

10 de diciembre (9-14,30 h.)

SIDA, Inmigración y Tuberculosis en Barcelona

Patricia García de Olalla, Josep Maria Jansà, Roser Clos, Joan A. Caylà
Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona

La epidemiología del SIDA y la tuberculosis se ha visto modificada sustancialmente en los últimos años, especialmente en los países económicamente desarrollados que como el estado español presentaban altas incidencias y prevalencias de ambas infecciones. Así, el desarrollo y accesibilidad de las terapias HAART para el tratamiento del SIDA, la evolución de los programas de control de la tuberculosis con la identificación de poblaciones de riesgo, las intervenciones dirigidas a la disminución de daños y los cambios en los patrones de consumo entre usuarios de drogas por vía parenteral, han determinado una considerable disminución de casos de ambas enfermedades entre los colectivos que mayor impacto presentaban en su desarrollo epidemiológico.

Paralelamente, el progresivo incremento de las desigualdades sociales y económicas entre grandes zonas del planeta, han implicado en el estado español profundas transformaciones sociodemográficas especialmente a partir del año 1999. Así, los datos publicados por el Ministerio del Interior del Estado Español, actualizados a 31 de diciembre de 2001, apuntaban que el número total de residentes extranjeros en este país era de 1.109.060 personas, a los que descontando los 449.881 habitantes de la Unión Europea, Esta cifra se reduciría 659.179 personas lo que representaría, considerando las proyecciones del censo del año 1991 para el 2001, el 2,7% y el 1,6%, respectivamente, del total de la población del país^{1,2}. De este volumen de población, la cifra de inmigrantes económicos sería algo inferior, aunque asumiendo la existencia de un considerable número

de personas en situación no regularizada la cifra de inmigrantes por razones económicas en el conjunto del país se situaría en el momento actual, probablemente, en torno al 3%, cada vez más cercana a la media de la Unión Europea, situada en torno al 4%.

Esta transformación social repercute, también, en la epidemiología de enfermedades como el SIDA y la tuberculosis, claramente vinculadas a situaciones de desigualdad y marginación socioeconómica. Así, mientras que los datos de hace escasamente dos años apuntaban que el SIDA representaba un bajo impacto entre los inmigrantes extranjeros^{3,4} en el estado español, los últimos datos de la enfermedad en la ciudad de Barcelona, reflejan un incremento en el número de casos detectados en personas de otros países. Del mismo modo, el total de casos de tuberculosis entre inmigrantes extranjeros VIH positivos ha pasado de representar del 10% de los casos en el año 1998 al 15% de los identificados en el año 2001⁵.

Así pues, de los 5.521 casos incluidos en el registro de SIDA de la ciudad de Barcelona entre 1988 y 2001, 215 (3,9%) eran inmigrantes procedentes de países de renta baja (PRB); que incluye los países de África (excepto Sudáfrica), Asia (excepto Japón), América latina y Caribe; 82 (1,5%) procedían de Países de renta elevada (PRE) que agrupa los pertenecientes a la Unión Europea, el resto de países europeos, EEUU, Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda; y 5.224 (94,6%) tenían nacionalidad española. Durante el periodo 1988-1998 la tendencia de los casos de SIDA en extranjeros no presentó diferencias significativas ($p=0,27$), mientras que en periodo 1999-2001 si se observó una tendencia creciente ($p<0,0001$) (Figura 1).

Entre los casos procedentes de PRB, la zona más representada fue América latina y Caribe (51%), seguida del Magreb (16%) y del resto de África (15%). En el grupo de los PRE, los pacientes de la Unión Europea representaban el 78% y EEUU y Canadá el 15%.

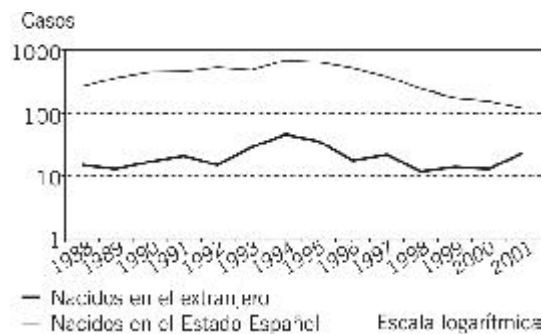


Figura 1.
Evolución de los casos de SIDA según país de origen
y año de diagnóstico. Barcelona, 1988-2001

Durante este periodo, al comparar las características de los inmigrantes extranjeros con las del grupo de nacionalidad española, las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron: el sexo (los inmigrantes eran con más frecuencia hombres), la edad (los inmigrantes eran de mayor edad), el lugar de residencia (los inmigrantes residían con más frecuencia en el distrito I, el distrito con peores indicadores socio-sanitarios de la ciudad), los antecedentes penitenciarios (los inmigrantes tenían menos antecedentes), la vía de transmisión del VIH (los inmigrantes eran con menos frecuencia UDVP) y el retraso en el diagnóstico de VIH (los inmigrantes se diagnosticaban con más retraso). Sin embargo, en el análisis multivariado, la variable antecedente de prisión y el retraso en el diagnóstico perdieron significación estadística. En relación con la edad, sólo el grupo de mayores de 45 años continuaba presentando diferencias estadísticamente significativas, en el sentido de que los inmigrantes eran con menor frecuencia mayores de 45 años.

Al comparar los grupos según el periodo de diagnóstico de SIDA (1988-1998 vs 1999-2001), se constataron las siguientes diferencias: la proporción de hombres descendió tanto en extranjeros (89,3% vs 81,5%), como en nacionales (80,2% vs 76,5%), desapareciendo la diferencia significativa con relación a las mujeres observada en el periodo anterior. El porcentaje de casos en mayores de 45 años aumentó en los nacionales (15,3% vs 25,4%). La probabilidad de residir en el distrito más deprimido de la ciudad aumentó en el caso de los extranjeros (29,6% vs 33,0%). La frecuencia de tener antecedentes penitenciarios en los nacionales ha disminuido (23,5% vs 12,2%), mientras que mantuvo estable en el caso de los extranjeros (14,4% vs 14,8%). En relación con la vía de transmisión, tanto en inmigrantes como en nacionales se ha constatado

una disminución en el grupo de hombres con prácticas homosexuales, un incremento en la transmisión heterosexual, así como un descenso en el caso de la vía parenteral. Aunque se observa un incremento del retraso en el diagnóstico en los inmigrantes esta no es significativa. Finalmente, y a pesar de la mayor prevalencia de infección y de enfermedad tuberculosa que existe en la mayoría de los PRB, no se observaron diferencias significativas al comparar la TBC como enfermedad diagnóstica de SIDA entre el grupo de extranjeros y los de nacionalidad española. Ello, probablemente, sea debido a la alta incidencia de TBC que existe en nuestro país, que además se presenta con gran frecuencia en los pacientes diagnosticados de SIDA, sobre todo a expensas de los UDVP^{6,7}. Tampoco, se evidenciaron diferencias si el análisis se restringía sólo al grupo de UDVP. Aunque hay que remarcar, que en los últimos años la probabilidad de ser diagnosticado con TBC en el caso de los extranjeros ha aumentado ligeramente.

