

Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA

Tuberculosis in HIV/AIDS patients

Alberto Mendoza Ticona¹, David Iglesias Quilca²

RESUMEN

La tuberculosis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH se encuentran epidemiológicamente asociados en cuanto a pronóstico de riesgo, sea para desarrollar TBC en un paciente VIH positivo primario o como indicador pronóstico de la infección por VIH. La asociación de TB y VIH potencian sus morbilidades.

La extensión de la epidemia VIH en todo el mundo permitió que su interacción con la tuberculosis (TB) modificase la curva de descenso de tuberculosis en los países que habían conseguido dicha disminución como EEUU; o que en los países en vías de desarrollo que sufrían una elevada endemia tuberculosa dicho problema se agrave. El riesgo de muerte por TB en un paciente con VIH es 2 a 4 veces mayor en un paciente con TB y sin VIH, independientemente al nivel de linfocitos T CD4 (LT CD4).

Palabras clave: tuberculosis, VIH, SIDA, pronóstico, riesgo, epidemiología.

ABSTRACT:

Tuberculosis (TB) and the human immunodeficiency virus (HIV) infection are epidemiologically linked with respect to their risk prognosis, be it for the development of TB in an HIV-infected patient or as a prognostic indicator of HIV infection. The association of TB and HIV potentiates the aggressiveness of both.

The extension of HIV epidemics all over the world allowed that its interaction with tuberculosis modified the descending curve of the frequency of TB in those countries that had achieved such reduction, such as the USA. In developing countries highly endemic for TB, this interaction worsened this problem. The risk of dying because of TB in an HIV-infected patient is 2 to 4 times higher compared to that in a TB patient not infected with HIV, independently of the CD-4 lymphocyte count.

Keywords: Tuberculosis, HIV, AIDS, prognosis, risk, epidemiology

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) constituye el principal factor de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB) activa, mientras que la tuberculosis es el principal marcador de pronóstico de la infección por VIH en los países en desarrollo.¹

La asociación de TB y VIH potencian sus morbilidades haciendo temible su aparición y expansión. Ambas enfermedades están concentradas en áreas de pobreza con mínimos recursos para su diagnóstico, tratamiento y control; a pesar de algunos logros, representan el principal fracaso de la salud pública a nivel mundial persistente crecimiento.² Peor aún, el *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH, han desarrollado resistencia a virtualmente a casi todas las drogas disponibles hasta el momento, lo que convierte a esta asociación en la amenaza real más importante para la salud pública en los países en desarrollo, y dada la globalización y la inmigración se constituye en un problema emergente mundial².

Más aún el *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH, han desarrollado resistencia a virtualmente a casi todas las drogas disponibles hasta el momento, lo que convierte a esta asociación en la amenaza real más importante para la salud pública en los países en desarrollo, y dada la globalización y la inmigración se constituye en un problema emergente mundial.

A continuación presentamos aspectos fundamentales de la epidemiología, clínica y terapéutica de la co-infección TB-VIH, con énfasis en la información nacional disponible.

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL: COINFECCIÓN TB-VIH

La TB es una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, principalmente en África y Asia. En el año 2006 se produjeron 9 millones de casos nuevos de TB, de los cuales 0,7 millones fueron pacientes coinfectados con el VIH. De 1,7 millones de muertes por TB en el mismo año, 0,2 millones fueron pacientes con infección por el VIH.³ Dependiendo de la región geográfica la TB causa entre 11 a 50% de muerte en pacientes con VIH/SIDA. Se estima que un 50% las personas con VIH/SIDA desarrollarán TB y que anualmente, una persona infectada por el VIH/SIDA tiene de 6 a 50 veces más riesgo de desarrollar TB que aquellos sin VIH.²

