Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana

M. Elvira Balcells M.

Pontificia Universidad Católica
de Chile, Santiago.

Escuela de Medicina, Departamen-
to de Medicina Interna.

Recibido: 23 julio 2008

Aceptado: 6 enero 2009

Correspondencia a:

M. Elvira Balcells Marty
balcells@med.puc.cl

Tuberculosis in HIV positive individuals

Tuberculosis (TB) is worldwide one of the leading causes of death in HIV infected individuals. In Chile, TB rates have fallen dramatically in the general population and new cases are being progressively restricted to high risk groups, particularly immunosuppressed individuals. In these patients diagnostic tests have decreased sensitivity and TB frequently evolves to disseminated and rapidly progressive forms. Besides, the concurrent treatment of HIV infection and TB adds further toxicities and the possibility of significant interactions. In this article we review the particularities and advances in diagnostic and therapeutic aspects of TB in the HIV infected patient.

Key words: Tuberculosis, HIV, review.

Palabras clave: Tuberculosis, VIH, revisión.

Introducción

La infección por *Mycobacterium tuberculosis*, existente desde miles de años ya en civilizaciones tan antiguas como las egipcias, afecta aún en la actualidad a casi un tercio de la población mundial. En el año 2006 se estima que ocurrieron 9,2 millones de casos nuevos de tuberculosis (TBC) en el mundo, con una tasa global de prevalencia de 139/100.000 habitantes, y un total de 1,7 millones de muertes atribuibles a esta causa tan solo en ese año¹. Los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud en las últimas décadas han sido enormes, pero la reducción de tasas globales ha sido lenta, y en la actualidad sigue habiendo aumento en el número absoluto de casos en forma paralela al incremento de la población mundial.

Entre una de las causas de resurgimiento de la TBC se encuentra la infección por VIH. En países con incidencia creciente de infección por VIH ha aumentado paralelamente la incidencia de TBC. Si bien del total de casos de TBC que ocurrieron en el mundo el año 2005, sólo 7,7% se dieron en pacientes con infección por VIH (700.000 casos); esta proporción varía según la situación epidemiológica de cada país. En países con alta prevalencia de co-infección TBC-VIH, como Sudáfrica o Nigeria, hasta 80% de los casos de TBC se dan en pacientes infectados con VIH. Sin embargo, en países desarrollados el impacto de la infección por VIH en la epidemiología de la TBC también es significativo.

A modo de ejemplo, un estudio reciente realizado en San Francisco, E.U.A., incluyó todos los casos de TBC ocurridos entre 1991 y 2002, determinando las agrupaciones genotípicas mediante análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP IS6110). En globo, 13,7% de los casos de TBC ocurridos en ese período resultaron atribuibles a la infección por VIH. Además, las agrupaciones ("clusters") que incluyeron casos de pacientes con infección por VIH fueron de mayor tamaño, mayor duración y con menor tiempo de latencia entre cada nuevo caso *versus* aquellas que incluyeron sólo individuos sin infección por VIH².

La infección tuberculosa en los pacientes con infección por VIH/SIDA tiene características particulares que la diferencian de aquella en inmunocompetentes y que explican en parte por qué este virus ha contribuido a amplificar la epidemia de TBC. La TBC se considera uno de los prototipos de infección en la cual la respuesta inmune de tipo celular es clave para su adecuado control. Ante una primera infección, el rol de la población de linfocitos CD4 *naïve* es fundamental para reconocer los antígenos micobacterianos, y tras activarse, proliferar y reclutar a macrófagos. La confluencia y coordinación de linfocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células determinan el grado de inflamación tisular y la formación de granulomas característicos de esta enfermedad. En los pacientes con inmunodepresión celular, la respuesta de hipersensibilidad es pobre y la reacción tisular no específica, lo

que permite una proliferación de enormes cantidades de bacilos tuberculosos escasamente contenidos por algunos leucocitos³. Esto explica que en pacientes con infección por VIH/SIDA, el curso de la TBC sea rápidamente progresivo, evolucionando con mayor frecuencia hacia formas diseminadas y de mayor carga bacteriana, lo que confiere mayor mortalidad y mayor riesgo de transmisión a la comunidad.

Por otra parte, se sabe que la mantención de la inmunidad a largo plazo, luego de una primoinfección tuberculosa, requiere de vigilancia constante del sistema inmunológico, en especial de linfocitos CD4, ya que en los tejidos persisten por años bacilos de Koch viables con posibilidad de reactivación⁴. De hecho, en pacientes con infección por VIH/SIDA, el riesgo de reactivación de una TBC latente es altísimo y se estima en 7 a 10% por año *versus* tan solo 6 a 8% a lo largo de la vida en individuos inmunocompetentes⁵.

Finalmente, el riesgo de desarrollar resistencia durante el tratamiento antituberculoso también parece ser mayor en población infectada con VIH y la TBC multi-resistente está emergiendo como un desafío mayor en áreas de África sub-Sahariana con alta prevalencia de VIH, donde se plantea que el fenómeno pudiese ser más amplio que brotes sólo localizados o esporádicos⁶.