En resumen, más de un 5% de los casos de SIDA en la ciudad de Barcelona entre 1988-2001 son personas de nacionalidad extranjera; este porcentaje se ha incrementado en los últimos años, alcanzando el 10% en el periodo 1999-2001; la proporción de mujeres afectadas entre los inmigrantes se ha duplicado en los últimos años; estos casos de SIDA se concentran en la zona socio-económicamente más deprimida de la ciudad, y la vía sexual es la transmisión más frecuentemente asociada a la enfermedad. Así pues, la existencia de características diferenciales del SIDA en inmigrantes extranjeros respecto de los casos en nacionales, determina la conveniencia de adaptar las medidas de prevención y control a estas poblaciones, así como la necesidad de realizar estudios más exhaustivos que analicen aspectos preventivos, incidencia de infección, adherencia al tratamiento, y otros aspectos socio-sanitarios de la enfermedad, habida cuenta del posible incremento y del cambio de patrones de estas poblaciones en nuestro medio en los próximos años. Por todo ello, deben mantenerse e incrementarse las políticas para que se siga garantizando a los inmigrantes accesibilidad, tanto a los servicios básicos de salud, como a los servicios sociales.

Bibliografía

1. El país, viernes 18 de enero de 2002. Ministerio del Interior, datos actualizados hasta 31 de diciembre de 2001
2. Juan Antonio Fernandez Cordón. Instituto de Economía y Geografía del CSIC. www.fedea.es/hojas/proyecciones.html

3. Castilla J, del Amo J, Sanchez F y registros Autónomos de SIDA. Casos de Sida en España de personas de otros países de origen. Boletín epidemiológico semanal. Centro Nacional de Epidemiología. Vol 8 num 10/97. Madrid 2000.
4. García de Olalla P, Lai A, Jansà JM, Bada JL, Caylà JA. Características diferenciales del SIDA en inmigrantes extranjeros. Gac Sanit 2000;14:189-194.
5. Vallés X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansà JM, Caylà JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. Med Clin (Barc) 2002; 118:367-368.
6. Chaves F, Dronza F, González A, Fernández F, Catalán S. Tuberculosis en población penitenciaria: estudio de 138 casos. Med Clin (Barc) 1993; 101:525-29.
7. García de Olalla P, Caylà JA, Jansà JM, Brugal MT, Pañella H, Maldonado R. SIDA a Barcelona 55. Situación a 31 de març de 2002. Institut Municipal de Salut Pública. Barcelona: Ajuntament de Barcelona, 2002.

La tuberculosis en personas infectadas por el VIH en España

Jesús Castilla, Paz Sobrino, Alicia Barrasa

Secretaría del Plan Nacional sobre Sida y Centro Nacional de Epidemiología

Las epidemias de VIH y de tuberculosis han estado estrechamente relacionadas en la población española. La inmunodepresión que provoca el VIH favorece el desarrollo de manifestaciones clínicas de la tuberculosis en las personas coinfectadas. Por otra parte, el patrón epidemiológico de ambas infecciones presenta grandes coincidencias, afectando en mayor medida a algunos grupos de población, como los usuarios de drogas inyectadas e internos en prisiones.

La tuberculosis, tanto pulmonar como extrapulmonar, es considerada enfermedad definitoria de sida en una persona infectada por el VIH. En la mayoría de los países desarrollados la enfermedad indicativa de sida más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis carinii*. No ocurre lo mismo en España, donde la tuberculosis, considerando conjuntamente las formas pulmonares y extrapulmonares, ocupa el primer lugar (Figura 1). Las explicaciones de este patrón peculiar hay que buscarlas en que la incidencia de tuberculosis en España ha sido mayor que la de la mayoría de los países de nuestro entorno y en que la epidemia de sida en España ha afectado predominantemente a usuarios de drogas inyectadas.

En 1994 se alcanzó la mayor incidencia de sida en España con 7354 casos. El 42% de los adultos y

adolescentes diagnosticados de sida en ese año presentaban tuberculosis como enfermedad indicativa, lo que supuso 3063 casos, o lo que es lo mismo, 94 casos de enfermedad por 100.000 habitantes mayores de 14 años (Tabla 1).

Desde 1995 comenzó a disminuir la incidencia de sida, posiblemente como resultado del control de la transmisión del VIH en años anteriores; pero fue en 1997 con la generalización de la terapia antirretroviral de alta eficacia, cuando el curso de la epidemia de sida sufrió un cambio radical. El descenso registrado en la incidencia de sida hasta el año 2001 supera el 65%, con la caída más pronunciada (28%) entre 1996 y 1997. En los años siguientes ha continuado esta tendencia, pero el ritmo se ha ido enlenteciendo. Los casos de sida que debutan con tuberculosis han seguido una tendencia similar a la del conjunto de casos de sida. Pasaron de ser 3063 en 1994 a 709 en 2001, lo que supone un descenso global del 77%.

En porcentaje de casos de sida que debutan con tuberculosis alcanzó el 42% en 1994 y ha disminuido en los años siguientes hasta situarse en el 30% en el 2001. Este descenso se explica probablemente por efecto de las medidas de profilaxis y control de la tuberculosis en VIH positivos. Aunque este avance es importante, su magnitud es pequeña en comparación con el impacto de los tratamientos antirretrovirales, anteriormente descrito.