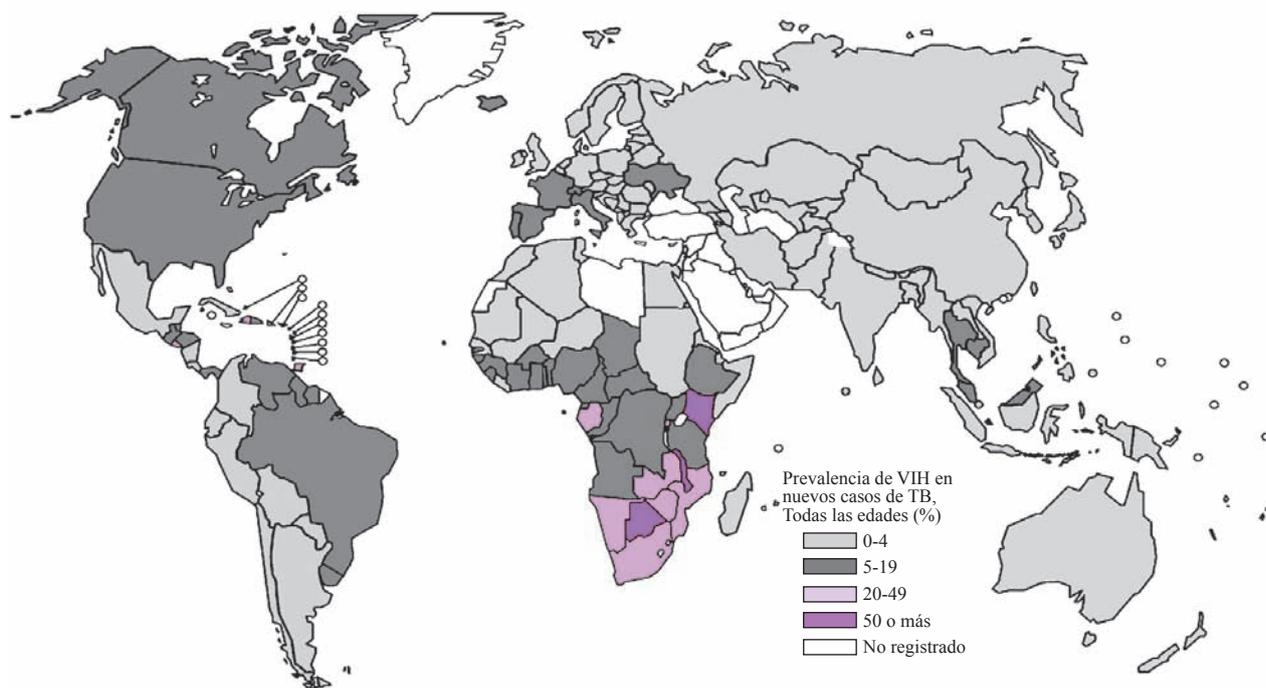
En el año 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se produjeron 706 013 casos nuevos de co-infección TB – VIH, de los cuales 659 989 (94%) se produjeron en África. La prevalencia de VIH en casos incidentes de TB se calcula en 7,7% a nivel mundial y en África llega al 22%, con algunos países como Kenia, Botswana, Lesoto, Sud África, que llegan a superar el 50%. En América esta prevalencia es estimada en 6,4% y en Perú, durante el 2006, la OMS estimó una prevalencia de 2% de infección por VIH en los casos incidentes de TB.³

En la Figura 1 se grafica la prevalencia mundial de TB – VIH según el último reporte de OMS.

Al inicio de la epidemia de VIH, la TB fue subestimada. La falsa sensación de cura fácil de la TB con esquemas cortos, no permitió que se desarrolle mayores opciones de diagnóstico y terapia. Sin embargo, el cuadro clínico real de la coinfección fue desconocido, el VIH hizo el diagnóstico aún más complejo y complicó el manejo con mayor comorbilidad, mayores reacciones adversas de los medicamento, recurrencia e incremento de la mortalidad hasta en cinco veces.⁴ No obstante el principal impacto en

1 Médico Infectólogo Tropicalista. Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

2 Infectólogo Tropicalista. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
Hospital Nacional Cayetano Heredia - Dpto Enfermedades Infecciosas Tropicales y Dermatológicas Lima, Perú



Fuente: Adaptado de: WHO REPORT 2008. Global Tuberculosis Control SURVEILLANCE, PLANNING, FINANCING "WHO/HTM/TB/2008.393"

Figura 1. Prevalencia estimada de VIH en pacientes nuevos con tuberculosis, por país, 2006

los programas nacionales de control de la tuberculosis lo causó el gran incremento de casos en los países en desarrollo lo que debilitó a los programas de control en los países en desarrollo⁵.

La extensión de la epidemia VIH en todo el mundo permitió que su interacción con la tuberculosis (TB) modificase curva de descenso de la TB en los países que habían conseguido una disminución sustancial, como EEUU⁶; o que en los países en vías de desarrollo que sufrían una elevada endemia tuberculosa dicho problema se agrave⁷.

La introducción de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), desde 1996, junto con programas de vigilancia y control más eficaces han hecho posible disminuir los casos de TB en personas con VIH en los países industrializados⁸. Sin embargo, la situación en los países en desarrollo, especialmente en la región de África Sub Sahariana y en Asia, el número absoluto de los casos de ambas epidemias ha seguido aumentando y se ha producido mayor número de casos de TB multidrogaresistente; y lo más alarmante es la emergencia de una nueva cepa mutante resistente de *M. tuberculosis*, descrita en el 2006 y que produce lo que se ha llamado la TB extremadamente resistente (TB XDR, resistente por lo menos a isoniazida, rifampicina, una quinolona y una droga parenteral de segunda línea)⁹ con una alta mortalidad, como el brote descrito en Sudáfrica de TB XDR - VIH que produjo la muerte en 52 de los 53 afectados, en un promedio de los siguientes 16 días luego de recolectada la muestra.¹⁰

La ocurrencia de TB MDR y TB XDR es producto del ser humano al desarrollar un programa débil de control, con una inadecuada administración de medicamentos sin garantizar la calidad de los mismos y sin una buena supervisión de la adherencia.

