesta a la tuberculina se seleccionaron aleatoriamente 61 pacientes de la unidad de traumatología sin factores de riesgo para contraer la infección por VIH. Ambos grupos fueron sometidos a la prueba de la tuberculina, consistente en la inyección intradérmica de 0,1 mL de PPD 2UT RT23 en la cara volar del antebrazo; la prueba se repitió dos a tres semanas más tarde. A las 72 horas de la inyección se midió el diámetro transversal de la induración. La prueba fue interpretada de acuerdo con los criterios de los CDC (1) y de la *American Thoracic Society* (13) y se consideró positiva cuando la induración fue > 5 mm en los pacientes VIH-positivos, o > 10 mm en los controles. Se registraron la edad, el sexo y la presencia de cicatrices de la BCG. En los pacientes se efectuaron radiografías de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral y se obtuvieron muestras de sangre, aspirado gástrico, heces y orina para ser observadas al microscopio y sometidas a cultivo de micobacterias. Además, cuando así lo indicaron los síntomas clínicos, también se examinaron y cultivaron muestras de médula ósea, líquido cefalorraquídeo o esputo.

Cada muestra fue dividida en dos partes: con una se realizó una extensión coloreada con el método de Ziehl-Neelsen para ser observada al microscopio y la otra fue procesada para ser cultivada a 37 °C durante 6 meses en los medios de Ogawa-Kudoh y Middlebrook 7 H-11. Las muestras de sangre fueron procesadas para cultivo con la técnica de lisis por centrifugación a 2 500 g durante 30 minutos con desoxicolato sódico al 4,5%. Antes de ser cultivadas, las muestras de esputo fueron tratadas con NaOH al 4% durante 2 minutos. Con las muestras fecales se realizó una suspensión de 1 g de heces en 5 mL de caldo de Middlebrook 7 H-9 y, tras centrifugación, se cultivó el sedimento. A 30 mL de orina de la primera micción del día se les añadieron 10 mL de fosfato trisódico al 20%; a las 2 horas se centrifugó y, después de descontaminar el sedimento, se cultivó. A 10 mL de aspirado gástrico se les añadieron 2 mL de fosfato trisódico al 10% y, después de centrifugar y descontami-

nar la mezcla, se cultivó. Las muestras de líquido cefalorraquídeo y médula ósea fueron cultivadas directamente. Las micobacterias fueron identificadas mediante pruebas bioquímicas (niacina, nitratos, catalasas). Las MNT fueron enviadas al Instituto Nacional de Salud de Colombia para su completa identificación.

Los linfocitos de la sangre periférica se tipificaron mediante la técnica inmunocitoquímica de los inmunocomplejos fosfatasa alcalina-antifosfatasa, según la modificación de 1984 del protocolo de Erber et al. (14), utilizando anticuerpos monoclonales (Dakopatts, Glostrup, Dinamarca) frente a los linfocitos B (CD19), T totales (CD3), T cooperadores (CD4) y T supresores/citotóxicos (CD8). De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios de población (12, 14), se consideraron normales los recuentos de linfocitos CD4 > 400/μL.

Para las variables continuas, dependiendo del tipo de distribución, se calcularon las medias aritméticas o geométricas y las desviaciones estándar. Para las variables categóricas se calcularon las frecuencias relativas y absolutas. En casos extremos, los datos fueron sometidos a transformación logarítmica para reducir la variabilidad. Para comparar medias entre grupos se utilizó la *t* de Student, y para comparar proporciones se utilizaron tablas de contingencia y, según el caso, la prueba exacta de Fisher, la prueba de la *ji* al cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba de la  $\chi^2$  para tendencias. El nivel de significación estadística se fijó en  $P < 0,05$ . Para estimar las asociaciones entre las variables se calculó la razón de posibilidades (*odds ratio*: OR), ampliamente utilizada en los estudios de casos y controles. Para algunas variables, como la edad, se efectuaron análisis estratificados en los que se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel y se calcularon los intervalos de confianza de 95% (IC95%).