En Chile, las tasas de TBC en la población general han disminuido significativamente en las últimas décadas, desde cifras tan elevadas como 76,8/ 100.000 habitantes en el año 1980 a tasas de 13/100.000 en el año 2005. Las metas del MINSAL respecto a la TBC incluyen llegar a la fase de *eliminación avanzada* (tasa < 10/100.000) para el año 2010 y luego a la *eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública* (tasa de 5/100.000) para el año 2020⁷. Entre los potenciales enemigos a la eliminación se encuentran la persistencia de la pobreza, el incremento de poblaciones de inmigrantes provenientes de países con mayor prevalencia de TBC y las tasas crecientes de infección por VIH/SIDA. Al igual que en el resto del mundo, la prevalencia de TBC en nuestra población con infección por VIH es más de cien veces superior que en la población general, estimándose en 6,2% según los últimos datos publicados⁸.

Posibles campos de intervención para limitar la expansión de la TBC en pacientes infectados con VIH se encuentran en mejorar el rendimiento de las pruebas diagnósticas de TBC, optimizar el tratamiento antituberculoso en presencia de infección por VIH, reforzar la adherencia al tratamiento en este grupo de pacientes y promover la prevención de reactivación de la TBC latente. En los últimos años han ido apareciendo herramientas promisorias en algunas de estas áreas que exponemos a continuación.

Mejorar la detección de la tuberculosis latente y prevención de su reactivación

Una de las estrategias efectivas en prevención del desarrollo de TBC es el uso de quimioprofilaxis antituberculosa, de manera a impedir la reactivación de una infección latente o bien, de prevenir la progresión post contagio. Para esta finalidad, todos los individuos debieran ser evaluados con PPD al momento del diagnóstico de la infección por VIH, independiente de sus factores de riesgo. Está ya bien establecido que el uso de isoniazida profiláctica en pacientes con infección por VIH reduce significativamente el riesgo de reactivación de TBC (RR 0,64; 95% IC [0,51-0,81]). En los pacientes con PPD positivo este beneficio es aún mayor (RR TBC 0,38; 95% IC [0,25-0,57])⁹.

Pese a esta evidencia –y a estar recomendado en las guías del MINSAL– la intradermoreacción de PPD en individuos con infección por VIH no se realiza de rutina en Chile. En el últimamente publicado estudio de la asociación TBC-infección por VIH en Chile, tan solo 29% de los individuos enrolados en programas de atención de VIH/SIDA registraban PPD a su ingreso y, no obstante, 6,4% de los escasos individuos evaluados resultó con PPD positivo⁸. Sin embargo, las aprensiones que surgen al solicitar esta prueba son razonables, debido a sus muchas limitaciones. Es conocido que la sensibilidad de la prueba de PPD se reduce significativamente en presencia de inmunosupresión celular, en particular al disminuir bajo 100 céls/mm³ el recuento de linfocitos CD4¹⁰. Por otra parte, la vacunación previa con BCG puede llevar a reacción cruzada ante antígenos de PPD, en particular si la vacuna fue administrada en los 15 años precedentes¹¹. Igualmente, una prueba de PPD puede resultar falsamente positiva por reacción cruzada con proteínas presentes en *M. avium* complex y en otras micobacterias no tuberculosas, lo cual también afecta la especificidad de la prueba¹². Por último, la disponibilidad de PPD en el mundo se ha ido haciendo cada vez más limitada debido a escasez de proveedores.

A raíz de lo anterior, han surgido en los últimos años nuevas técnicas diagnósticas que se han ido validando como alternativas para el diagnóstico de TBC. La prueba de Quantiferon-TB Gold® (QFT-G) fue aprobada por la FDA para apoyo en el diagnóstico de infección tuberculosa en individuos inmunocompetentes en el año 2005¹³. Esta prueba se basa en exponer linfocitos T del paciente *ex-vivo* a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB 7,7) y, luego de un período de incubación, medir la cantidad de interferon-γ elaborado en respuesta al reconocimiento antigénico. Estos antígenos están ausentes en el genoma de *M. bovis*, BCG, *M. avium* y en la mayoría

de las otras micobacterias no tuberculosas, con la excepción de *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*. El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda que: QFT-G puede ser empleado en cualquier circunstancia en la cual el PPD se encuentra actualmente en uso, incluyendo seguimiento de contactos, con la excepción de pacientes pediátricos y en inmunosuprimidos, en los cuales la prueba aún no ha sido validada oficialmente¹³. Entre sus ventajas se encuentra el hecho de que QFT-G no gatilla una respuesta anamnésica (*boosting*) debido a que no expone al individuo directamente a antígenos micobacterianos. La especificidad del método en inmunocompetentes para diagnosticar infección tuberculosa se ha estimado en 96 a 98,1% y la sensibilidad en 80 a 89%^{14,15}. Es importante tener presente que QFT-G, tal como la intradermoreacción de PPD, no logra diferenciar entre TBC activa e infección latente y que la administración inadvertida de profilaxis con isoniazida a pacientes con TBC activa sub-diagnosticada pudiera conferir mayor riesgo de desarrollo de resistencia; esto es particularmente relevante en pacientes con infección por VIH¹⁶. Otra limitante que se está evaluando recién podría ser la variabilidad intra-ensayo de estas pruebas, que pudiese llegar hasta 20% y que obliga a hacer duplicados de resultados positivos para confirmación¹⁷.

