

Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis.

Association between infection with human T Cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and mortality in hospitalized patients with tuberculosis.

VERDONCK BOSTEELS Kristien *, HENRIQUEZ CAMACHO César **, ECHEVARRIA ZARATE Juan ***, HUAYANAY FALCONI Leandro &, AGAPITO PANTA JUAN &&, CAIRAMPONA MENDEZ Rosario **, SEAS RAMOS Carlos ***, GOTUZZO HERENCIA Eduardo ***.

SUMMARY

Peru is endemic for both human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and tuberculosis (TBC). *Objective:* Assess the association between HTLV-I infection and mortality among inpatients with TBC. *Material and Methods:* Consecutive patients admitted to the Departments of Internal Medicine and Infectious, Tropical and Dermatological diseases of the Hospital Nacional Cayetano Heredia with a diagnosis of TBC were interviewed and they were tested for HTLV-I. The hospital registries were reviewed to determine the outcome of hospitalization. Clinical and epidemiological variables that were associated with death during hospitalization on univariate analysis were included in a model of multiple logistic regression. *Results:* We included 193 inpatients with TBC; 14 were HTLV-I positive (7.3%). In the multivariable analysis, HTLV-I infection (adjusted OR 9.4; CI 2.2 – 40.6), TBC meningitis (adjusted OR 3.8; CI 1.3 – 11.5) and unknown HIV infection status (adjusted OR 0.2; CI 0.04 – 0.6) were associated with death during hospitalization. *Conclusions:* HTLV-I is a frequent infection among inpatients with TBC and there is an independent association between HTLV-I infection and mortality among inpatients with TBC. (*Rev Med Hered* 2004;15:197-202).

KEY WORDS: Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I), tuberculosis, mortality, Peru.

RESUMEN

El Perú es un país de alta prevalencia de tuberculosis (TBC) y endémico para la infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I). *Objetivo:* Determinar la asociación entre la infección por HTLV-I y la mortalidad de los pacientes hospitalizados por TBC. *Material y métodos:* Los pacientes que ingresaron consecutivamente con el diagnóstico de TBC a los servicios de hospitalización de los Departamentos de Medicina Interna y de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia fueron entrevistados y sometidos a una prueba diagnóstica para la infección por HTLV-I. Se revisaron sus historias clínicas y los libros de altas para

* Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Instituto de Medicina Tropical Príncipe Leopoldo. Amberes, Bélgica.

** Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

& Departamento de Medicina. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

&& Laboratorio Clínico. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

definir el resultado de la hospitalización. Las variables clínicas y epidemiológicas que estuvieron asociadas con mortalidad durante la hospitalización en el análisis univariado fueron incluidos en un modelo de regresión logística múltiple. **Resultados:** Se incluyeron 193 pacientes hospitalizados con TBC; 14 tuvieron infección por HTLV-I (7.3%). En el análisis multivariado, la infección por HTLV-I (OR ajustado 9.4; IC 2.2 – 40.6), TBC meníngea (OR ajustado 3.8; IC 1.3 – 11.5) y la condición de infección por VIH desconocido (OR ajustado 0.2; IC 0.04 – 0.6) se encontraron asociadas con la mortalidad durante la hospitalización. **Conclusión:** Este estudio demuestra que la infección por HTLV-I es frecuente entre los pacientes hospitalizados con TBC y que existe una relación independiente entre esta infección y la mortalidad durante la hospitalización. (*Rev Med Hered 2004;15:197-202*).

PALABRAS CLAVE: Virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I), tuberculosis, mortalidad, Perú.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) es endémica en algunas regiones del Perú. Se estima que entre 0.9 y 2.5% de la población adulta sana es portadora de este virus (1-3). La infección por HTLV-I se asocia con desórdenes linfoproliferativos como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) (4), y con desórdenes autoinmunes, como la mielopatía asociada a HTLV-I/paraparesia espástica tropical (PET) (5). La infección por HTLV-I parece conferir también un riesgo incrementado para el desarrollo de algunas infecciones específicas, como lepra (6), sarna noruega (7), dermatitis infectiva (8), y formas severas de estrongiloidiasis (9). Otros reportes han sugerido que la infección por HTLV-I tiene un efecto agravante sobre el curso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): los pacientes con infección dual VIH/HTLV-I tienen un mayor riesgo de desarrollar SIDA y un menor tiempo de sobrevida que los pacientes infectados únicamente por el VIH (10,11).