A pesar de los avances apuntados, tanto el número como el porcentaje de casos de sida que debutan con tuberculosis es todavía elevado. Centrándonos en los casos de sida diagnosticados entre 2000 y 2001 en España, encontramos que la frecuencia de tuberculosis fue mayor entre los hombres (33%) que entre las mujeres (27%). El porcentaje de casos de sida con tuberculosis es mayor en los menores de 30 años, disminuyendo conforme aumenta la edad, con

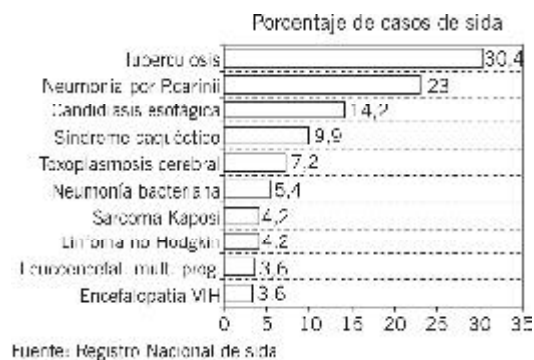


Figura 1. Enfermedades diagnósticas de sida más frecuentes en España, 2001

un patrón epidemiológico inverso al descrito tradicionalmente en VIH negativos. Los usuarios de drogas inyectadas son la categoría de transmisión que presenta mayor frecuencia de tuberculosis (38%), mientras que en los casos de categoría heterosexual la frecuencia es del 26%, y en los hombres homosexuales del 19%. La estancia en prisión sigue asociándose a una frecuencia mucho mayor de tuberculosis (67%) en comparación con los casos que no tienen este antecedente (28%) (Tabla 2)

En el análisis de los casos de sida diagnosticados en España entre 1994 y 2001 según el país de origen se observa una frecuencia especialmente alta de tuberculosis entre los casos originarios de países de

África y Asia, así como de Portugal. En las tres procedencias la tuberculosis estaba presente en el diagnóstico de sida en más de la mitad de los casos. Por el contrario, la procedencia de otros países de Europa se asoció con frecuencias de tuberculosis menores a la de los casos de sida españoles. Entre los casos de sida que se diagnosticaron en 2001 en España y que presentaban tuberculosis, el 11% eran originarios otros países.

El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria (CMBD) permite valorar la interrelación entre el VIH y la tuberculosis desde el punto de vista de la asistencia hospitalaria. Esto es posible porque el CMBD contempla la posibilidad de múltiples diag-

Año	Casos de sida	Casos de sida con tuberculosis			
		Nº	%	Tasa por 100.000	Descenso interanual (%)
1994	7269	3063	42,1	94	-
1995	6996	2697	38,6	82	12,5
1996	6515	2327	35,7	71	13,7
1997	4698	1650	35,1	50	29,0
1998	3480	1164	33,4	35	29,5
1999	2950	976	33,1	29	16,2
2000	2646	859	32,5	25	12,0
2001	2331	709	30,4	21	17,5

Tabla 1.

Casos de sida con tuberculosis en adultos y adolescentes (> 12 años) en España, 1994-2001. Datos a 30 de junio de 2002 corregidos por retraso en la notificación

	Casos de sida		Casos con tuberculosis	
	Nº	Nº	Nº	%
Sexo				
Hombre	3550	1167		32,9
Mujer	955	255		26,7
Edad (años)				
15-24	111	40		36,0
25-34	1535	586		38,2
35-44	2047	629		30,7
> 44	811	166		20,5
No consta	1	1		-
Categoría de transmisión				
Usuario de drogas por vía parenteral	2445	938		38,4
Hombre homo/bisexual	578	110		19,0
Transmisión heterosexual	1044	268		25,7
Otras/no especificada	435	106		24,4
Estancia en prisión				
No refiere	3877	1091		28,1
Previa	495	242		48,9
Actual	133	89		66,9
Total	4505	1422		31,6

Tabla 2.

Proporción de casos de sida en adultos y adolescentes (> 12 años) con diagnóstico de tuberculosis. España, 2000-2001. Registro Nacional de Sida, datos no corregidos por retraso en la notificación

nósticos y porque tanto el VIH como la tuberculosis son motivo de frecuente hospitalización. Según los datos del CMBD estatal, en 1999 se produjeron 11.271 altas de enfermos con diagnóstico de tuberculosis, de las cuales el 21% tenían también diagnóstico de infección por el VIH. Esta proporción fue mayor en hombres (25%) que en mujeres (14%), y alcanzó valores máximos en el grupo de edad de 30 a 39 años (53%). El diagnóstico de VIH estuvo presente en el 18% de las tuberculosis pulmonares frente al 25% de las extrapulmonares. Por otra parte, entre las 20.040 altas hospitalarias con diagnóstico de infección por VIH registradas en 1999, el 12% presentaron diagnóstico de tuberculosis. La tuberculosis fue el tercer diagnóstico más frecuente en personas con el VIH, por detrás de los problemas relacionados con la toxicomanía y de la hepatitis crónica por el virus C. El 50% de las tuberculosis eran de localización exclusivamente pulmonar. A diferencia del registro de casos de sida, el CMBD puede incluir diagnósticos de tuberculosis que se producen durante el seguimiento posterior al diagnóstico de sida, siempre que causen estancia hospitalaria.

En resumen, el impacto del sida sobre la incidencia de tuberculosis fue muy importante en España a mediados de los noventa, pero posteriormente, el acceso generalizado a la triple terapia frente al VIH ocasionó, por sí mismo, una importante reducción de la incidencia de tuberculosis. A pesar de este descenso, la tuberculosis sigue siendo una enfermedad frecuente entre las personas infectadas por el VIH, y su patrón epidemiológico se mantiene similar al que tenía en la etapa anterior a la terapia antiretroviral de alta eficacia. Como dato más destacable, se observa un progresivo aumento en la proporción de casos que afectan a inmigrantes.

Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (TIT) en VIH+

M. Balagué, F. Sánchez, V. Martín, A. Marco, J. García, R. García, I. Barnés, P. García de Olalla, JA. Caylà

Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona. Servicio de Infecciosos. Hospital del Mar, Barcelona. CP de León. CP de Barcelona

Alrededor de un tercio de los 36 millones de personas VIH+ en el mundo están coinfectadas por *M. tuberculosis*; el 70% de ellas viven en el África subsahariana. Un tercio de las muertes por SIDA en el

mundo son debidas a esta enfermedad. En los países desarrollados la mitad de los pacientes infectados por el VIH desarrollarán tuberculosis (TBC) activa, aunque la introducción de la terapia antiretroviral de gran efectividad (TARGA) ha provocado un descenso del 60-70% de las muertes por infecciones oportunistas¹. En nuestro entorno alrededor del 30% de los pacientes VIH+ debutan con una TBC como enfermedad definitoria de SIDA².

Los pacientes VIH+ constituyen pues un importante grupo de riesgo de padecer TBC. La coinfección por VIH y *M. tuberculosis* supone un 10% de probabilidad de desarrollar la enfermedad TBC. El control y prevención de la TBC requiere realizar un cribado tuberculínico a esta población y tratar a los que padecen enfermedad activa y a los infectados. En estos últimos el objetivo es reducir la probabilidad basal estimada de desarrollar la enfermedad del 10% al 1%.

La indicación del tratamiento debe ser individualizada y siempre que los beneficios superen los posibles efectos adversos. Deben evitarse los efectos secundarios potencialmente graves de los fármacos tuberculostáticos ya que los pacientes VIH+ suelen estar politratados (TARV, profilaxis infecciones oportunistas).