Existen otras pruebas diagnósticas similares, comercialmente disponibles (no aprobados por la FDA aún), tales como el ELISPOT (comercializado como T-SPOT-TB[®]). Esta prueba se basa en enumerar las células que liberan interferon- γ luego de recuperar los mononucleares de una muestra de sangre total incubada con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Al igual que QFT-G, ELISPOT se correlaciona mejor con exposición a TBC que las pruebas cutáneas como PPD, y tampoco presenta reacción cruzada con BCG^{18,19}. Algunos estudios recientes han sugerido que esta prueba tendría mejor sensibilidad para detectar infección tuberculosa a recuentos bajos de CD4^{20,21}.

En pacientes inmunosuprimidos, ninguna de estas pruebas ha sido validada todavía, ya que la sensibilidad ha sido aún más difícil de determinar. Sin embargo, se ha publicado un número creciente de estudios que han intentado aproximarse a su efectividad en estos pacientes mediante comparación con prueba de PPD y correlación con factores de riesgo para TBC^{17,21-26} (Tabla 1). En la detección de TBC latente se ha encontrado concordancias variables entre el PPD y la prueba de QFT-G (κ 0,37-0,60), según fundamentalmente el tipo de población estudiada, su estatus BCG y la prevalencia de TBC en cada zona geográfica. En la mayoría de los estudios que analizaron factores de riesgo se ha encontrado mejor correlación con factores de riesgo de TBC para positividad de QFT-G que PPD^{24,26}.

Algunos de estos sugieren también que en pacientes con infección por VIH, QFT-G sería más sensible para detectar TBC latente que las pruebas de tuberculina cutánea a similar nivel de inmunosupresión; no obstante, ninguno de ellos identifica de manera confiable TBC latente en pacientes con recuento de CD4 bajo 100 células/mm³, por lo tanto una prueba de QFT-G negativa, al igual que PPD, no permite excluir con seguridad infección tuberculosa en estos casos^{23,24}. Por el contrario, cualquier resultado positivo debiera considerarse evidencia de infección por *M. tuberculosis* y requiere tratamiento preventivo²⁷. Es de notar que en el estudio realizado en Chile en pacientes con infección por VIH, más de 80% de los PPD positivos fueron corroborados como positivos por la prueba de QFT-G, sugiriendo esto que, al menos en nuestra población de pacientes infectados con VIH, la especificidad del PPD se mantendría pese a la vacunación previa con BCG²⁴.

Otras condiciones en las cuales está recomendado tratar TBC latente en forma independiente de los resultados de las pruebas para infección latente, son la exposición o contacto estrecho con un paciente bacilífero y la historia de TBC antigua no tratada o parcialmente tratada (p. ej: secuelas en radiografía de tórax)²⁷.

Detección más precoz de tuberculosis activa

El diagnóstico de enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH es más complejo, con formas de presentación y evolución atípicas, frecuentemente baciloscopias negativas y, en general, pobre rendimiento de las pruebas diagnósticas. En estos pacientes, el retraso de inicio de un esquema terapéutico agrava la morbi-mortalidad de la enfermedad y aumenta el período de contagiosidad. Por otra parte, la terapia empírica como método diagnóstico lleva a tratamientos innecesarios y mayor mortalidad en caso de diagnósticos erróneos²⁸. La baciloscopia de expectoración con tinción de Ziehl-Neelsen para la búsqueda de TBC pulmonar activa tiene una sensibilidad global de sólo 40 a 60% y baja hasta 20% en presencia de infección por VIH. Si bien el cultivo es más sensible, el tiempo de desarrollo, aun en medios líquidos automatizados, demora al menos dos a tres semanas.