## RESULTADOS

De los 155 pacientes estudiados, 149 (96,1%) eran hombres y 6 (3,9%) mujeres, con una media de 32,9 años de edad. A su vez, en el grupo de control

había 57 hombres (93,4%) y 4 mujeres (6,6%), con una media de 34,2 años de edad. Ambos grupos eran comparables con respecto tanto al sexo (prueba de Fisher;  $P = 0,473$ ) como a la edad ( $t = 0,18$ ; 213 grados de libertad;  $P = 0,4$ ). Tras la estratificación en tres grupos de edad (19–25, 26–35 y > 35 años), la distribución seguía siendo similar en los pacientes y en los controles ( $\chi^2 = 4,01$ ; 2 grados de libertad;  $P = 0,13$ ).

### Respuesta a la tuberculina en los pacientes y los controles

Cinco pacientes no se presentaron a la lectura de la prueba. Aunque la exposición a la BCG fue similar en ambos grupos ( $\chi^2 = 2,55$ ;  $P = 0,11$ ), la ausencia de reactividad a la tuberculina fue significativamente más frecuente en los pacientes (137/150; 91,3%) que en los controles (35/61; 57,4%) ( $\chi^2 = 33$ ;  $P = 0$ ). De los individuos que no respondieron a la primera dosis de tuberculina, solo dos, uno de cada grupo, respondieron a la segunda dosis. Al analizar los resultados en función del estadio clínico, la estrecha asociación entre la positividad al VIH y la anergia a la tuberculina se hizo más fuerte a medida que progresaba la infección por VIH (cuadro 1).

También se observó una tendencia al aumento del porcentaje de casos con recuentos de linfocitos CD4  $\leq 400/\mu\text{L}$  a medida que la enfermedad progresaba del estadio II al IV (cuadro 2). Además, los recuentos de células CD4  $\leq 400/\mu\text{L}$  fueron más frecuentes en los pacientes anérgicos que en los que respondían a la tuberculina. Al agruparlos por estadio clínico, 23% de los pacientes anérgicos en estadio II tenían recuentos de células CD4  $\leq 400/\mu\text{L}$ , mientras que en los anérgicos en estadio IV este porcentaje aumentó a 52,5%. Excepto uno, todos los pacientes que reaccionaron a la tuberculina presentaban recuentos de células CD4  $> 400/\mu\text{L}$ , mientras que de los 112 anérgicos, 46 (41,1%) tenían recuentos inferiores a esa cifra (cuadro 3).

La tipificación de los linfocitos solo se pudo realizar en 121 de los 150 pacientes que acudieron a la lectura de la prueba de la tuberculina. La media

**CUADRO 1. Respuesta a la tuberculina en los controles y en los pacientes VIH-positivos en función del estadio clínico de la infección. Cali, Colombia, 1991–1992**

Tuberculina	VIH-positivos							
	Estadio II (n = 63)		Estadio III (n = 27)		Estadio IV (n = 60)		Controles (n = 61)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Positiva	8	12,7	4	14,8	1	1,7	26	42,6
Negativa	55	87,3	23	85,2	59	98,3	35	57,4

$\chi^2 = 36,49$ ;  $P = 0,0000006$ .  $\chi^2$  para tendencias = 29,05;  $P = 0,00000$ .

**CUADRO 2. Recuentos de linfocitos CD4 en los pacientes VIH-positivos en función del estadio clínico de la infección. Cali, Colombia, 1991–1992**

Células CD4	Estadio II (n = 57)		Estadio III (n = 22)		Estadio IV (n = 47)	
	No.	%	No.	%	No.	%
> 400/ $\mu\text{L}$	43	75,4	18	81,8	16	34,0
$\leq 400/\mu\text{L}$	14	24,6	4	18,2	31	66,0

$\chi^2 = 23,38$ ;  $P = 0,000008$ .

**CUADRO 3. Respuesta a la tuberculina de los pacientes VIH-positivos en función del recuento de linfocitos CD4. Cali, Colombia, 1991–1992**

Células CD4	Tuberculina positiva (n = 9)		Tuberculina negativa (n = 112)	
	No.	%	No.	%
> 400/ $\mu\text{L}$	8	88,9	66	58,9
$\leq 400/\mu\text{L}$	1	11,1	46	41,1

geométrica de linfocitos CD4 fue de 893/ $\mu\text{L}$  en los que respondieron a la tuberculina y de 340/ $\mu\text{L}$  en los que no respondieron ( $t = 2,10$ ; 124 grados de libertad;  $P = 0,025$ ). Los recuentos de linfocitos T totales, linfocitos T CD8 y linfocitos B presentaron la misma tendencia, aunque en estos casos no fue estadísticamente significativa (cuadro 4).