EPIDEMIOLOGÍA EN PERÚ: COINFECCIÓN TB-VIH

La prevalencia de infección por VIH en pacientes con TB en Perú, está estimada entre 1,3 a 2,3%^{11,12,13} La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de La Tuberculosis establece que la asociación TB - VIH notificada en el año 2006 representa el 1.8% de la morbilidad por tuberculosis en general y reporta una tasa de incidencia de comorbilidad TB - VIH de 2,29 x 100 000 habitantes¹⁴. Sin embargo, el HTLV -1, parece tener un papel importante en el pronóstico de la TB en nuestro país. En el estudio de Verdonck¹¹; se estudió una cohorte de pacientes con TB en el norte de Lima y encontraron una prevalencia de hasta 4,3% para el HTLV-1 (18/311, CI 95% 3.2-8.4) y se asoció a pacientes con mayor deterioro radiológico y baciloscopía positiva de hasta 3 cruces. Esta co-infección, TB - HTLV-1. aún no ha sido suficientemente estudiada, pero, parece tener serias repercusiones negativas en el pronóstico y progresión de la enfermedad.¹¹

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y asociación VIH - TB notificada en el año 2006 representa el 1,8% de la morbilidad por tuberculosis en general y una tasa de incidencia de co-morbilidad VIH TB de 2,29 x 100 000 habitantes¹⁴.

En cambio la ocurrencia de la TB como infección oportunista (IO) en pacientes con VIH/SIDA en el Perú, es alta y de mal pronóstico, siendo la TB la IO inicial en el 28% de casos y el 50% de pacientes con SIDA en el Perú desarrollan TB en algún momento de la enfermedad.¹³ Esto se ha reducido sustancialmente desde el inicio de TARGA por el Ministerio de Salud desde mayo de 2004¹⁵. Por otro lado Ortiz, encontró que la infección por VIH eran un marcador de pronóstico asociado a mortalidad en personas

con tuberculosis en una zona urbano marginal de Lima (HR 5,78; IC 95%: 1,11 - 30)¹⁶.

Con respecto a la ocurrencia de TB multidrogoresistente (TB MDR) en pacientes con VIH, en un estudio de Campos et al.; en hospitales de Lima y Callao, se encontró una prevalencia de 43% de TB MDR en 81 pacientes co-infectados con TB y VIH; y 3,9% en 965 pacientes con TB y estatus VIH negativo o desconocido ($p < 0,001$).¹³ Asencios et al.; reportaron una elevada resistencia a drogas antituberculosas en cultivos de M. tuberculosis de pacientes co-infectados con TB-VIH, atendidos en los principales hospitales de Lima. Reporta una prevalencia de 32,1% de MDR primaria y 74,8% de MDR adquirida en estos pacientes¹⁷ Hasta el momento no se ha reportado casos de TB XDR co-infectados con VIH y TB XDR en el Perú.¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA COINFECCIÓN TB - VIH

La tuberculosis es el prototipo de infección que requiere la inmunidad celular (Th1) para su control y el VIH causa el deterioro funcional progresivo de los linfocitos T CD4 (LTCD4) tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, con el consiguiente deterioro del sistema inmune celular, lo que permite el desarrollo de la tuberculosis. Es por esta razón que la infección por VIH condiciona un riesgo de 7 a 10% de desarrollo de TB por cada año de vida en un paciente con VIH, comparado con el riesgo de 5 a 10% de desarrollo de TB durante toda la vida en una persona sin VIH.¹⁹

Existe más riesgo de progresión de la primoinfección y reactivación de infección latente, pero en países altamente endémicos la re-infección de TB es de hasta 60 -75% en pacientes con VIH. Esto explicaría el riesgo de hasta cinco veces más en desarrollar TB MDR e pacientes con VIH con respecto a los pacientes sin VIH, debido a que las personas con VIH asisten frecuentemente a hospitales, donde la transmisión activa de pacientes con TB resistente es más plausible por la mayor concurrencia de estos pacientes porque requieren de evaluaciones más especializadas y por las deficientes medidas de control de infecciones en la mayoría de los hospitales los países en desarrollo. El riesgo de muerte por TB en un paciente con VIH es 2 a 4 veces mayor en un paciente con TB y sin VIH, independientemente al nivel de linfocitos T CD4 (LT CD4).¹⁹

De otro lado, la TB también condiciona alteraciones inmunológicas debilitando la respuesta del organismo al VIH, desarrollándose un sinergismo fatal. La TB aumenta la replicación del VIH por un factor de 160, aumentando la carga viral (0,2 logaritmos) y disminuye el recuento de LT CD4, lo que condiciona el aumento de la velocidad a la progresión de SIDA. El tratamiento de la TB se acompaña de incremento de los LT CD4, que se relaciona al síndrome de reconstitución inmune que se ve en pacientes con y sin VIH.