A pesar de la adecuada implementación del programa de Terapia Corta Directamente Observada (DOTS) auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Perú todavía tiene la incidencia más alta de tuberculosis (TBC) de las Américas, con una notificación de casos de 143 por 100,000 habitantes en el 2001 (12).

El impacto negativo de la infección por VIH en la incidencia y el pronóstico de la TBC ha sido bien documentado (13, 14). Existe menos información sobre la posible interrelación entre la infección por HTLV-I y TBC.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la infección por HTLV-I y la mortalidad durante la hospitalización por TBC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó entre octubre de 1999 y diciembre del 2001 en los servicios de hospitalización del

Departamento de Medicina y del Departamento de Enfermedades Infecciosas, Dermatológicas y Tropicales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se incluyó a los pacientes adultos admitidos consecutivamente a dichas unidades con el diagnóstico de TBC. El diagnóstico de TBC se basó en la observación directa de bacilos ácido-alcohol resistentes; o en criterios histopatológicos (necrosis caseosa y granulomas) o en la presencia de signos clínicos y radiológicos sugerentes de TBC. El estudio tuvo aprobación por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se realizó una entrevista estandarizada a todos los participantes y se revisaron sus historias clínicas. Se recogió información clínico-epidemiológica sobre los factores de riesgo relacionados con TBC y la infección por VIH. Si los médicos tratantes habían solicitado una prueba de ELISA para VIH, se consignó el resultado en la ficha. En todos los casos se tomó una muestra de sangre para la prueba ELISA HTLV-I y se realizó la prueba de western blot para la confirmación del diagnóstico en los casos de ELISA HTLV-I positivo. Los resultados de la hospitalización (vivo o fallecido) fueron identificados en los libros de alta.

En el análisis estadístico, se compararon las características entre los pacientes que fallecieron (casos) y los que sobrevivieron (grupo control) a la hospitalización. En el modelo de regresión logística múltiple (backward stepwise method) se incluyeron todos los factores encontrados más frecuentemente entre los casos ($p < 0.2$). En el análisis univariado para la condición de infección por VIH se consideraron tres categorías: positivo, negativo y desconocido. El análisis estadístico fue realizado con el paquete SPSS 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 215 pacientes fueron hospitalizados con el diagnóstico de TBC. Ciento noventa y tres (89.8%) pacientes aceptaron participar y fueron incluidos en el estudio. La edad media de los

participantes fue 34.8 ± 16.3 años, y la proporción de hombres a mujeres fue 2.9. En 78 pacientes (43.1%), el diagnóstico de TBC se basó en la observación directa de bacilos ácido-alcohol resistentes; en 103 pacientes (56.9%), el diagnóstico de TBC se hizo con criterios histopatológicos o características clínico radiológicas. Setenta y dos (37.3%) pacientes presentaron TBC pulmonar, 73 (37.8%) tuvieron TBC extrapulmonar y en 48 (24.9%) se diagnosticaron formas mixtas de TBC. Ochenta y tres pacientes (43.0%) mencionaron un episodio previo de TBC (Tabla N° 1).

Se encontró infección por HTLV-I en 14 pacientes (7.3%). Cuarenta y siete participantes (24.4%) tuvieron infección por el VIH; 36 (18.7%) fueron VIH negativos y en 110 pacientes (57.0%) se desconocía la condición serológica de infección por VIH. Siete pacientes (3.7%) tuvieron infección dual por VIH y HTLV-I. Veintitrés pacientes (11.9%) fallecieron durante la hospitalización (Tabla N° 1).