Todos los pacientes VIH-positivos con prueba de tuberculina positiva iniciaron profilaxis de duración indefinida con isoniacida y, excepto uno en el que fue necesario interrumpirla debido a complicaciones hepáticas, ninguno desarrolló TBC.

### Prevalencia de las micobacterias

En los pacientes VIH-positivos la prevalencia de micobacterias fue de 34,8% (54/155). Diez casos (6,5%) padecían TBC clínica, 43 (27,7%) estaban infectados por MNT y en 1 (0,6%) no fue posible decidir cuál era el tipo de micobacteria implicada. En un caso se identificaron ambos tipos.

De los 10 casos de TBC, uno fue exclusivamente pulmonar, mientras que los otros nueve presentaron formas extrapulmonares: miliar en seis, meníngea en dos y ganglionar en uno. Los linfocitos se tipificaron en seis de estos

**CUADRO 4. Subpoblaciones de linfocitos en los pacientes VIH-positivos en función de la reactividad a la tuberculina. Cali, Colombia, 1991–1992**

Subpoblación linfocitaria (marcador)	Tuberculina positiva (n = 9)		Tuberculina negativa (n = 112)	
	MG <sup>a</sup> (células/ $\mu$ L)	IC95% <sup>b</sup>	MG (células/ $\mu$ L)	IC95%
B (CD19)	447	301–604	245	200–302
T totales (CD3)	2239	1706–2983	1318	1127–1542
T cooperadores (CD4)	893	608–1432	340	301–481
T supresores/citotóxicos (CD8)	1259	968–1637	832	701–986

<sup>a</sup> MG: media geométrica.

<sup>b</sup> IC95%: intervalo de confianza de 95%.

10 pacientes y la media geométrica del recuento de células CD4 fue de 223/ $\mu$ L (IC95%: 62 a 813), aunque bajó a 130/ $\mu$ L (IC95%: 0 a 302) al considerar únicamente los cinco casos con TBC miliar. Ocho de los 10 pacientes se encontraban en el estadio IV de la infección por VIH (OR = 6,94; IC95%: 1,30 a 68,63;  $P = 0,017$  por la prueba exacta de Fisher). El recuento de células CD4 fue de 469/ $\mu$ L en uno que se encontraba en el estadio II; de 3 484/ $\mu$ L en otro que se encontraba en el estadio III; de 776/ $\mu$ L en otro que se encontraba en el estadio IV, y  $\leq 400$ / $\mu$ L en los tres restantes, también en estadio IV. La prueba de la tuberculina se volvió negativa en todos los pacientes después de que contrajeron TBC.

En total se obtuvieron 51 aislados de MNT en 43 pacientes: 10 presentaban solo micobacteriemia; en otros 21 las MNT se aislaron del aspirado gástrico, en 3 de la orina y en 2 de las heces. En siete se aislaron micobacterias en más de una localización: aspirado gástrico y heces en dos casos, aspirado gástrico y sangre en cuatro, y sangre, aspirado gástrico y heces en uno. En la mayoría de los casos (41 de 43) las MNT se detectaron únicamente por cultivo; solo en dos fueron evidentes, además, en la microscopia directa.

De los 43 pacientes infectados por MNT, 6 (14%) lo estaban por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), 5 (11,6%) por *M. fortuitum*, 4

(9,3%) por *M. terrae*, 2 (4,7%) por *M. gordonae*, 2 (4,7%) por *M. scrofulaceum*, 2 (4,7%) por escotocromógenos del grupo IV, 2 (4,7%) por escotocromógenos de crecimiento rápido, 1 (2,3%) por el complejo *M. avium-intracellulare-scrofulaceum* (MAIS) y 1 (2,3%) por MAIS 8. En otros tres casos se aislaron simultáneamente dos especies de MNT: *M. fortuitum* y *M. avium* en uno, *M. fortuitum* y *M. diernhoferi* en otro y *M. chelonae* y *M. terrae* en el tercero. En los 15 pacientes restantes, con un total de 20 aislados, no se pudieron indentificar las MNT implicadas, debido a que 12 no crecieron en los subcultivos y 8 no pudieron ser obtenidas en cultivo puro por problemas de contaminación. *M. fortuitum*, *M. terrae* y el complejo MAI se encontraron con mayor frecuencia en los aspirados gástricos (16 pacientes); *M. fortuitum* también fue frecuente en la sangre (4 pacientes).