Se han propuesto muchos regímenes para tratar la infección tuberculosa latente (TIT) (Tabla 1). La isoniacida (H) es el fármaco antituberculoso del que se dispone de mayor experiencia en TIT. La dosis habitual es de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 6-12 meses, aunque la duración óptima del tratamiento es controvertida. La pauta clásica de 12 meses (12H) reduce el riesgo de enfermar en un 90%, pero presenta problemas de cumplimiento y adherencia. La opción más extendida es la isoniacida durante 9 meses (9H)³. Esta pauta combina una alta eficacia (80%) con una mejor tolerancia que la pauta clásica de 12 meses (12H).

Las pautas cortas se han mostrado igualmente eficaces tratando al paciente durante menos tiempo. Todas se basan en la utilización de rifampicina (R), sola o combinada con otros antituberculosos. La pauta R 10 mg/kg./día (máximo 600 mg/día) y Z 20-25 mg/kg/día (máximo 2 g/día) durante 2 meses (2RZ) ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en pacientes infectados por el VIH. La eficacia de esta pauta es del 80% y en comparación con 12H, la adherencia a 2RZ es mayor (95%) y no se han detectado diferencias significativas en cuanto a la toxicidad grave, aunque sí mayor número de efectos secundarios leves en la rama 2RZ^{4,5}. La adherencia a esta pauta

Los efectos secundarios producidos por fármacos antituberculosos suelen ser leves, habitualmente de

Fármaco	Intervalo y duración	Comentario	VIH+
H	Diario 9-12 meses	No interfiere con TARV	A (II)
	2 veces/semana, 9 meses	Sólo TDO	B(II)
	2 veces/semana, 6 meses	Sólo TDO	C(I)
RH	Diario, 3 meses	Pediatría	B(III)
RZ	Diario, 2 meses	Contactos de pacientes TB resistente a H Rifabutinina si IP/ITNN**	A(I)
	2 veces/semana, 2-3 meses	Sólo TDO	C(I)
R	Diario, 4 meses	Si Z contraindicada Contactos de pacientes TB resistente a H que no toleren Z	

H Isoniazida, Z Pirazinamida, R Rifampicina, TARV: Tratamiento antiretroviral, IP Inhibidores de la transcriptasa inversa, ITNN Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; Poder de recomendación: A: preferido, B: alternativa aceptable, C: si no puede administrarse ni A ni B; Calidad de evidencia: I: datos de ensayos clínicos aleatorios, II: datos de ensayos clínicos no aleatorios o realizados sobre otras poblaciones, III: opinión de los expertos. TDO: terapia directamente observada; **Se están llevando a cabo estudios farmacocinéticos con ritonavir y nevirapina para evaluar si rifampicina puede utilizarse en pautas de TIT y tratamiento en coinfectados por TB y VIH.

Tabla 1.
Pautas de TIT en población VIH+

tipo gastrointestinal (dispepsia, plenitud abdominal, náuseas) o cutáneo (rash) y se resuelven con medidas sintomáticas.

La toxicidad hepática es frecuente, normalmente en forma de elevación asintomática de las transaminasas, provocada por H y Z y, más raramente, por R. Pero también puede presentarse como elevación de γ -GT y fosfatasa alcalinas, con o sin hiperbilirrubinemia asociada, provocada por R. Ocasionalmente la toxicidad hepática puede ser grave e incluso mortal si ocasiona insuficiencia hepática aguda grave (IHAG). La H ocasiona hepatotoxicidad grave raramente (IAGH 1/100000 pacientes tratados VIH+ y VIH-) siempre y cuando se valore a priori el estado del paciente, se instauren controles clínicos mensuales, determinaciones analíticas basales y monitorización periódica, se mantenga la abstinencia enólica, se suspendan otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y se instruya al paciente para consultar con urgencia a su médico ante la presencia de síntomas abdominales.

En niños y adultos jóvenes VIH+, al igual que los VIH-, las pautas de TIT que contienen R son bien toleradas y el desarrollo de hepatotoxicidad grave es muy raro.

Ante un paciente VIH+ candidato a TIT sin TARV, se recomienda dar prioridad al TIT. Si la pauta es corta se puede introducir el TARV una vez terminado el TIT. Si la pauta es más larga existe la opción de instaurar el TARV al cabo de un par de meses, en los que la adherencia y la tolerancia al TIT estén aseguradas y siempre bajo un estricto control clínico y analítico. Si el paciente ya está con TARV hay que valorar las posibles interacciones con los tuberculostáticos. Las más importantes se producen con los

inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (Tabla 2)^{6,7} Para evitar las interacciones farmacológicas de R con IP se aconseja substituir R por rifabutinina (Rb).

La estrategia que ha mostrado mayor eficacia para favorecer el cumplimiento y adherencia a los múltiples tratamientos a los que han de someterse los pacientes VIH+ es la terapia directamente observada (TDO). La mayoría de estos individuos se encuentran en instituciones cerradas (centros penitenciarios, residencias) o abiertos (programas de mantenimiento con metadona, comedores sociales), por lo que puede incentivarse el cumplimiento con la gestión de prestaciones socio-sanitarias⁸.

Indicaciones para instaurar TIT

1. Todos los individuos a quienes se indique TIT deben haber superado una evaluación clínica inicial.
2. Todos los individuos en TIT deben estar adecuadamente informados para reconocer los efectos secundarios asociados al tratamiento. Y si esto ocurre, interrumpirlo y acudir al médico inmediatamente.
3. Los controles evolutivos deben incluir una visita mensual para quienes reciben H o R sola, y a las 2, 4 y 8 semanas si reciben RZ.
4. En cada visita debe interrogarse sobre los posibles efectos secundarios y realizar un breve examen físico para descartar signos de hepatitis o de otros efectos adversos.
5. Monitorizar regularmente el estado VIH (CD4 y carga viral) y la función hepática cuando exista

	ITIANs					ITIANt	ITINN			IP					
	AZT	ddl	ddC	3TC	D4T	ABC	ADV	DLV	NVP	EFV	RTV	IDV	SQV	NFV	APV
H		2	2		2	2		1	1	1	1	1	1	1	
Z								1	1	1	1	1	1	1	
RB	1	2	1			2		3	1	2	3	2	3	2	2
R	1	2	2			2		3	3	2	2	3	3	3	3

H Isoniazida, Z Pirazinamida, RB Rifabutin; R Rifampicina, ITIANs Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, ITIANt Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos, ITINN Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, IP inhibidores de la proteasa, AZT zidovudina, ddl didanosina, ddC zalcitabina, 3TC lamivudina, D4T estavudina, ABC abacavir, ADV adenofovir, DLV delavirdina, NVP nevirapina, EFV efavirenz, RTV ritonavir, IDV indinavir, SQV saquinavir, NFV nelfinavir, APV amprenavir; Tipo de interacción: 1. Interacción sin relevancia clínica. 2. Potencial interacción que puede justificar cambio de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad). 3. Asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en blanco indican falta de información disponible; Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antiretrovirales y los antituberculosos. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;1:135-142.; Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 7ª Edición. Ed. Masson. Barcelona, 2002.