En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras elevadas de LT CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extra-pulmonares y de

tuberculosis diseminadas en los casos con cifras menores LT CD4.

En los pacientes con VIH las manifestaciones de la tuberculosis son dependientes de la cantidad de LT CD4. Es más frecuente una clínica atípica y manifestaciones generales más llamativas como fiebre, adenopatías y esplenomegalia en pacientes con inmunodeficiencia avanzada. En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras elevadas de LT CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extrapulmonares y de tuberculosis diseminada en los casos con cifras menores LT CD4²⁰.

El compromiso pulmonar en personas con LT CD4 mayores de 200 son similares a los pacientes VIH negativos, encontrándose infiltrados en los lóbulos superiores y cavernas; en cambio en los pacientes con bajo recuento de LT CD4, es frecuente encontrar placas de rayos x sin lesiones aparentes, con adenomegalias mediastinales (mediastino ancho) y compromiso intersticial que puede asemejar PCP.

La tuberculosis ganglionar es la segunda localización mas frecuente después de la pulmonar. Los ganglios más afectados son los laterocervicales, axilares y mediastínicos. Las adenopatías accesibles son inicialmente duras y dolorosas y posteriormente sufren un reblandecimiento y fistulización (escrófula). La aspiración con aguja fina y la biopsia ganglionar son lo suficientemente diagnósticas como para que su realización sea obligada sea obligada en el estudio de adenopatías en los pacientes con VIH. Generalmente la poliadenitis tuberculosa se acompaña de fiebre prolongada en los pacientes con VIH, lo que es menos frecuente en pacientes sin esta co-infección.

La presentación clínica de la TB abdominal en pacientes con VIH, se caracteriza por lesiones de las vísceras adenomegalias y ascitis, se han descrito localizaciones poco comunes como TB gástrica, TB esofágica. Las infecciones del SNC, suelen ser meningoencefalitis con lesiones de masa intracerebral, predominantemente en la fosa posterior²¹.

Se han descrito casos de TB en casi todas las localizaciones posibles. En nuestro país, como en países de África Sub Sahariana, donde la TB es altamente endémica, la infección por micobacterias atípicas es poco común. En un estudio de 48 pacientes con CD 4 menor de 100 y enfermedad compatible con micobacterias en el hospital Cayetano Heredia, se pudo aislar 22 cepas de *M.tuberculosis* de 15 pacientes, 4 de ellas de sangre, una de absceso hepático, tres de líquido cefalorraquídeo, una de absceso hepático, tres de líquido cefalorraquídeo, una de líquido pericárdico, dos de ganglios, dos de contenido fecal, una de biopsia de duodeno y las restantes de esputo, a todos los pacientes se les hizo hemocultivos buscando complejo *M. avium*, pero todos los aislamientos correspondieron a *M. tuberculosis* comprobado por PCR²².

El rendimiento diagnóstico de la baciloscopia de esputo no parece estar disminuido en los pacientes infectados por el VIH, aunque es significativa una mayor carga bacilífera en las tuberculosis pulmonares de los pacientes sin esta coinfección²³. Dada la elevada incidencia de localización

diseminada, es necesario tomar muestras de orina, sangre y heces para su estudio bacteriológico. Debe contemplarse en estos pacientes desde el inicio el cultivo de sus muestras en medios líquidos como los sistemas BACTEC 460 y 960 (botella Myco/f lytic), MB BACTEC, MGIT, que permitan cultivo de fluidos biológicos, incluso sangre.

El rendimiento diagnóstico de la baciloscopia de esputo no parece estar disminuido en los pacientes VIH, aunque es significativa una mayor carga bacilífera en las tuberculosis pulmonares de los pacientes no-VIH²³.

Dada la elevada incidencia de localización diseminada, es mandatorio recoger muestras de orina, sangre y heces para su estudio bacteriológico. Debe contemplarse en estos pacientes desde el ingreso cultivo en medios líquidos como los sistemas BACTEC, MB BACTEC, que permitan cultivo de fluidos biológicos, incluso sangre.

En el escenario planteado de alta resistencia en este grupo de pacientes debe exigirse a todo paciente un cultivo y prueba de susceptibilidad al 100% de pacientes con TB VIH.¹⁷ Del mismo modo debe insistirse en la aplicación de pruebas rápidas para la detección de TB MDR, siendo para su caso, más conveniente la prueba MODS detecta tuberculosis pulmonar paucibacilar o con baciloscopia negativa²⁴.