En nueve casos se consideró que las MNT podían estar causando enfermedad, en algunos debido a su repetido aislamiento y a la persistencia de los síntomas clínicos y en otros porque los pacientes presentaban síntomas importantes sin que se identificara otro agente causal responsable. La enfermedad era pulmonar en cuatro de estos casos, sistémica en tres, intestinal en otro y urinaria en el restante; cinco fallecieron. Las especies más frecuentemente implicadas como causantes de enfermedad fueron *M. fortuitum* y el

complejo MAI. En tres casos (dos por *M. avium* y uno por *M. fortuitum*) se evidenció un proceso activo de diseminación iniciado en un foco de colonización: los microorganismos se aislaron inicialmente en el aspirado gástrico y más tarde en la sangre.

La media geométrica del recuento de células CD4 en los pacientes VIH-positivos infectados por MNT fue superior a la de los pacientes con TBC, pero inferior a la de los pacientes sin micobacterias (cuadro 5); de cualquier modo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa ( $t = 1,5$ ;  $P = 0,1$ ). Mientras que 45,9% (17/37) de los individuos infectados por MNT tenían recuentos de células CD4  $\leq 400$ / $\mu$ L, esto solo ocurrió en 34,5% (29/84) de los individuos sin micobacterias; esta asociación tampoco fue significativa (OR = 0,62; IC95%: 0,26 a 1,47;  $P = 0,3$ ). Con respecto a los recuentos de linfocitos B, T totales y CD8 no se observaron diferencias entre los individuos con y sin infecciones por MNT.

Las MNT se aislaron frecuentemente en todos los estadios clínicos de la infección por VIH, con un ligero aumento, no significativo, en el estadio IV (OR = 1,72; IC95%: 0,29 a 3,72;  $P = 0,188$ ). En individuos con recuentos de células CD4  $\leq 400$ / $\mu$ L y prueba de la tuberculina negativa se detectaron MNT incluso en los que se encontraban en el estadio II.

La supervivencia media tras el diagnóstico fue significativamente menor ( $t = 2,38$ ;  $P = 0,025$ ) para los pacientes con TBC (4,5 meses) que para los infectados por MNT (7 meses). Las micobacterias solo fueron directamente responsables de la muerte en tres casos: dos de TBC meníngea, cuya supervivencia fue de 1 mes, y uno de enfermedad sistémica por *M. avium* y *M. fortuitum*, que sobrevivió 5 meses.

## DISCUSIÓN

La infección por VIH produce un importante deterioro de la inmunidad celular, evidenciado por la marcada diferencia en la respuesta a la tuberculina entre los pacientes VIH-positivos y los controles. El porcentaje de pacientes

**CUADRO 5. Subpoblaciones de linfocitos en pacientes VIH-positivos con y sin micobacterias. Cali, Colombia, 1991–1992**

Subpoblación linfocitaria (marcador)	Con micobacterias (n = 42)				Sin micobacterias (n = 84)	
	<i>M. tuberculosis</i> (n = 5)		MNT <sup>a</sup> (n = 37)		MG	
	MG <sup>b</sup> (células/μL)	IC95% <sup>c</sup>	MG (células/μL)	IC95%	MG (células/μL)	IC95%
B (CD19)	83	40–173	282	191–471	246	196–308
T totales (CD3)	741	195–2818	1349	1014–1795	1380	1154–1652
T cooperadores (CD4)	223	62–813	316	191–524	457	361–578
T supresores/citotóxicos (CD8)	741	204–2692	891	663–1197	813	667–991

<sup>a</sup> Micobacterias no tuberculosas.

<sup>b</sup> MG: Media geométrica.

<sup>c</sup> IC95%: Intervalo de confianza de 95%.

VIH-positivos anérgicos registrado en este estudio (91,3%) fue considerablemente superior al observado en otras regiones del mundo, en donde la cifra ha oscilado entre 25 y 80% (6, 15–18).