Nuevas pruebas se han ido desarrollando de manera de optimizar la detección precoz de TBC. Una de ellas es la microscopia con fluorescencia, técnica basada en teñir los ácidos micólicos de la pared con fluorocromos y que permite analizar campos microscópicos mucho más amplios que con tinciones tradicionales. Si bien se debe considerar que la técnica es

Tabla 1. Principales estudios de nuevas pruebas diagnósticas comercialmente disponibles para detectar infección tuberculosa latente en adultos con infección por VIH

Autor, año [ref]	País	n de pacientes con infección por VIH	Diseño del estudio	Promedio CD4 (cél/mm ³)	Prueba en estudio	Porcentaje vacunación BCG	Porcentaje de pruebas positivas	Correlación ambas pruebas (Prueba de kappa)	Asociación entre prueba y exposición previa a TBC
Luetkemeyer , 2007 [17]	E.U.A.	294	Transversal	363	Quantiferon TB-Gold "In tube" versus PPD	6%	- QFT-G: 8,5% - PPD: 9,3%	$\kappa = 0,37$	No reportado
Brock , 2006 [22]	Dinamarca	590	Transversal	523	Quantiferon TB-Gold "In tube"	No determinado	- QFT-G: 4,6%	—	OR QFT-G: 4,9 IC95% [2-11,8]
Rangaka, 2007 [23]	Sudáfrica	74	Transversal	392	Quantiferon TB-Gold, PPD, T-Spot.TB	51%	- QFT-G: 43% - PPD: 52% - T-Spot.TB: 52%	$\kappa = 0,58-0,60$ (ambas pruebas vs PPD)	No significativo
Balcells, 2008 [24]	Chile	116	Transversal	393	Quantiferon TB-Gold "In tube" versus PPD	88,1%	- QFT-G: 14,8% - PPD: 10,9%	$\kappa = 0,59$	OR PPD: 3,75 IC95% [0,97-13,79] OR QFT-G: 3,46 IC95% [1,02-11,22]
Mandalakas, 2008 [25]	Sudáfrica	20 (estudio incluye además 23 niños)	Transversal	Adultos:334	Quantiferon TB-Gold, PPD, T-Spot.TB	Adultos: 70%	Adultos: - QFT-G: 35,3% - PPD: 62,5% - T-Spot.TB: 72,2%	Adultos: TST y T-Spot.TB: $\kappa = 0,43$ TST y QFT-G: $\kappa = 0,46$	No significativo
Jones, 2007 [26]	E.U.A.	207	Transversal	452	Quantiferon TB-Gold versus PPD	2%	- QFT-G: 5,8% - PPD: 6,8%	$\kappa = 0,38$	OR PPD: 6,3; p = 0,039 OR QFT-G:7,8; p = 0,023
Clark, 2007 [21]	Inglaterra	201	Transversal	213	T-Spot TB	No determinado	- T-Spot.TB: 24,8%	—	Sensibilidad de 90,3% en 30 pacientes con probable TBC activa

Interpretación de coeficiente kappa (κ): κ 0,21-0,40, concordancia pasable; κ 0,41-0,60, concordancia moderada; κ 0,61-0,80, concordancia sustancial; OR = odds ratio

algo más compleja de implementar y de mayor costo, una revisión sistemática que incluyó 45 estudios sugirió que este examen es, en globo, 10% más sensible que la baciloscopia convencional ($p < 0,001$; 95% IC⁵⁻¹³) conservando la misma especificidad²⁹. Sólo dos estudios evaluaron la técnica específicamente en pacientes con infección por VIH. En el mayor de ellos, se incluyeron 339 pacientes infectados con VIH, en los cuales la sensibilidad de la microscopia por fluorescencia fue dos veces superior que la de la microscopia convencional (73 versus 36%), con similar especificidad (100% ambas) versus cultivo de Koch³⁰.

Otra de las técnicas alternativas consiste en emplear métodos físicos y químicos de manera de concentrar los bacilos de Koch en la muestra clínica, previo a la tinción. En una revisión sistemática que incluyó 83 estudios que compararon diversas de estas técnicas versus la microscopia directa convencional, se encontró un incremento de 13 a 33% en la sensibilidad al comparar con cultivo³¹. Un estudio reciente en 644 pacientes con infección por VIH comparó la baciloscopia de expectoración tradicional versus muestras previamente procesadas con cloro de uso doméstico (NaOCl 3,5%), seguido de sedimentación. Esta sencilla

herramienta, si bien en este estudio no fue evaluada contra cultivo, también permitió mejorar la capacidad de detección de casos positivos al comparar con baciloscopia convencional³².