La reciente utilización de pruebas que miden la liberación de gamma interferón por los monocitos del paciente al entrar en contacto con antígenos específicos de *M. tuberculosis*, de nominados IGRAs (Interferon Gamma Release Assay), han producido un gran número de resultados indeterminados o falsos negativos en escenarios don la prevalencia de VIH subtratada es alta. Por eso, en países industrializados se ha aprobado los IGRAs solo para detectar TB latente en población adulta inmuno-competente y no para pacientes con VIH y niños, donde aún es alta la discordancia entre ellos y con la tuberculina²⁵.

A pesar de su limitado beneficio, debido a la anergia en casos de inmunodeficiencia avanzada, el PPD o prueba de tuberculina continúa teniendo vigencia porque se ha demostrado que tratar pacientes con PPD positivo protege

para desarrollar enfermedad activa. Para el paciente con VIH se acepta como positivo un PPD mayor o igual a 5 milímetros. A pesar de su poca utilidad en casos de inmunodeficiencia avanzada, el PPD continúa teniendo vigencia por su demostrada asociación de mejora de morbilidad y mortalidad si se trata a pacientes con PPD reactivo. Para el paciente con VIH se acepta como positivo un PPD de 5 mm. o más.

TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA:

La terapéutica contra la tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA es la misma y sigue los mismos principios que en personas inmunocompetentes, con muy pocas excepciones pero siempre con los mismos objetivos del tratamiento.¹⁹

1. Curar al paciente de la tuberculosis.
2. Prevenir la muerte de la tuberculosis activa o sus efectos a largo plazo.
3. Prevenir la recaída de esta enfermedad.
4. Prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento antituberculoso.
5. Disminuir la transmisión de tuberculosis a otras personas.

Existen algunas particularidades que son necesarias conocer para un manejo adecuado como las interacciones medicamentosas con las drogas antiretrovirales en especial con rifampicina o rifabutina, la aparición del síndrome de reconstitución inmune, y medidas preventivas que es necesario llevar a cabo.²⁶

En la Tabla 1 se muestra las recomendaciones dadas por OMS para el tratamiento de las personas que presentan la coinfección TB-VIH, donde debemos de destacar la necesidad de brindar terapia diaria o mínimo tres veces por semana a los pacientes durante la segunda fase de tratamiento con el objetivo de prevenir la aparición de resistencia a rifampicina y evitar la aparición de cepas MDR²⁷.

Tabla 1. Recomendaciones de terapia antituberculosa en pacientes con VIH/SIDA (OMS)

Categoría de diagnóstico	Paciente con tuberculosis	Régimen de Terapia Antituberculosa	
		Fase inicial (diario)	Fase continua (diario o 3v/ss)
I	Nuevo paciente con BK (+). Paciente con BK (-) con extenso compromiso pulmonar parenquimal Concomitante enf. por el VIH o formas severas de TB extrapulmonar	2 meses HRZE	4 meses HR o 6 meses HE(diario) ^b
II	Previamente tratado con BK (+): Recaída Falla al tratamiento	2 meses HRZES / 1 mes HRZE	5 meses HRE
III	Nueva tuberculosis BK (-) diferente a categoría I, Forma extrapulmonar menos severa.	2HRZE	4 meses HR o 6 meses HE(diario) ^b
IV	Tuberculosis MDR Tuberculosis crónica	Tx. standarizado o Tx individualizado	Tx. standarizado o Tx individualizado

Adaptado de: Global HIV/AIDS Medicine – Saunders Elsevier 2008
H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: tambutol; S: estreptomocina
b HE: Esta asociado a alta tasa de falla y mayor numero de recaídas que el régimen de HR.

Por otro lado, algunas otras guías internacionales como de CDC, ATS, recomiendan prolongar la terapia por un espacio de nueve meses en estos pacientes para disminuir la posibilidad de recaídas,^{28,29} sin embargo no existe aun consenso mundial al respecto; y por esta razón se vienen realizando a nivel internacional seis estudios clínicos que se aprecian en la Tabla 2 que permitirán responder mejor a las preguntas clínicas existentes, de cuando es el mejor momento para iniciar la terapia antiretroviral³⁰.