Las formas de TBC meníngea y miliar fueron más frecuentes entre los pacientes que fallecieron. En el análisis univariado, el odds ratio (OR) para TBC meníngea fue 3.6 (IC 95%; 1.3 – 9.8) y el OR para TBC miliar fue 3.0 (IC 95%; 0.8 – 9.2). En el análisis univariado también se encontraron asociaciones significativas entre el fallecimiento y la infección por HTLV-I (OR 10.2; IC 2.6 – 38.1) y la presencia de infección dual HTLV-I/VIH (OR 9.2; IC 1.9 – 43.2). Hubo menos pacientes con la condición de infección por VIH desconocido en el grupo de fallecidos que en el grupo de los participantes que fueron dados de alta (OR 0.2; IC 0.05 – 0.5) (Tabla N°2).

Los factores incluidos en el modelo para el análisis multivariado fueron los que tuvieron asociación significativa o p menor a 0.2 en el análisis univariado (antecedente de contacto con una persona con TBC, antecedente de encuentros con trabajadoras sexuales y síntomas de compromiso del sistema nervioso central

Tabla N°1. Características clínicas de pacientes hospitalizados con tuberculosis.

Característica	Pacientes que fallecieron durante la hospitalización (n =23)	Pacientes dados de alta vivos (n =170)
Sexo : femenino	6 (26.1%)	43 (25.3%)
masculino	17 (73.9%)	127 (74.7%)
Edad: promedio, años	34.8 ± 14.7	34.8 ± 16.6
Contacto sexual con trabajadoras sexuales	9/23 (39.1%)	38/170 (22.4%)
Antecedentes de actividad homosexual	3/23 (13.0%)	15/170 (8.8%)
Antecedente de tuberculosis	12/23 (52.2%)	71/170 (41.8%)
Antecedente de contacto tuberculoso	3/23 (13.0%)	41/170 (25.6%)
Duración de síntomas: promedio, meses	2.5 (3.6)	5.2 (13.9)
Síntomas de compromiso del sistema nervioso central	5/22 (21.7%)	16/166 (9.6%)
Tuberculosis BAAR positivo **	7/20 (35.0%)	71/161 (44.1%)
Presentación clínica:		
Tuberculosis pulmonar	7 (30.4%)	65 (38.2%)
Tuberculosis extrapulmonar	10 (43.5%)	63 (37.1%)
Formas mixtas	6 (26.1%)	42 (24.7%)
Tuberculosis ganglionar	0 (0%)	16/170 (9.4%)
Tuberculosis meníngea	10/23 (43.5%)	30/170 (17.6%)
Tuberculosis miliar	6/23 (26.1%)	18/170 (10.6%)
Condición VIH:		
positivo	10 (43.5%)	37 (21.8%)
negativo	8 (34.8%)	28 (16.5%)
desconocido	5 (21.7%)	105 (61.8%)
Condición HTLV-I:		
positivo	7 (30.4%)	7 (4.1%)
negativo	16 (69.6%)	163 (95.9%)
Infección dual VIH/HTLV-I	4/22 (18.2%)	3/168 (1.8%)

Tabla N° 2. Factores asociados con mortalidad durante hospitalización en pacientes con tuberculosis. Análisis univariado y multivariado.

Característica	Odds Ratio [Intervalo de Confianza]	Odds Ratio ajustado [Intervalo de confianza]*
Sexo masculino	0.96 [0.33-3.17]	
Contacto sexual con trabajadora sexual	2.2 [0.78-6.03]	
Antecedentes de actividad homosexual	1.55 [0.26-6.19]	
Antecedente de tuberculosis	1.52 [0.58-4.03]	
Antecedente de contacto tuberculoso	0.44 [0.08-1.59]	
Compromiso del sistema nervioso central	2.76 [0.70-9.20]	
Tuberculosis BAAR positivo **	0.68 [0.22-1.96]	
Presentación clínica:		
Tuberculosis pulmonar	0.71 [0.23-1.94]	
Tuberculosis extrapulmonar	1.31 [0.48-3.44]	
Formas mixtas	1.08 [0.33-3.10]	
Tuberculosis ganglionar	0 [0-1.89]	
Tuberculosis meníngea	3.60 [1.27-9.77]	3.84 [1.28-11.50]
Tuberculosis miliar	2.98 [0.85-9.24]	
Condición de infección por VIH desconocido	0.17 [0.05-0.52]	0.16 [0.04-0.57]
Condición de infección por HTLV-I positivo	10.19 [2.63-38.15]	9.43 [2.19-40.59]
Infección dual VIH/HTLV-I	12.22 [2.08-76.38]	