La anergia de los pacientes VIH-positivos, detectable desde el estadio de portador asintomático, aumentó progresivamente a medida que avanzaba la enfermedad, para hacerse prácticamente total en el estadio IV. La proporción de pacientes con tuberculina negativa también mostró tendencia a aumentar a medida que disminuían los recuentos de células CD4, sobre todo por debajo de las 400 células/μL, resultado similar al obtenido por Graham et al. (15) en su estudio de 1992 realizado en adictos a drogas intravenosas VIH-positivos de Baltimore; no obstante, la anergia detectada en ese estudio no fue tan marcada como en el nuestro. Este déficit cuantitativo de linfocitos CD4, observado también en otras subpoblaciones linfocitarias, influye sobre la respuesta a la tuberculina. Nuestros resultados fueron similares a los de Gordin et al. (18), quienes demostraron la existencia de una fuerte correlación entre la baja reactividad a las pruebas de hipersensibilidad y la progresión de la infección por VIH hacia el estadio IV; estos autores también concluyeron que los cambios en la respuesta a las pruebas cutáneas podrían preceder a los cambios de los recuentos de células CD4 y que, por sí misma, la anergia permitiría

predecir la progresión hacia el sida. En nuestro estudio también se observó una asociación entre la anergia a la tuberculina y los recuentos de células CD4 ≤ 400/μL, pero no fue estadísticamente significativa. Mediante pruebas de linfoproliferación, algunos estudios también han puesto de manifiesto otros déficit de la función celular, especialmente de algunos clones de linfocitos T, que debilitan la respuesta a algunos antígenos, entre ellos la tuberculina (19).

En los pacientes VIH-positivos, la respuesta a la tuberculina mostró un patrón de tipo “todo o nada”, puesto que había individuos anérgicos sin ninguna induración y otros positivos con una induración similar en tamaño a la de los controles. Este patrón ya había sido mencionado en 1992 por Huebner et al. (17) al referirse a estudios no publicados del CDC realizados en pacientes VIH-positivos con TBC, pero hasta ahora no se había descrito en pacientes VIH-positivos sin TBC.

Al igual que en el estudio de Menzies et al. de 1991,<sup>4</sup> la segunda dosis de tuberculina no tuvo ningún impacto en los pacientes ni en los controles. Aun-

que se considera que una segunda dosis de tuberculina tiene escaso valor en pacientes con recuentos de células CD4 < 200/μL, nosotros creemos que puede ser útil cuando son > 400/μL, dado que el único caso VIH-positivo en el que se observó una respuesta a la segunda dosis tenía 1 989 células CD4/μL.

A pesar de que su utilidad ha sido puesta en tela de juicio, la prueba de la tuberculina sigue teniendo valor, dado que permite identificar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* con alto riesgo de desarrollar y transmitir la enfermedad, en los cuales se ha demostrado la eficacia de la profilaxis con isoniácida (20). Aunque en individuos VIH-positivos se ha propuesto el empleo generalizado de la profilaxis con isoniácida, independientemente de la respuesta a la tuberculina, en poblaciones con una prevalencia de *M. tuberculosis* > 10% esto plantearía grandes problemas logísticos y necesitaría nuevos estudios. Por otro lado, teniendo en cuenta la alta prevalencia de la TBC en la población en general, el empleo indiscriminado de fármacos favorecería a largo plazo la aparición de cepas resistentes. A pesar de que se ha demostrado la efectividad de la profilaxis con isoniácida durante 6 a 12 meses (21), en nuestra opinión sería preferible mantenerla de por vida, debido a la elevada prevalencia de la TBC en nuestro país y a la creciente susceptibilidad al bacilo,

<sup>4</sup> Menzies R, Saint-Germain Y, Vissandjee B, Rocher I. The booster in two step tuberculin testing among those with HIV infection [abstract]. Am Rev Respir Dis 1991;143(Supl A279):A816

que corre paralela a la progresión de la infección por VIH.

En nuestro estudio se registró una alta prevalencia de TBC en los pacientes VIH-positivos afiliados al ISS (6,5%, frente a 0,04% en el resto de los afiliados al ISS). Las formas clínicas predominantes fueron las extrapulmonares, en especial la miliar. La TBC se asoció al estadio IV de la infección por VIH y además se evidenció una tendencia a tener recuentos de células CD4 < 200/μL aunque esta no fue estadísticamente significativa. El sistema inmunitario de estos individuos se encuentra tan debilitado que los hace vulnerables a las formas más graves de la TBC y, aunque el tratamiento antituberculoso parece ser eficaz en estos casos, el cuadro clínico se ve a menudo complicado por diferentes infecciones oportunistas que aceleran la muerte.