Tabla 2. Recomendación de expertos en inicio de terapia antiretroviral en pacientes coinfectados

Conteo de Células CD4 (cell/mm3)	Recomendación de TARGA	Comentarios
< 200	Iniciar terapia Anti-TB. Iniciar TARGA tan pronto el paciente tolere el Tx AntiTBC (entre 2 semanas a 2 meses)	Utilizar TARGA con efavirenz 800 mg/día y evitar el uso de IP y nevirapina. Efavirenz esta contraindicado durante la gestación.
200 – 350	Iniciar terapia anti-TB	Considerar terapia TARGA
>350	Iniciar terapia anti-TB	Diferir terapia TARGA

TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN TUBERCULOSIS

Una de las principales preguntas aun no bien definidas en el campo de la medicina es cuando iniciar terapia antiretroviral en los pacientes coinfectados; recientemente en la Conferencia Mundial de SIDA 2008, se presentaron datos de dos cohortes pequeñas de pacientes que mostraron un beneficio importante al iniciar tempranamente terapia antiretroviral (TARGA); observando un incremento en la tasa de cura de TB y una mayor sobrevida en los pacientes que iniciaron terapia TARGA dentro de las dos primeras

semanas del tratamiento TB vs. 8 semanas;^{31,32} sin embargo el estudio mas grande THRio no encontró diferencias significativas en la sobrevida en los pacientes que iniciaron TARGA d' 60 días, 60-180 días o > 180 días de iniciado la terapia TB³³.

Al momento a nivel internacional se han iniciado múltiples estudios de investigación clínica para tratar de obtener la mejor evidencia científica y poder responder a estas importantes preguntas³⁰.

Mientras tanto al momento actual el inicio de TARGA por recomendación de expertos, esta basado fundamentalmente en la cifra de LT CD4 que el paciente tenga, debiendo posponer TARGA si el paciente cuenta con LT CD4>350 hasta que termine el tratamiento TB, mientras que si tiene una cifra de LT CD4 < 200 debe de iniciar TARGA apenas tolere el tratamiento anti TB. Ver Tabla 3^{19,27,28}.

Actualmente no se recomienda iniciar ambas terapias simultáneamente, por diferentes razones: 1) la posibilidad de observar mayor cantidad de efectos adversos y la dificultad para poder identificarlos de manera correcta; 2) la adherencia a ambos regimenes es mas complicado por el elevado numero de tabletas que los pacientes debieran de recibir y podría estar asociado a un mayor abandono del TARGA; 3) La posibilidad de la aparición con mayor frecuencia del síndrome de reconstitución inmune^{26,27,34}.

Otro punto importante del TARGA es tener en cuenta las interacciones existentes tanto con rifampicina como con rifabutina como se detalla en la Tabla 4, recordando que todos los inhibidores de proteasa se encuentran contraindicados con el uso simultaneo de rifampicina, al igual que nevirapina, un estudio recientemente publicado demostró tener hasta en tres veces mas riesgo comparado con efavirenz en la posibilidad de desarrollar fracaso virológico^{27,35}.

Tabla 3. Resumen de estudios clínicos en pacientes VIH/TB que se vienen realizando a nivel mundial

Estudio clínico	Países de Estudio Número de pacientes	Cultivo (+) de BK al ingreso	T x Anti TBC	TARGA	Conteo CD4	Duración (meses)	Objetivo Primario
CAMELIA	Camboya 660	Mandatorio	2EHRZ/4HR	D4T/3TC + EFV	<200	12	Sobrevida
AACTG A5221	Brasil, Haiti, India, Malawi, Perú, Sudáfrica, Tailandia 800	No mandatorio	Esquema basado en rifampicina o rifabutina	TDF/FTC + EFV	<200	12	Sobrevida progresión a SIDA
START	Sudáfrica 592	Mandatorio	2HRZ/4HR	DDI/3TC + EFV	<50	18	Mortalidad a 18 m. Dx de SIDA
TB-HAART	Sudáfrica, Tanzania, Uganda, Zambia 1900	No mandatorio	2HRZ/4HR	AZT/3TC + EFV	>200	24	Falla al Tx Anti - TB Muerte a los 6 meses de Tx anti-TB
PART	Uganda	Mandatorio	2HRZ/4HR	AZT/3TC/ABC	>350	24	Tiempo de SIDA
BKVIR	Francia	No mandatorio	2HRZ/4HR	TDF/FTC + EFV	12	Tasa de rxito al Tx. Carga viral <50 copias/mm3 TB curada

H: Isoniacida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; E: Etambutol; S: Estreptomocina
AZT: Zidovudina; 3TC Lamivudina; DDI Didanosina; TDF Tenofovir; FTC Emtricitabina; ABC Abacavir; EFV Efavirenz

PREVENCIÓN Y PROFILAXIS:

La OMS estima que la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; sin embargo el riesgo de reactivación es muy alta en los pacientes con inmunosupresión como los pacientes con la infección por el VIH en especial si los pacientes son PPD (+), es por esta razón que la incidencia de TB en los países en vías de desarrollo donde la prevalencia de VIH es >5% sufrió un incremento en 7% por año, siendo menor en los países desarrollados donde la tasa de infección por este bacilo es menor y tienen una menor prevalencia de VIH³⁶.