Tabla 2.
Interacciones TARV-antituberculostáticos

alteración de la biología hepática basal, enolismo o hepatopatía crónica.

6. El TIT será interrumpido cuando los niveles de transaminasas superen 3 veces la normalidad, en presencia de síntomas o efectos adversos, o 5 veces la normalidad en pacientes asintomáticos.

Ensayos clínicos de TIT

La pauta 2RZ se ha mostrado especialmente útil para prevenir la TB, por su aceptación y tolerabilidad en ensayos clínicos multicéntricos con pacientes no ADVP infectados por el VIH (Gordin 2000). Se necesitan más estudios para formalizarla⁹. En la actualidad hay en curso un ensayo clínico de TIT en coinfectados por el VIH, financiado por el FIPSE, que compara la eficacia y seguridad de la pauta clásica de TIT 9H frente a 2RZ en pacientes ADVP. Durante el primer año de seguimiento 3 pacientes de los 61 incluidos en la rama 2RZ y 14 de los incluidos en la rama 9H abandonaron el tratamiento ($p=0.03$). Cuatro pacientes tuvieron que dejar el tratamiento debido a efectos adversos: uno de 9H (1,7%) y 3 de 2RZ ($P=0.6$). Se detectaron dos hepatitis tóxicas, una en cada rama. En ambos casos los niveles de las transaminasas volvieron a los valores basales al discontinuar el tratamiento y no fueron necesarias medidas adicionales. En la rama 2RZ, en un paciente se detectó rash y en otro fiebre relacionada con el tratamiento. Durante el primer año de seguimiento y hasta la actualidad no se han detectado casos de TB en los pacientes que hubieron completado el TIT. El objetivo final de este estudio es determinar si la pauta 2RZ es bien aceptada y tan

efectiva como 9H para la prevención de TB activa en UDVP infectados por el VIH¹⁰.

Bibliografía

1. Colenbunders R, Lambert ML. Management of co-infection with HIV and TB. Improving tuberculosis control programmes and access to highly active antiretroviral treatment is crucial. *BMJ* 2002;324:802-3.
2. García de Olalla P, Clos R, Orcau A, Caylà JA. *SIDA a Barcelona. Vigilancia Epidemiológica. Situació a 30 de juny de 2002. Núm. 56.* Servei d'Epidemiologia. Barcelona: Institut Municipal de la Salut. Ajuntament de Barcelona, 2002.
3. CDC 2001. Update: 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. *Am J Respir Civil Care Med* 2001;164:1319-20.
4. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
5. Narita M, Kellman DL, Franchini ME, McMillan E, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward county, Florida. *Chest* 2002;122:1292-8.
6. Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antiretrovirales y los antituberculosos. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;135-42.

7. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 7ª Edición. Ed. Masson. Barcelona, 2002.
8. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-6.
9. 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 Int Med* 2002; 137:640-7.
10. Sánchez P, Balagué M, Hernández P, *et al.* Treatment of Latent M. tuberculosis infection in injecting drug users HIV-infected. *Enf Emerg* 2002;4:30-5.

Síndrome de Restauración Inmunológica Asociado al Tratamiento Antirretroviral

Santiago Moreno Guillén

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

La administración del tratamiento antirretroviral potente ha producido una disminución significativa de las infecciones oportunistas asociadas con el SIDA, pero también ha cambiado la historia natural y la presentación habitual de estas infecciones. Poco después de la introducción de los regímenes de combinación que incluyen inhibidores de la proteasa, varios autores describieron signos clínicos poco habituales en pacientes que desarrollaban enfermedades oportunistas tras el inicio del tratamiento. Las nuevas manifestaciones clínicas se describieron inicialmente en la enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium* complex y en la retinitis por Citomegalovirus, y se les denominó de modo genérico "síndrome de reactivación" o "síndrome de restauración inmunológica". Se atribuyó a la recuperación inmunológica producida por el potente tratamiento antirretroviral que podía aumentar la respuesta inflamatoria alrededor de la infección (establecida o subclínica), y que podía producir la recidiva de los síntomas clínicos o la aparición de nuevas infecciones oportunistas.

También poco después de la introducción de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento antirretroviral se describieron síndromes de restauración inmunológica en pacientes infectados por VIH con tuberculosis. Con la descripción primero de casos aislados y posteriormente de series más o menos largas se han conocido algunos datos importantes de estas reacciones:

1. Se estima que la frecuencia de desarrollo del síndrome es de aproximadamente un 35% de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral potente. En un estudio prospectivo, Narita *et al.* Encontraron que el 35% de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis desarrollaron la reacción cuando se trataron con los regímenes potentes, lo que era significativamente superior a la frecuencia en pacientes no infectados por VIH (2%) o en un grupo histórico de pacientes infectados por VIH sin tratamiento (7%). En un estudio de nuestro Servicio, incluso los pacientes que habían recibido tratamiento subóptimo con dos análogos de nucleósidos no desarrollaron la reacción. Las razones para estas diferencias parecen relacionarse con el grado de control de la viremia y la consiguiente reacción inmunológica conseguida por los diferentes regímenes. Las respuestas paradójicas ocurren más frecuentemente en pacientes con mayores reducciones de la carga viral y mayores aumentos en el recuento de linfocitos CD4. De hecho, se ha observado que la frecuencia del síndrome de reconstitución inmunológica es diferente en pacientes que reciben tratamiento potente, dependiendo de la respuesta inmunológica y virológica conseguidas.
2. Las manifestaciones clínicas consisten en un brote de los síntomas que habían mejorado previamente con el tratamiento antituberculoso o incluso nuevos síntomas o signos. El síndrome es similar a las exacerbaciones paradójicas de la tuberculosis que se observan en pacientes inmunocompetentes, no infectados por el VIH. Se caracteriza por fiebre persistente junto con la aparición o empeoramiento de hallazgos físicos o radiológicos, que incluyen adenopatías en diferentes localizaciones e infiltrados pulmonares.
3. De importancia práctica, además de la potencia y la eficacia de los regímenes antirretrovirales, el momento de inicio del tratamiento antirretroviral parece predecir el desarrollo de las reacciones paradójicas. En el estudio de Narita, las reacciones paradójicas estaban más relacionadas con el inicio del tratamiento antirretroviral que con el tratamiento antituberculoso. En nuestro estudio, las reacciones paradójicas aparecieron en pacientes que habían iniciado el tratamiento antirretroviral en los dos primeros meses del inicio del tratamiento antituberculoso (mediana 22 días). La información puede ser útil para los médicos que cuidan de estos pacientes. Puede ser recomendable retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral

tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso, dada la alta frecuencia de desarrollo del síndrome de restauración inmunológica. Además de minimizar el riesgo del mismo, el retraso en el inicio podría ayudar a mejorar la adherencia a los dos tratamientos y en el manejo de las toxicidades, frecuentemente solapadas en las 6 a 8 primeras semanas de tratamiento.