* El modelo de regresión logística (backward stepwise) incluyó las siguientes variables: condición VIH y HTLV-I, infección dual VIH/HTLV-I, TBC meníngea, TBC miliar, antecedente de contacto con una persona con TBC, antecedente de actividad homosexual, contacto sexual con trabajadores sexuales y síntomas de compromiso del sistema nervioso central

** BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes

al momento del ingreso). En el resultado de la regresión logística, la condición de infección HTLV-I positivo estuvo asociada con muerte durante la hospitalización (OR ajustado 9.4; IC 2.2 – 40.6), independientemente del efecto de las otras variables. Otros factores retenidos por el modelo fueron tuberculosis meníngea (OR ajustado 3.8; IC 1.3 – 11.5) y condición de infección por VIH desconocido (OR ajustado 0.2; IC 0.04 – 0.6).

DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que la infección por HTLV-I es frecuente entre los pacientes hospitalizados con TBC y que existe una asociación fuerte e independiente entre la infección por HTLV-I y el fallecimiento durante la hospitalización por TBC.

En el Perú, el tratamiento de la TBC es generalmente administrado de forma ambulatoria en centros de salud periféricos, aspecto fundamental de la estrategia DOTS. Consecuentemente, sólo los casos severos de TBC o aquellos en los cuales persiste la duda diagnóstica, son hospitalizados. Esta situación se refleja en la alta

mortalidad global (12%), los porcentajes elevados de casos extrapulmonares (38%) y de formas mixtas de TBC (25%) y en la alta proporción de pacientes con antecedente de TBC (43%) en la población de estudio presentada.

La prevalencia de HTLV-I encontrada en este estudio (7.3%) es mayor que la descrita en la población general peruana. Sánchez-Palacios y col. encontraron una prevalencia de infección por HTLV-I de 3.8% entre mujeres adultas sanas del cono norte de Lima, zona en la que se ubica el hospital de estudio (1). En donantes de sangre de 6 ciudades peruanas, se encontró una prevalencia de HTLV-I de 0.9% (2). Es interesante que ninguno de los participantes de este estudio conociera previamente su condición de infección por HTLV-I. En un estudio en Bahía, Brasil, Pedral-Sampaio y col. encontraron una prevalencia de HTLV-I de 10.8% en pacientes hospitalizados con TBC, cifra que consideraron elevada, aun siendo Bahía un área endémica para HTLV-I (15). Por otra parte, en Senegal, un área de baja prevalencia de HTLV-I, Kaplan y col. no encontraron ninguna asociación entre la infección

por HTLV-I y TBC activa (16).

Dentro de nuestra población de estudio, encontramos 7 casos con infección dual VIH/HTLV-I. Cuatro de los pacientes con infección dual fallecieron durante la hospitalización, por lo que el OR para la asociación entre infección dual y fallecimiento durante la hospitalización fue muy alto en el análisis univariado: 12.2 (IC 95%; 2.1-76.4). Sin embargo, la variable infección dual no fue retenida por el modelo de regresión logística. Esto podría deberse al número limitado de pacientes del estudio. En el análisis multivariado la infección por HTLV-I estuvo fuertemente asociada con la mortalidad en pacientes hospitalizados por TBC (OR 9.4; IC 2.2-40.6), hallazgo similar al encontrado por Pedral-Sampaio en Brasil (15).

Estos resultados sugieren que no sólo la infección por el VIH, sino también la infección por HTLV-I pueden agravar el curso clínico de TBC. Considerando que la respuesta inmune a *Mycobacterium tuberculosis* depende principalmente de las células T, precisamente la población celular afectada por la infección crónica por HTLV-I, es biológicamente plausible que la infección por HTLV-I pudiera tener un efecto desfavorable en el curso clínico de la TBC (17). Existe evidencia del efecto de la infección por HTLV-I en la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD: en un estudio de cohorte en Japón, se encontró que el riesgo para una reacción disminuida al PPD fue significativamente mayor en pacientes con infección por HTLV-I que en pacientes no infectados (18).