Existen múltiples estudios publicados recientemente, donde se demuestra que la terapia profiláctica logra disminuir el desarrollo de TB en 36%, siendo hasta de un 62% en los pacientes que utilizaron profilaxis y eran PPD (+) mientras que en los pacientes VIH con PPD (-) sólo se observó una reducción del 17%. La OMS recomienda la administración de isoniácida (5mg/Kg) hasta un máximo de 300mg/día, durante 9 a 12 meses, como profilaxis en pacientes con PPD (+), contactos de pacientes con TB, trabajadores de salud y poblaciones selectas como presos y mineros^{19,36}.

Sin embargo pese a su efectividad uno de los principales problemas de la terapia profiláctica es su falta de adherencia y su elevado número de abandonos, es por esta razón que se han buscado esquemas profilácticos más

cortos como la asociación de RFP y PRZ pero la aparición de efectos adversos severos en especial en población inmunocompetente ha restringido su implementación a gran escala^{37,38}. Sin embargo un estudio reciente español en población VIH demostró una efectividad similar sin incremento de la toxicidad hepática, pero no existe consenso internacional al momento³⁹.

Otra medida preventiva del desarrollo de TB es la administración de terapia antiretroviral, que ha demostrado en países desarrollados inicialmente y recientemente en países en vías de desarrollo disminuir la incidencia de tuberculosis en especial en pacientes con LT CD4 < 100.

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN TUBERCULOSIS

El síndrome de reconstitución inmune es un problema emergente cada vez más reconocido que puede complicar el tratamiento antituberculoso y antiretroviral, en especial en países en vías de desarrollo^{34,40}. Lamentablemente hasta el momento no se tiene una guía de consenso internacional, habiéndose publicado hasta el momento cuatro guías de diagnóstico.

La frecuencia de aparición de IRIS en tuberculosis descrita en la literatura oscila entre un 8% (Kumarasami et al) a 43% (Breton et al) en pacientes con tuberculosis, siendo la mediana de aparición de IRIS entre 11 días (Breen et

Tabla 4. Recomendaciones para la coadministración de inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa reversa (NNRTI) con rifampicina y rifabutin

Clase de antiretroviral	ARV administrado con Rifampicina		ARV administrado con Rifabutin	
	Cambio dosis en ARV	Cambio dosis rifampicina	Cambio dosis en ARV	Cambio dosis de rifabutin
NNRTI				
Efavirenz	800 mg/día	Ninguno	Ninguno	450–600mg/día
Nevirapina	*300mg b.i.d	Ninguno	Ninguno	300 mg/día
Delavirdina	No usar	No usar	No usar	No usar
Inhibidores de proteasa (IP)				
Amprenavir	No usar	No usar	Ninguno	150 mg/día
Fos-Amprenavir	No usar	No usar	Ninguno	150 mg/día
Atazanavir	No usar	No usar	Ninguno	150 mg/día
Indinavir	No usar	No usar	1 000 mg t.i.d	150 mg/día
Nelfinavir	No usar	No usar	Ninguno	150 mg/día
Saquinavir	No usar	No usar	No usar	No usar
IP reforzado	No usar	No usar	Ninguno	150 mg/ q.o.d
Lopinavir/ritonavir				

Adaptado de Global HIV/AIDS Medicine – Elsevier 2008

b.i.d. dos veces al día; t.i.d. tres veces al día; q.o.d. cada 48 horas.

*Nevirapina recientemente asociado a incremento de 3 veces el riesgo de fracaso virológico.

al) a 46 días (Shelburne et al) de iniciado el tratamiento antiretroviral, siendo las principales manifestaciones clínicas síndrome febril, aparición o exacerbación de Linfaadenomegalias, reaparición de tos, recurrencia o aparición de nuevos infiltrados radiológicos^{34,41,42,43}.

La mayoría de IRIS se auto limita pero la morbilidad y mortalidad que se puede apreciar probablemente sea mayor en pacientes en vías de desarrollo; y siempre que aparezca este síndrome uno debe de descartar la presencia de TB MDR que pueda explicar el empeoramiento clínico del paciente.

CONCLUSIONES

La coinfección TB VIH, si bien es menos de 2% de pacientes con TB, afecta alrededor del 50% de pacientes con VIH en nuestro país, por lo que la coinfección TB – VIH se concentra principalmente en hospitales donde se atiende a los pacientes con infección por VIH. Ambos agentes son muy agresivos, contagiantes, desarrollan resistencia, se potencian mutuamente al disminuir el sistema inmunológico y finalmente dificultan el tratamiento del otro agente.