En resumen, la administración de tratamiento antirretroviral potente a pacientes infectados por VIH con tuberculosis se asocia con frecuencia a un síndrome de reactivación de la tuberculosis. El síndrome tiene un curso benigno, aunque causa importante morbilidad a los pacientes y requiere una exhaustiva evaluación para descartar otras causas de las manifestaciones clínicas. El retraso del inicio del tratamiento antirretroviral tras los dos primeros meses del tratamiento antituberculosis puede ayudar a prevenir estas reacciones paradójicas.

Referencias bibliográficas

- Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998;114:933-6.
- Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, Johnson MA. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;26:1008-9.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
- Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med* 1999;106:371-2.
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
- Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortún J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2001.

TBC en inmigrantes

Rogelio López Vélez

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Desde 1995 España se convierte en un país receptor de inmigrantes, fenómeno que no ha parado de aumentar hasta nuestros días (crecimiento absoluto del 122%). La nueva Ley de Extranjería se aprobó en el 2000 y entró en vigor el 1 de agosto de 2001. El proceso de regularización todavía no está concluido y los últimos datos aportados por el Ministerio del Interior en enero de 2002 arrojan la cifra de 1.109.060 la de extranjeros documentados residiendo en España, con un incremento del 23,81% respecto al año anterior, lo que supone la crecida más espectacular desde el inicio de la inmigración en 1995. A esta cifra hay que añadir, al menos, otros 100.000-150.000 de irregulares. La proporción de inmigrantes en referencia a los nacionales supone el 2,5% y que podría situarse en el 3% después de concluida la regularización y sumando los irregulares. La población española supone un 10,7% del total de habitantes de la UE, y en nuestro país residen el 5% de todos los extranjeros establecidos en la UE, lo que indica que recibimos menos inmigrantes de los que nos "corresponderían".

Tuberculosis en la Unión Europea

Después del declive de esta enfermedad durante los 70 y 80, la tuberculosis ha resurgido de nuevo de la mano de la inmigración. En la actualidad, los casos de tuberculosis en inmigrantes son muy altos en algunos países: el 24% en Francia, el 51% en los Países Bajos, el 54% en Suecia, el 68% en Suiza. La procedencia de los inmigrantes con tuberculosis corresponde el 34% de Asia, el 33% de África, 24% de otro país europeo y el 4% de América u Oceanía (Figura 1).

Año	nº	inmigrantes	%
1994	2.296	70	3,3%
1995	2.282	79	3,7%
1996	1.819	?	
1997	1.498	78	5,2 %
1998	1.290	102	7,9 %
1999	1.306	154	11,8 %

Procedencia		
África	51,5%	39,6%
Marruecos	16,6%	23,5%
América	27,2%	37,0%
Ecuador	12,7%	11,0%
Perú	9,8%	9,1%
Europa	9,7%	5,2%
Asia	7,8%	11,7%
Desconocido	3,8%	6,5%

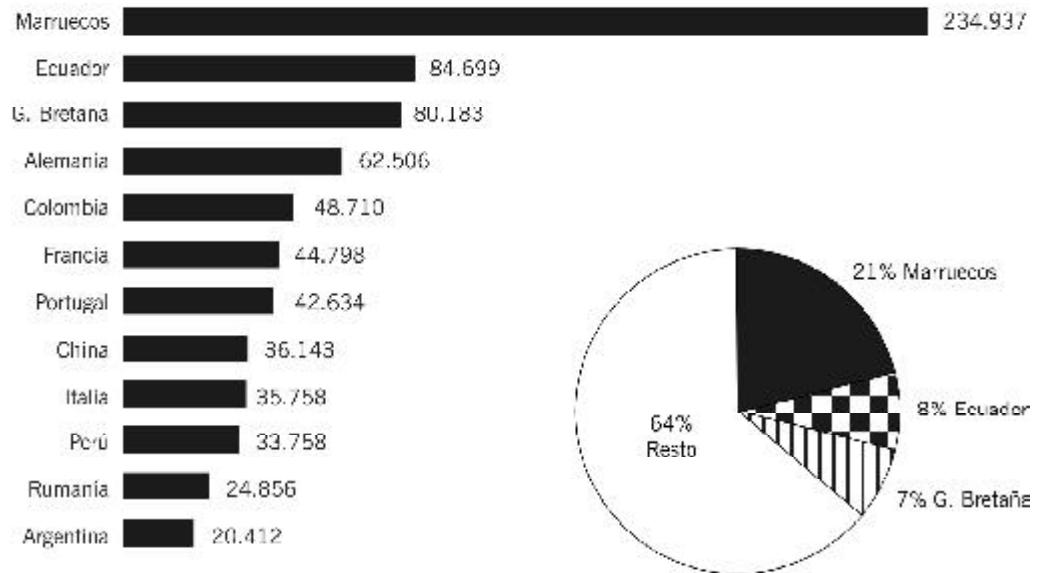
Tabla 1.

Situación epidemiológica de la TB en la comunidad de Madrid

Desde 1995 una disminución progresiva del número de casos, con un declive medio anual del 12%, pero que llega hasta el 17% en 1997. La incidencia por 100.000 ha caído progresivamente de 43,8 en 1994

a 26,0% en 1999, mientras que en extranjeros ha pasado del 5-7% hasta el año 1997, al 11-12% en el 1999-2000 Programa regional de prevención y control de la tuberculosis en la Comunidad de Madrid 2000-2003. 2000, Comunidad de Madrid Documentos Técnicos de salud Pública 64: Madrid (Tabla 1).