Las pruebas de diagnóstico molecular han llegado igualmente a ser una alternativa empleada con frecuencia en países desarrollados para identificar rápido la presencia de micobacterias en muestras clínicas, y numerosos de estas ya han sido aprobadas por la FDA. Requieren de tecnología de alto costo y especialización, por lo que difícilmente se van a hacer disponibles en forma global y en los países que más lo requieren. Las sondas moleculares para diagnóstico (*nucleic acid amplification test*-NAAT) se basan en identificar y amplificar regiones específicas del ADN de la micobacteria directamente en muestras clínicas y permiten obtener un resultado en tan solo dos a siete horas post procesamiento. La sensibilidad de estas pruebas sería equivalente al cultivo en muestras respiratorias de baciloscopias negativas; sin embargo, existe un porcentaje mayor de falsos negativos en muestras no-respiratorias, en particular líquido pleural y en LCR, lo cual limita su utilidad en esos casos. Si bien existe posibilidad de resultados falsamente positivos debido a contaminación con micobacterias ambientales (que lleven a ligar no específicamente a la sonda), en general se considera que la especificidad de estas pruebas es alta. En estudios que han incluido pacientes con infección por VIH, el uso de NAAT en muestras de expectoración ha logrado detectar más precozmente y con mejor sensibilidad la TBC bacilífera que las baciloscopias seriadas, permitiendo además instaurar más precozmente el aislamiento respiratorio³². Esta herramienta permite además discriminar *M. tuberculosis* de micobacterias no tuberculosas, lo que es útil en estos sujetos en que son frecuentes las infecciones por micobacterias atípicas. Una revisión sistemática de 63 estudios publicados respecto a NAAT comercialmente disponibles, concluyó justamente que la mayor utilidad de estas pruebas estaba en permitir excluir TBC en muestras de pacientes con baciloscopias positivas en los cuales se sospechara infección por micobacterias ambientales u otras, al igual que para confirmar TBC pulmonar en algunos casos de baciloscopia negativas³⁴.

Optimizar el tratamiento anti-tuberculoso en pacientes infectados con VIH

Una vez diagnosticada la TBC, su tratamiento en pacientes infectados con VIH conlleva numerosas características que lo hacen particularmente complejo. Existe mayor riesgo de alergias y toxicidades a los

fármacos y mayor dificultad en la adherencia simultánea a ambas terapias. Los esquemas de tratamiento anti-TBC recomendados en las diferentes guías clínicas siguen, en general, los mismos principios en pacientes con infección por VIH que en pacientes sin infección por VIH, pese a que existe un número limitado de estudios comparativos que avalen con evidencia esta conducta³⁵⁻³⁷.

Intensidad de los esquemas en la fase intermitente. En general, en pacientes con infección por VIH, los tiempos de respuesta clínica y microbiológica al tratamiento antituberculoso son similares a los de inmunocompetentes con esquemas habituales. Sin embargo, análisis de subgrupos de pacientes han sugerido que existiría mayor riesgo de desarrollo de resistencia a rifamicinas con el uso bisemanal *versus* trisemanal o diario. El uso de rifabutina intermitente desde la fase diaria de tratamiento se ha asociado consistentemente a desarrollo de resistencia en pacientes con recuentos de CD4 muy bajos, según publicaciones recientes^{38,39}. El esquema de rifapentina más isoniazida una vez a la semana también se ha asociado a desarrollo de resistencia a rifamicinas en pacientes infectados con VIH en un estudio más antiguo⁴⁰. Por último, el uso de rifampicina más isoniazida bisemanal también se ha asociado a desarrollo de resistencia a rifamicinas en dos estudios comparativos en pacientes con infección por VIH^{36,41}. En todos estos casos la resistencia a rifamicinas ocurrió en pacientes que tenían recuentos de CD4 muy bajos (<100 céls/mm³) al momento del diagnóstico de TBC y en particular, cuando el esquema intermitente se inició desde la fase intensiva de terapia antituberculosa. Esto llevó a modificar las guías británicas y norteamericanas, y actualmente existen diferencias para estos pacientes en los esquemas recomendados, en particular durante la fase intermitente, en la cual se recomienda el uso trisemanal de fármacos antituberculosos en el subgrupo de pacientes más gravemente inmunosuprimidos (Tabla 2).

Duración del tratamiento. La duración óptima de tratamiento para la TBC pulmonar en pacientes coinfectados con VIH se desconoce, aunque en general la mayoría de los trabajos no ha encontrado diferencias categóricas en cuanto a la probabilidad de tratamiento exitoso con los esquemas convencionales para inmunocompetentes. Las recomendaciones actuales en la mayoría de las guías, incluyendo la Guía MINSAL-Chile, para la duración del tratamiento de TBC pulmonar en pacientes con VIH/SIDA son de seis meses estándares, con extensión a nueve meses sólo en casos especiales, tales como pacientes con respuesta lenta, TBC cavitaria o TBC extrapulmonar (Tabla 2). No

Tabla 2. Esquemas primarios de tratamiento de tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por VIH

Institución, Guías	Fase diaria	Fase intermitente	Comentario
MINSAL, Chile [7]	HIN+R+Z+E 2 meses	HIN + R 4 meses, bisemanal	Recomienda prolongar fase intermitente a 7 meses en casos especiales (**)
CDC/IDSA/ATS [42]	HIN+R+Z+E 2 meses	HIN + R • 4 meses, bisemanal si CD4 > 100/mm ³ • 4 meses, trisemanal o diario si CD4 < 100/mm ³	Recomienda prolongar fase intermitente a 7 meses si la respuesta es lenta o subóptima (*)
OMS [43]	HIN+R+Z+E 2 meses	HIN+R 4 meses, bisemanal	---
BHIVA, Reino Unido [44]	HIN+R+Z+E 2 meses	HIN + R • 4 meses, bisemanal si CD4 > 100/mm ³ • 4 meses, trisemanal si CD4 < 100/mm ³	Recomienda prolongar fase intermitente a 7 meses si la enfermedad es cavitaria y la respuesta es lenta (*)

(*) definido como persistencia de cultivos positivos tras dos meses de tratamiento, (**) No definido.