TBC meníngea también estuvo asociada en forma independiente con la mortalidad durante la hospitalización, un hecho compatible con el mal pronóstico de esta condición (19, 20).

Una primera limitación de este estudio es que se desconocía la condición de infección por VIH de un grupo de pacientes. La mortalidad en este grupo fue menor que la observada entre los pacientes con la condición de infección por VIH conocida. Por ello todos los datos relacionados con la infección por VIH deben ser interpretados cuidadosamente. Sin embargo, es improbable que esta limitación hubiera afectado nuestros hallazgos respecto a la infección por HTLV-I y TBC meníngea, porque estas y otras asociaciones se mantuvieron altamente significativas en el modelo multivariado que sí incluyó la condición de infección por VIH. Adicionalmente, cuando el análisis fue repetido considerando sólo el grupo de pacientes con la condición de infección por VIH conocido, se encontraron las mismas asociaciones entre fallecimiento, HTLV-I y TBC meníngea.

Otras limitaciones estuvieron dadas por la imposibilidad de comparar las causas exactas de muerte entre los grupos y de evaluar el efecto de la infección dual VIH/HTLV-I sobre la mortalidad, debido al reducido número de participantes.

Concluimos que en un área endémica como el Perú, la infección por HTLV-I se presenta frecuentemente en los pacientes hospitalizados con tuberculosis y se asocia con mayor mortalidad durante la hospitalización.

Correspondencia:

Kristien Verdonck
 Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Av. Honorio Delgado 430, Lima 31 Perú
 Teléfono: 51-1-4823910
 Fax: 51-1-4823404
 Correo electrónico: verweven@amauta.rcp.net.pe

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado parcialmente por el Directorado-General para la Cooperación al Desarrollo del Gobierno Belga (DGCD – Acuerdo Marco 01).

Agradecemos sinceramente al Dr. Miguel Campos (Universidad Peruana Cayetano Heredia) y al Dr. Ward Schrooten (Instituto de Medicina Tropical Príncipe Leopoldo – Amberes, Bélgica) por su contribución en el análisis de los datos; a la Dra. Elsa González por su ayuda en la preparación del artículo; al Sr. Afilio Tello y a la Sra. Juana Huerta por su colaboración en la atención de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003;7:132-137.
2. Fuentes J, Roca O, Maldonado F, Guillén M. Seroprevalencia de enfermedades hemotransmisibles en donantes de sangre. *Revista Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 2002;2:13-20.
3. Zurita S, Costa C, Watts D, et al. Prevalence of Human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: a new endemic area for human T cell lymphotropic virus type 1. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:561-565.
4. Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, et al. Human adult T-cell leukemia virus: Completed nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Nat Acad Sci USA* 1983;80:3618-3622.

5. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407-410.
6. Verdier M, Denis F, Sangaré A, et al. Prevalence of antibody to human T lymphotropic virus type I in patients with leprosy in tropical areas [letter]. *J Infect Dis* 1990;161:1309-1310.
7. Daisley H, Charles W, Suite M. Crusted (Norwegian) scabies as a prediagnostic indicator for HTLV-I infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:295.
8. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, et al. Infective dermatitis in Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990;336:1345-1347.
9. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-I infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:146-149.
10. Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with VIH y HTLV-I in Trinidad. *Lancet* 1987;2:1469.
11. Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I, et al. The impact of human T lymphotropic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:1429-1432.
12. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2003:316.
13. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-373.
14. Perriens JH, Colebunders R, Karahunga C, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (VIH) seropositive compared with VIH seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:750-755.
15. Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1997;1:31-35.
16. Kaplan JE, Camara T, Hanne A, Green D, Khabbaz R, LeGuenno B. Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:418-420.
17. Marsh B. Infectious complications of Human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *CID* 1996;23:138-145.
18. Welles SL, Tachibana N, Okayama A, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer* 1994;56:337-340.
19. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 289-299.
20. Misra UK, Kalita J, Srivastava M, et al. Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci* 1996; 137: 57-61.

Recibido: 12/08/04

Aceptado para publicación: 23/11/04