Principales países de procedencia



Número de extranjeros residentes e incremento anual

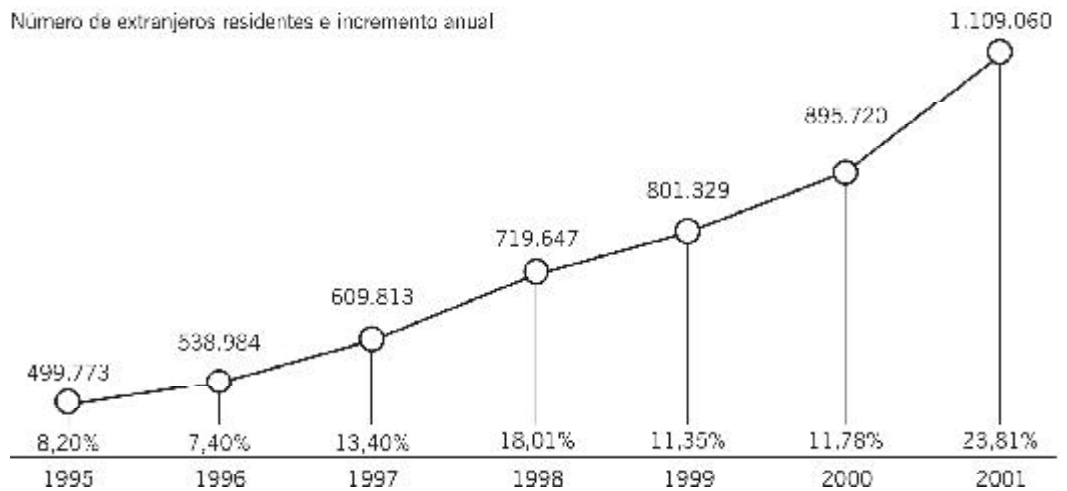


Figura 1. Población extranjera en España

tanto HIV+ como HIV-, no mayoritariamente procedentes de población sometida a circunstancias de alta exposición, y constituida, por último, tanto por pacientes con curación del primer episodio de tuberculosis, como por pacientes que no cumplieron adecuadamente el tratamiento anti-TB.

Se obtuvieron los patrones de tipado molecular (spoligotyping y DRE-PCR) de 92 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de los episodios sucesivos (tiempo medio entre los aislamientos microbiológicos: 430 días) de 43 pacientes con TB recurrente. En 14 de los 43 casos (32.6%), la cepa aislada del primer episodio fué diferente genotípicamente a la cepa del episodio recurrente (Tabla 1), considerándose la reinfección como causa de la

recurrencia. En el resto de los casos, las cepas aisladas en los episodios secuenciales fueron indistinguibles mediante spoligotyping y DRE-PCR, aceptándose la reactivación endógena como causa de la recurrencia.

En todos los casos de reinfección, se descartó la contaminación cruzada de laboratorio como potencial causante de una incorrecta asignación de cepas, mediante la caracterización genotípica de las cepas procesadas en el mismo día que las cepas en análisis.

En la Tabla 2 se resumen las características de los casos de reinfección. Únicamente en dos pacientes, la cepa del segundo episodio fué más resistente a antituberculoestáticos que la aislada en el primer episodio. Hay que indicar la presencia de pacientes

Patient No	HIV Status	Age/ Sex	Predisposing Risk Factors	Disease Location	Adherence to therapy	Anti-TB Treatment Prescribed	Isolates		
							Days between isolates	Drug Resistance	Spoligotyping Pattern
1	-	51/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary		Unknown	1st 0 2nd 3373	1st INH 2nd None	31 29
2	+	42/M	None	1st Disseminated 2nd Disseminated	Yes	INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 1990	1st None 2nd None	46 13
3	Unknown	76/F	None	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	None	1st 0 2nd 330	1st None 2nd None	33 32
10	+	42/M	Alcoholism IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary 3rd Disseminated	No No	1st INH + RIF + ETB 2nd INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 595 3rd 1745	1st None 2nd INH, RIF, ETB, SM 3rd INH, RIF, ETB, SM	27 14 14
15	-	43/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 448	1st None 2nd None	15 17
21	-	30/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + SM	1st 0 2nd 283	1st None 2nd None	7 7
25	+	32/M	Alcoholism IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	No	1st INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 169	1st None 2nd None	18 18
26	+	33/M	Alcoholism Homelessness	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + SM	1st 0 2nd 981	1st None 2nd None	2 2
28	+	29/M	IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	Yes	1st INH + PZA + ETB + SM	1st 0 2nd 155	1st None 2nd INH	24 24
38	+	27/M	Prison IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 190	1st None 2nd None	37 40
42	+	27/M	Alcoholism IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	No	1st INH + PZA + ETB + OF	1st 0 2nd 242	1st None 2nd None	38 45
43	Unknown	60/M	None	1st Pulmonary 2nd Pulmonary 3rd Pulmonary	Yes	1st INH + RIF + CIP 2nd INH + RIF	1st 0 2nd 119 3rd 1149	1st INH, RIF, SM, ETB 2nd INH, RIF, SM, ETB 3rd Unknown	6 6 12
44	-	26/M	Alcoholism IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st None	1st 0 2nd 425	1st None 2nd None	41 43
46	+	51/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st None	1st 0 2nd 204	1st None 2nd None	34 39

Tabla 2.
Características de los pacientes con reinfección

tanto HIV-positivos como negativos y que sólo en algún caso puntual correspondieron con pacientes penitenciarios o sin domicilio. Especialmente destacable es el hecho de la alta proporción de casos con reinfección en pacientes que no siguieron adecuadamente el tratamiento anti-TB en su primer episodio, pacientes en los que, habitualmente, la reactivación endógena se asume como causa de la recurrencia. Las diferencias de tiempo entre episodios para los casos con reactivación o reinfección no fueron significativas.

Nuestros resultados, por tanto, indican que en el contexto de la tuberculosis recurrente, debe considerarse la participación de una cepa diferente a la causante del primer episodio, incluso en circunstancias (pacientes HIV-negativos, sin circunstancias de sobreexposición, sin tratamiento adecuado del primer episodio) en las que habitualmente se descarta.

Trabajo parcialmente financiado por la Comunidad de Madrid (08.2/0029.1/2001).

Referencias bibliográficas

- Nardell E, Nclnnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-5.
- Van Rie A, Warren R, Richardson M, *et al.* Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-9.
- Small, PM, Shaffer RW, Hopewell PC, *et al.* Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
- Caminero JA, Pena MJ, Campos Herrero, *et al.* Exogenous reinfection with tuberculosis on a european island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:717-20.
- García de Viedma D, Marín M, Hernáñez S, *et al.* Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favour reinfection. *Arch Int Med* 2002;162:1873-9.

Transmisión de las cepas multirresistentes en la comunidad. Importancia de la actividad catalasa-peroxidasa

Pere Joan Cardona

Unitat de Tuberculosis Experimental. Servicio de Microbiología. Hospital "Germans Trias i Pujol". Badalona (Barcelona)

Con el estallido de la epidemia de tuberculosis ocasionada por cepas multirresistentes (MR) acaecida en Nueva York en el inicio de la década de los 90, se inicia un intenso debate sobre la capacidad de estas cepas de diseminarse a través de la población.