MINSAL: Ministerio de Salud de Chile; CDC: Centers for Disease Control; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ATS: American Thoracic Society; OMS: Organización Mundial de la Salud; BHIVA: The British HIV Association.

obstante, algunos estudios han sugerido que la duración habitual en estos pacientes pudiese generar mayor riesgo de recaídas⁴⁵. Un análisis retrospectivo de 700 casos de TBC reportados entre 1990 y 2001 al Programa de Control de Tuberculosis de San Francisco, E.U.A., incluyó 38% pacientes con infección por VIH⁴⁶. Pese a que la duración de la terapia antituberculosa fue más prolongada en este último grupo (promedio: 10,2 *versus* 8,4 meses; $p = 0,001$), la tasa de recaída fue significativamente mayor en ellos que en pacientes sin infección por VIH (9,3 *versus* 1,0 por 100 personas-año, respectivamente ($p = 0,001$)). Los pacientes infectados por VIH que recibieron el tratamiento estándar de seis meses tuvieron mayor probabilidad de recaer que los tratados por mayor tiempo (HR 4,33; $p = 0,02$), al igual que aquellos que recibieron terapia intermitente (HR 4,12, $p = 0,04$). Por otra parte, cabe mencionar que en este estudio el uso de terapia antiretroviral durante el tratamiento antituberculoso disminuyó la mortalidad y además redujo significativamente el tiempo de conversión de baciloscopias positivas a negativas (promedio 3,5 *versus* 5,9 semanas, $p = 0,01$) al igual que de negativización de cultivos (5,1 *versus* 8,7 semanas, $p = 0,003$). Estos hallazgos sugieren que estos pacientes se beneficiarían de esquemas antituberculosos más intensivos, a la vez que enfatizan la importancia de lograr recuperación inmunológica simultánea al tratamiento anti TBC.

Momento de inicio terapia antituberculosa y síndrome de reconstitución inmune. El momento óptimo para iniciar terapia anti-retroviral en pacientes con TBC aún no está definido. Se debe balancear el riesgo de

añadir más toxicidades y posibles interacciones, *versus* el riesgo de diferir el inicio y prolongar más la inmunosupresión. Las reacciones paradójicas de la TBC son más frecuentes en individuos con infección por VIH y en las primeras seis semanas –y hasta tres meses– post inicio de terapia anti-retroviral, existe el riesgo de desarrollar un síndrome de reconstitución inmune (SRI)⁴⁷. Este fenómeno se debería a la rápida restauración de inmunidad patógeno-específica con la terapia anti-retroviral y puede manifestarse ya sea como el deterioro de una TBC que ya se encontraba en tratamiento con buena respuesta inicial o bien como el desenmascaramiento de una infección tuberculosa previamente oculta⁴⁸.

En la primera modalidad (SRI "paradójico" asociado a TBC), luego del inicio de la terapia anti-retroviral los pacientes desarrollan síntomas recurrentes o empeoramiento de su TBC, tales como fiebre, nueva tos, crecimiento ganglionar o progresión de signos radiológicos. La incidencia de este fenómeno varía entre 8 y 43% según las diferentes series y definiciones reportadas⁴⁸. Su patogenia se ha ligado a expansión en la sangre periférica de clones de linfocitos T PPD- específicos productores de interferon γ y además elevados niveles de citoquinas y quemoquinas pro-inflamatorias, particularmente las asociadas a respuesta Th1⁴⁹. Factores de riesgo son un SIDA avanzado con recuentos de CD4 bajos, TBC diseminada, un corto plazo entre el inicio de terapia anti TBC e inicio de terapia anti-retroviral, y una respuesta inmunológica y virológica más potente a la terapia anti-retroviral⁴⁸.

En la segunda modalidad de SRI, la TBC activa es descubierta sólo con posterioridad al inicio de terapia

anti-retroviral, probablemente en relación a la falta de sensibilidad de las pruebas diagnósticas para TBC en pacientes inmunosuprimidos, o bien, debido a que la enfermedad tuberculosa sólo se manifiesta una vez restaurada la respuesta inmune contra antígenos de *M. tuberculosis* permitiendo la aparición de inflamación.