Aún hay muchas interrogantes sobre las mejores aproximaciones diagnósticas y terapéuticas para estos pacientes, sin embargo cada vez hay más consenso en tratar precozmente el VIH en pacientes co-infectados, lamentablemente el IRIS confunde con una recrudescencia y fracaso al tratamiento antituberculoso, sospecha casi nunca confirmada de TB MDR, cambio de esquemas terapéuticos y mayor riesgo de abandono y reacciones adversas. Por ello es necesario recordar que la actual estrategia de TB del país recomienda un cultivo y prueba de sensibilidad desde el inicio a todo paciente con VIH que desarrolle TB o a todo pacientes con TB en el que se detecte infección por el VIH, por ello, todo paciente con TB debe ser sometido a una prueba de ELISA para VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009–1021.
2. Bartlett J. Tuberculosis and HIV Infection: Partners in Human Tragedy. *J Infect Dis*. 2007; 196:S124–125.
3. WHO REPORT 2008. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing “WHO/HTM/TB/2008.393. Disponible: www.who.int/tb/publications/global_report/2008/en/index.html - 23k
4. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:78–82 5. Nunn P, Reid A y De Cock KM. Tuberculosis and HIV Infection: The Global Setting. *J Infect Dis*. 2007; 196:S5–14
6. Pitchenik AE y Fertel D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. En: *Medical management of AIDS patients*. The Med Clini of North Amer 1991; 1

7. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med* 1991; 113: 89-91.
8. Dheda K, Lampe F C, Johnson M A, et. al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 1670-1676.
9. WHO. Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB. Geneva, Switzerland, 9-10 October 2006. WHO/HTM/TB/2007.375. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/xdr/globaltaskforcereport_oct06.pdf
10. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-1580.
11. Verdonck K, González E, Henostroza G, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Oct;11(10):1066-1072.
12. WHO REPORT 2008. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing “WHO/HTM/TB/2008.393. Disponible: www.who.int/tb/publications/global_report/2008/en/index.html - 23k
13. Campos PE, Suárez PG, Sánchez J, et al, Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1571-1578.
14. MINSA. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis Año 2006. Disponible en: http://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN_tuberculosis/normaspublicaciones/InfEvaluacion2006.pdf
15. Echevarría J, López de Castilla D, Iglesias D, et al. Efecto de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes enrolados en un hospital público en Lima-Perú. *Rev Med Hered* 2007;18:184-191.
16. Ortiz B. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (2): 104-107.
17. Asencios L, Vásquez L, Leo E et al. Niveles de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con coinfección VIH / Tuberculosis, Lima, 1998-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2006; 23:98-103.
18. Carole D. Mitnick, Sc.D., Sonya S. Shin, M.D., Kwonjune J. Seung, M.D. et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563-74.
19. World Health Organization. TB/HIV A Clinical Manual. Geneva, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329)
20. Havlir D y Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1999; 340:
22. Mendoza C, Seas C, Villaverde H, et al. Identificación de micobacterias como causa de enfermedad en pacientes con inmunodeficiencia avanzada, Libro de resúmenes del X Congreso de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, SPEIT 2007.
23. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, et al. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-961.
24. Moore DA, Evans CA, Gilman RH et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1539-1550.
25. Raby E, Moyo M, Devendra A, et al. The Effects of HIV on the Sensitivity of a Whole Blood IFN- γ Release Assay in

- Zambian Adults with Active Tuberculosis. PLoS ONE 2008;3; e2489.
26. Tuberculosis 2007 Palomino; Leao; Ritacco. www.TuberculosisTextbook.com
27. Biology of ARV Targets & Mechanism of Action. In Volberding PA, Sande MA, Lange J, Green WC, Gallant JE, editors. Global HIV/AIDS medicine. Philadelphia, USA: Elsevier; 2008. pp. 565-575.
27. Volberding P., Sande M., Lange J y Greene W.; Global HIV/AIDS Medicine. Elsevier 2008.
28. SAEI Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enf Infecc y Microb Clin* 2007; 25: 519 – 534.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2003;52:1-77.
30. Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC; et al. Treatment strategies for HIV-Infected Patients with Tuberculosis: Ongoing and Planned Clinical Trials. *JID* 2007; 196:S46–51.
31. Saraceni V, et al. IAC 2008. Abstract MOAB0305.
32. Tabarsi P, et al. IAC 2008. Abstract MOPDB205.
33. Toibaro JJ, et al. IAC 2008. Abstract MOPDB206.
34. Shelburne S., Visnegarwalaa F., Darcourt J., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399–406.
35. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K; et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300:530-539.
36. Churchyard G, Scano F, Grant A, et al. Tuberculosis Preventive Therapy in the Era of HIV Infection: Overview and Research Priorities *JID* 2007; 196:S52–62.
37. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:640-647.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC. Recommendations. United States, 2001. *MMWR*. 2001;50:733-735.
39. Rivero A., López-Cortés L., Castillo R., et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:305-310.
40. Meintjes G., Lawn S., Scano F., et al - International Network for the Study of HIV-associated IRIS Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–523.
41. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1574–1576.
42. 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: 1709–1712.
43. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59: 704–707.

CORRESPONDENCIA

Alberto Mendoza Ticona

mendozalberto@hotmail.com