En los individuos VIH-positivos también se aislaron frecuentemente (27,7%) MNT, hecho que podría explicarse por la ubicuidad de estas bacterias en el ambiente. Nueve de nuestros pacientes (5,8%) contrajeron enfermedades causadas por MNT y esto ocurrió en todos los estadios de la infección por VIH, aunque con un ligero predominio en los estadios avanzados y en los pacientes con recuentos de células CD4 ≤ 400/μL.

El significado del aislamiento de MNT y sus implicaciones clínicas en pacientes VIH-positivos han sido ampliamente comentados por diferentes autores. Aunque todavía no hay un co-

nocimiento completo de las interacciones entre las MNT y el huésped, se cree que van más allá de la mera colonización. La simple exposición del huésped a cualquier micobacteria puede inducir una reacción cruzada con la tuberculina debido a la presencia de antígenos compartidos (22–25). Estamos de acuerdo con la opinión mayoritaria de que la presencia de MNT en pacientes VIH-positivos requiere una mayor vigilancia, especialmente cuando la prueba de la tuberculina es negativa y los recuentos de células CD4 son ≤ 400/μL.

En algunos casos la presencia de MNT podría servir como factor predictivo de la ulterior diseminación de micobacterias potencialmente productoras de enfermedad. Algunos autores piensan incluso que la presencia de MNT es, en sí misma, causa de enfermedad activa (26–28). Esto depende de muchos factores, tanto del huésped como del microorganismo, tales como la localización de la micobacteria en el organismo, los síntomas asociados o la especie responsable de la invasión. En nuestro estudio hemos observado que tanto *M. fortuitum* como el complejo MAI son invasores importantes. Esto podría ayudar en la adopción de decisiones terapéuticas, dado que estas bacterias son generalmente resistentes a los fármacos antituberculosos convencionales (29).

La mortalidad registrada en este estudio en pacientes con enfermedad causada por *M. tuberculosis* o MNT fue elevada. En algunos casos las micobac-

terias pudieron haber estado directamente relacionadas con la muerte, y en otros contribuyeron al deterioro clínico, sobre todo a través de la inmunosupresión causada por algunos de sus antígenos (30), que se suma al progresivo deterioro del sistema inmunitario causado por la propia infección por VIH.

Para contrarrestar el efecto de las infecciones por micobacterias en pacientes VIH-positivos, la prueba de la tuberculina y un adecuado tamizaje de estas infecciones podrían contribuir a un diagnóstico y tratamiento más tempranos. Los estudios futuros deberían tratar de profundizar nuestros conocimientos acerca del comportamiento de las infecciones micobacterianas, especialmente en los países en desarrollo, en los que la pandemia de VIH ha vuelto a poner de manifiesto el enorme problema de salud pública que sigue constituyendo entre nosotros la TBC.

**Agradecimiento.** Manifestamos nuestro agradecimiento a Luis Carlos Orozco y al Grupo de Estudio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud Colombiano por su cooperación y consejos; a Nelly Tabares, bacterióloga del Hospital Universitario de Cali, por su asistencia técnica, y a J. Osorno por sus sugerencias y su revisión del manuscrito.

El estudio fue financiado con una beca proporcionada por la Fundación para la Educación Superior (FES) de Cali.

## REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. Recommendation of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38:236–250.
- Pitchenik AE, Fertel D. Medical management of AIDS patients. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial disease. Med Clin North Am 1992;76:121–169.
- Porter JDH, McAdam KPWJ. Aspects of tuberculosis in Africa. 1. Tuberculosis in Africa in the AIDS era—the role of chemoprophylaxis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992;86:467–469.
- Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991;72:1–6.
- Gilks CF, Brindle RJ, Otieno LS, Bhatt SM, Newnham RS, Simani PM, et al. Extrapulmonary and disseminated tuberculosis in HIV-1 seropositive patients presenting to the acute medical services in Nairobi. AIDS 1990;4:981–985.
- Hopewell PC. Tuberculosis and the human immunodeficiency virus infection. Semin Respir Infect 1989;4:111–122.
- Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. Ann Intern Med 1984;101:641–645.
- Lucas SB. AIDS in Africa—clinicopathological aspects. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:801–802.