Para disminuir el riesgo de ocurrencia de SRI y definir posibles causas de reacciones adversas, las guías británicas recomiendan diferir el inicio de la terapia anti-retroviral hasta completar el tratamiento antituberculoso si el paciente tiene recuentos de CD4 > 200 células/mm³, diferir sólo hasta finalizar la fase intensiva si el paciente tiene recuentos de CD4 entre 100 y 200 células/mm³ e iniciar "apenas sea posible" si el paciente tiene recuento de CD4 < 100 células/mm³. [44] Las más recientes guías de infecciones oportunistas de la IDSA recomiendan inicio tras ≥ 2 semanas de tratamiento anti TBC si el recuento de CD4 ≤ 100 células/mm³, inicio tras finalizar la fase diaria (2 meses) si el recuento de CD4 es 100-200 células/mm³, e inicio durante la fase bisemanal si el recuento de CD4 es 200-350 células/mm³. [27].

Interacciones entre la terapia anti-retroviral y fármacos antituberculosos. La posibilidad de interacciones entre los fármacos antituberculosos y anti-retrovirales debe conocerse claramente al iniciar tratamiento para poder hacer los ajustes necesarios según los esquemas elegidos. Las rifamicinas son potentes inductores del sistema enzimático del citocromo p450 hepático. Entre ellas, rifampicina es la más potente y su efecto inductor tarda dos semanas en llegar al máximo persistiendo hasta por dos semanas post suspensión de la misma, lo que debe tenerse presente al iniciar los anti-retrovirales. No existen interacciones significativas entre este fármaco y los análogos de nucleósido/nucleótido, por lo que pueden emplearse simultáneamente. Respecto a los no análogos de nucleósidos, su combinación con nevirapina no está recomendada y, de combinarse con efavirenz, en opinión de algunos expertos la dosis de este último debe ser ajustada (800 mg/d en pacientes > 50 kg y 600 mg/d en < 50 kg) [50]. Existen muy pocos datos publicados del uso combinado de rifampicina e inhibidores de proteasa (IPs). Rifampicina causa una reducción de 75 a 95% en los

niveles plasmáticos de IPs (con la excepción de ritonavir solo); por lo tanto, la combinación de IPs con rifampicina no está recomendada ya que el resultado clínico y virológico puede verse comprometido. Por otra parte, existiría mayor riesgo de hepatotoxicidad con ciertas combinaciones (ej: lopinavir/ritonavir más rifampicina). En su reemplazo, rifabutin es un menor inductor de citocromo hepático y logra similar tiempo en negativización de baciloscopias y tasa de recaída a 24 meses que rifampicina [51]. Puede ser combinada con IPs reduciendo apropiadamente la dosis de rifabutin [44,50].

Conclusiones

En los pacientes con infección por VIH la co-infección por TBC confiere al clínico grandes desafíos para llegar a obtener una respuesta terapéutica exitosa de ambas infecciones. La pesquisa eficiente y erradicación de infección tuberculosa latente, el diagnóstico más precoz de TBC activa mediante métodos alternativos, el tratamiento individualizado a cada paciente considerando reforzar la intensidad y duración de los esquemas antituberculosos y el inicio lo más precoz posible de anti-retrovirales en los pacientes más inmunosuprimidos han ido surgiendo como complementos terapéuticos.

Resumen

La tuberculosis (TBC) es una de las principales causas de muerte en el mundo en individuos con infección por VIH. En Chile, su incidencia en la población general se ha reducido significativamente y esta enfermedad se ha ido centrando en grupos de alto riesgo, en particular los inmunosuprimidos. En estos pacientes las pruebas diagnósticas tienen sensibilidad inferior y la enfermedad evoluciona con mayor frecuencia hacia formas diseminadas y rápidamente progresivas. El tratamiento simultáneo de la infección por VIH y la enfermedad tuberculosa aumenta la complejidad al sumar toxicidades e interacciones. En este artículo revisamos las particularidades y los avances que han surgido, tanto en el diagnóstico como el tratamiento de la TBC, en el paciente co-infectado con VIH.

Referencias

- 1.- World Health Organization. Global tuberculosis control. TB incidence in 2006 and trends since 1990 En: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008
- 2.- De Riemer K, Kawamura LM, Hopewell PC, Daley CL. Quantitative impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis dynamics. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 936-44.
- 3.- Fitzgerald D, Hass D W. Chapter 248: *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R. eds. Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed, 2005. Churchill-Livingstone pp: 2852-86.
- 4.- Ellner J J. The immune response in human tuberculosis: Implications for tuberculosis control. J Infect Dis 1997;176: 1351-9.
- 5.- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester (UK): John