9. Okello DO, Sewankambo N, Goodgame R, Aisu TO, Kwezi M, Morrissey A, et al. Absence of bacteremia with *Mycobacterium avium-intracellulare* in Ugandan patients with AIDS. *J Infect Dis* 1990;162:208–210.
10. Ropero AM. Tuberculosis: de nuevo, un desafío. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (Colombia) 1997;2:74–80.
11. Alzate A, Crespo MP, Carrasquilla G, Corral R, Sanchez N, Muñoz A. Purified protein derivative (PPD) and HIV infection in Cali, Colombia [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:630–631.
12. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1–19.
13. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:725–735.
14. Erber WM, Pinching AJ, Mason DY. Immunocytochemical detection of T and B cell populations in routine blood smears. *Lancet* 1984;1(8385):1042–1045.
15. Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267:369–373.
16. Selwyn PA, Sckell B, Alcabas P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504–509.
17. Huebner RE, Villarino ME, Snider DE Jr. Tuberculin skin testing and the HIV epidemic. *JAMA* 1992;267:409–410.
18. Gordin FM, Hartigan PM, Kilmas NG, Zolla-Pazner SB, Simberkoff MS, Hamilton JD. Delayed-type hypersensitivity skin tests are an independent predictor of human immunodeficiency virus disease progression. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *J Infect Dis* 1994;169:893–897.
19. Miedema F, Tersmette M, Van Lier R. AIDS pathogenesis: a dynamic interaction between HIV and immune system. *Immunol Today* 1990;11:293–296.
20. Jordan TJ, Lewit EM, Montgomery RL, Reichman LB. Isoniazid as preventive therapy in HIV-infected intravenous drug abusers. A decision analysis. *JAMA* 1991;265:2987–2991.
21. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection [letter]. *N Engl J Med* 1991;324:1644–1650.
22. Grange JM. Infection and disease due to the environmental mycobacteria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:179–182.
23. Collins FM. Mycobacterial disease, immunosuppression and acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:360–377.
24. Wolinsky E. Non tuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:107–59.
25. Von Reyn CF, Magnusson M, Chaparas SD, Margileth AM. Use and standardization of *M. avium* sensitin skin-test reagent. *Clin Infect Dis* 1995;21:1527–1528.
26. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1992;15:1–10.
27. Woods GL. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients infected with human immunodeficiency virus: diagnosis and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1994;18 (Supl 3):S227–S232.
28. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:266–310.
29. Barnes PF, Quoc H, Davidson PT. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med Clin North Am* 1993;77:1369–1390.
30. Weissler JC. Southwestern Internal Medicine Conference: Tuberculosis—immunopathogenesis and therapy. *J Med Sci* 1993;305:52–65.

Manuscrito recibido el 15 de agosto de 1997 y aceptado para publicación, tras revisión, el 6 de junio de 1999.

## ABSTRACT

### **Mycobacterial infections in patients infected with human immunodeficiency virus in Cali, Colombia**

The prevalence of mycobacterial infections was determined in a sample of 155 individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) who were treated in the Social Security Institute (SSI) of Cali, Colombia. A tuberculin test (2 TU PPD RT23) was used, and the presence of mycobacteria was checked through direct microscopy and culturing blood, urine, feces, and gastric aspirate. When clinically indicated, samples of cerebrospinal fluid, bone marrow, and sputum were also examined and cultivated.

The absence of reactivity to tuberculin was significantly more frequent in the patients than in the controls (91.3%, compared to 57.4%;  $\chi^2 = 33$ ,  $P = 0$ ). The prevalence of tuberculosis was 6.5%, in comparison with 0.04% among a group of HIV-negative ISS members (exact binomial 95% confidence interval: 0.0313% to 0.1154%). Non-tuberculous mycobacteria (NTM), present in 43 patients, were significantly more frequent than *Mycobacterium tuberculosis* (27.7%, versus 6.5%;  $\chi^2 = 24.78$ ,  $P = 0.000\ 001$ ), but they caused illness only in some cases. The most common species were those of the *M. avium-intracellulare* complex. *M. avium-intracellulare* and *M. fortuitum* had a total prevalence of 7.1% and were the most-prevalent NTM that caused disease in these patients (4.5%); they were also responsible for three cases of disseminated infection.

Clinical disease caused by *M. tuberculosis* or NTM and complete tuberculin anergy were associated with stage-IV HIV infection and with CD4 lymphocyte counts  $\leq 400/\mu\text{L}$ . However, the lack of immunocellular response, shown by limited tuberculin reactivity, was found beginning with the asymptomatic HIV carrier stage. The progressive deterioration of the immune system of HIV-positive patients is the determining factor in the high morbidity and mortality with mycobacteria infections and requires prompt chemoprophylaxis or treatment.