- Wiley & Sons; 2004.
- 6.- Andrews J R, Shah N S, Gandhi N, Moll T, Friedland G. Tugela Ferry Care and Research (TF CARES) Collaboration. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: implications for the HIV epidemic and antiretroviral therapy rollout in South Africa. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 3: S482-90.
 - 7.- Manual de Organización y Normas Técnicas. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2005. En: Capítulo VIII: Norma de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Asociada a VIH/SIDA. pp 95-104
 - 8.- Villarreal L, Rabagliati R, Balcells M E, Karzulovic L, Pérez C. Prevalence of tuberculosis and its impact on mortality among HIV infected patients in Chile. *Rev Med Chile* 2008; 136: 575-82.
 - 9.- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
 - 10.- Fisk T L, Hong H M, Lennox J L, Reyn C F, Horsburgh Jr C R. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1102-4
 - 11.- Wang L, Turner M O, Elwood R K, Schulzer M, Fitzgerald J M. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804-9
 - 12.- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin test: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1192-204.
 - 13.- Mazurek G H, Jereb J, Lobue P, Iademarco M F, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (No. RR-15): 49-56.
 - 14.- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
 - 15.- Kang Y A, Lee H W, Yoon H I, Cho B, Han S K, Shim Y S, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-61.
 - 16.- Balcells M E, Thomas S L, Godfrey-Faussett P, Grant A D. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 744-51.
 - 17.- Luetkemeyer A F, Charlebois E D, Flores L L, Bangsberg D R, Deeks S G, Martin J N, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 737-42.
 - 18.- Lalvani A, Pathan A A, Durkan H, Wilkinson K A, Whelan A, Deeks J J, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357: 2017-21.
 - 19.- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168-73.
 - 20.- Lawn S D, Bangani N, Vogt M, Bekker L G, Badri M, Ntobongwana M, et al. Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 99.
 - 21.- Clark SA, Martin S L, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 238-44.
 - 22.- Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon- γ test. *Respiratory Res* 2006; 7: 56.
 - 23.- Rangaka M X, Wilkinson K A, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes G A, Morroni C, et al. Effect of HIV-1 infection on T- cell based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 514-20.
 - 24.- Balcells M E, Pérez C M, Chanqueo L, Lasso M, Villanueva M, Espinoza M, et al. A comparative study with two different methods for detection of latent tuberculosis in HIV positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis*. 2008; 12: 645-52.
 - 25.- Mandalakas A M, Hesseling A C, Chegou N N, Kirchner H L, Zhu X, Marais B J, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 417-23.
 - 26.- Jones S, de Gijzel D, Wallach F R, Gurtman A C, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1190-5.
 - 27.- *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Disease. In: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/ IDSA). June 18, 2008. Pp. 26-41. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_01.pdf
 - 28.- Hargreaves N J, Kadzakumanja O, Whitty C J, Salaniponi F M, Harries A D, Squire S B. 'Smear-negative' pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 847-54.
 - 29.- Steingart K R, Henry M, Ng V, Hopewell P C, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 570-81.
 - 30.- Kivihya-Ndugga L E, van Cleeff M R, Githui W A, Nganga L W, Kibuga D K, Odhiambo J A. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1163-71.
 - 31.- Steingart K R, Ng V, Henry M, Hopewell P C, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 664-74.
 - 32.- Bonnet M, Ramsay A, Githui W, Gagnidze L, Varaine F, Guerin P J. Bleach sedimentation: an opportunity to optimize smear microscopy for tuberculosis diagnosis in settings of high prevalence of HIV. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1710-6.
 - 33.- Campos M, Quartín A, Mendes E, Abreu A, Gurevich S, Echarte L et al. Feasibility of shortening respiratory isolation with a single sputum nucleic acid amplification test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1; 178: 300-5.
 - 34.- Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006; 61: 783-90.
 - 35.- Perriens J H, St. Louis M E, Mukadi Y B, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of

- treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-84.
- 36.- El-Sadr W M, Perlman D C, Matts J P, Nelson E T, Cohn D L, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1148-58.
- 37.- Kassim S, Sassin-Morokro M, Ackah A, Abouya L Y, Digbeu H, Yesso G, et al. Two year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995; 9: 1185-91.
- 38.- CDC. Notice to readers: acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 214-15.
- 39.- Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 350-6.
- 40.- Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Tuberculosis Trials Consortium. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843-7.
- 41.- Li J, Munsiff S S, Driver C R, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 83-91.
- 42.- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52 (No. RR-11): 50-55.
- 43.- World Health Organization, Geneva. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Third Edition 2003; 75-85.
- 44.- Pozniak A L, Miller R F, Lipman M C I, Freedman A R, Ormerod L P, Johnson M A, et al. BHIVA Guidelines Writing Committee. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. *HIV Medicine* 2005; 6 (Suppl 2): 62-83.
- 45.- El-Sadr W M, Perlman D C, Denning E, Matts J P, Cohn D L. A review of efficacy studies of 6-month short course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 623-32.
- 46.- Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, de Jong B C, Unger A, Kawamura L M, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1199-206.
- 47.- Narita M, Ashkin D, Hollender E S, Pitchenik A E. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-61.
- 48.- Meintjes G, Lawn S D, Scano F, Maartens G, French M A, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516-23.
- 49.- Bourgarit A, Carcelain G, Martínez V, Lascoux C, Delcey V, Gicqueld B, et al. Explosion of tuberculin specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006; 20: F1-7.
- 50.- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. En <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. [pp 52-54].
- 51.- Nettles R E, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, Wendel K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 731-6.