Lejos de constituir un problema aislado, la incidencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* MR sigue creciendo. Ciertamente, esta propagación tiene lugar predominantemente en países donde no se aplica un estricto control en el tratamiento de la tuberculosis; o se ha relacionado con la cepa Beijing, que tiene una gran capacidad de virulencia y de adquirir resistencias a los fármacos¹. No obstante, los flujos migratorios actuales y la enorme facilidad de interrelación entre ciudadanos de todos los países del mundo hacen previsible la aparición de este tipo de cepas en nuestro medio.

Las dudas en relación a la capacidad de diseminación de las cepas MR vienen fundamentadas por el hecho que la gran mayoría de estas cepas son resistentes a isoniazida (INH^R) y que en una alta proporción han perdido la actividad catalasa-peroxidasa (C-P). En realidad, tan solo un año después de la inclusión de la INH en las pautas de tratamiento (en 1954), ya se demostró que las cepas INH^R eran menos virulentas. Posteriormente se relacionó esta falta de virulencia con el déficit de la actividad catalasa-peroxidasa (C-P). Al descubrirse que la producción de radicales de oxígeno (ROIs) era un mecanismo eficaz para destruir a los bacilos de *M. tuberculosis* fagocitados, se ponía en evidencia que la falta de producción del enzima C-P, capaz de neutralizarlos, tenía que suponer una merma en su habilidad para permanecer en el interior de los macrófagos del hospedador. En 1992, Zhang, *et al.*² demostraron que la delección del gen *katG* ocasionaba la pérdida de la actividad C-P. En este estudio se demostró que la pérdida de la actividad C-P se asociaba a niveles altos de INH^R, hecho consecuente a la realización de un tratamiento previo (resistencia adquirida), apoyando la noción que estas cepas no se podían diseminar en la comunidad. Estudios posteriores, realizados en modelos experimentales en cobayas y ratones, utilizando cepas transgénicas de *M. tuberculosis* en las que se añadía o eliminaba artificialmente el gen *katG*, demostraban la relación entre la pérdida de la actividad C-P y la pérdida de la virulencia. Paradójicamente, el único estudio en que se ha determinado la virulencia en cepas clínicas de *M. tuberculosis* MR utilizando el modelo experimental que más se asemeja a la historia natural de la infección en los humanos, el modelo de inoculación por aerosol, demostró que algunas de estas cepas sin activi-

dad C-P tenían incluso una mayor virulencia que las cepas de control³.

Estudio de la virulencia en cepas INH^R de Barcelona. 1995-1997

Con el objetivo de valorar la relación entre un déficit de actividad C-P y la virulencia de *M. tuberculosis*, se desarrolló el modelo experimental en el ratón mediante aerosol utilizando cepas autóctonas INH^R recogidas prospectivamente en los hospitales Clínic, del Mar, Santa Creu i Sant Pau y Vall d'Hebron de Barcelona, Bellvitge (Hospital) y Germans Trias i Pujol (Badalona). De todas estas cepas estudiadas fenotípica y genotípicamente se escogieron 8 de representativas para el estudio de la virulencia (Tabla 1). Este estudio fue patrocinado por el FIS.

Se inocularon ratones C57BL/6Jlco mediante un aparato generador de aerosoles tipo Middlebrook. El curso de la infección fue valorado mediante la determinación de las concentraciones bacilares en el pulmón y el bazo en las semanas 3, 9, 18 y 22 posteriores a la inoculación. Igualmente se estudió la progresión de la infección en el tejido pulmonar, a partir de cortes histológicos seriados y teñidos con hematoxilina-eosina, determinándose el ratio entre el área afectada por los granulomas y el área global de los lóbulos estudiados. Al mismo tiempo se realizó un estudio de la actividad C-P mediante técnicas de espectrofotometría, que proporciona unas medi-

ciones más precisas que las obtenidas con los métodos rutinarios clínicos.

Los resultados demostraron que las cepas estrictamente C-P negativas conseguían en la semana 3 post inoculación, concentraciones pulmonares ligeramente menores a las de las otras cepas. En todo caso, no se pudo demostrar diferencias en cuanto a la capacidad de persistencia, tal como lo demuestran las concentraciones bacilares en pulmón y bazo a la semana 22 posterior a la infección. Igualmente, todas las cepas demostraron un incremento aritmético en la ocupación del espacio pulmonar por parte del tejido granulomatoso, destacando dos cepas con una actividad C-P intermedia, que además ocasionaban necrosis intragranulomatosa (Figura 1).

¿Qué importancia tiene la actividad C-P en la virulencia de *M. tuberculosis*?

Para responder a esta pregunta se han de hacer muchas consideraciones. En primer lugar cabe considerar la idoneidad del modelo experimental en el ratón mediante inoculación por aerosol. Si bien es el modelo que se ha considerado durante mucho tiempo como el que más se ajustaba al nivel de resistencia en los humanos, no es menos verdad que la evolución que sufre, sobretodo en relación a las lesiones pulmonares, denota una incapacidad para la contención de los bacilos en el interior de los granulomas. En realidad, tal como demostró nuestro grupo ante-

Cepa	Sexo	Edad	Enfermedad	Otras R's	Tratamiento/ Profilaxis previos	HIV Otros factores de riesgo	CD4 cels/mL	PPD	Catalasa en mm	Isoniazida; CMI en mg/mL
UTE 0144 R	H	31	Pulmonar	E, P, R	No	+ ADVP + Prisión	16	+	2	8
UTE 0209 R	V	32	Pulmonar	S	No	+ ADVP + Prisión	627	-	2	0,25
UTE 0335 R	V	37	Pulmonar	-	No	- Alcoholismo	NC	+	< 1	8
UTE 0423 R	H	31	Pulmonar	-	No	+ -	163	-	3	8
UTE 0511 R	V	29	Vertebral	-	Profilaxis	+ ADVP + Alcoholismo	NC	NC	4	0,5
UTE 0612 R	H	27	Linfática	-	No	- Inmigrante India	NC	+	3	8
UTE 0705 R	V	67	Pulmonar	R	Tratamiento	NC -	NC	NC	0	> 32
UTE 0824 R	V	69	Pulmonar	R	Tratamiento	- DM II	NC	NC	0	> 32

H: hembra; V: varón; E: etambutol; P: pirazinamida; R: rifampicina; S: streptomycin; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; DM II: diabetes mellitus II; PPD: test de Mantoux; NC: no conocido. CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; R's: resistencias.

Tabla 1.
Origen y características de las cepas estudiadas

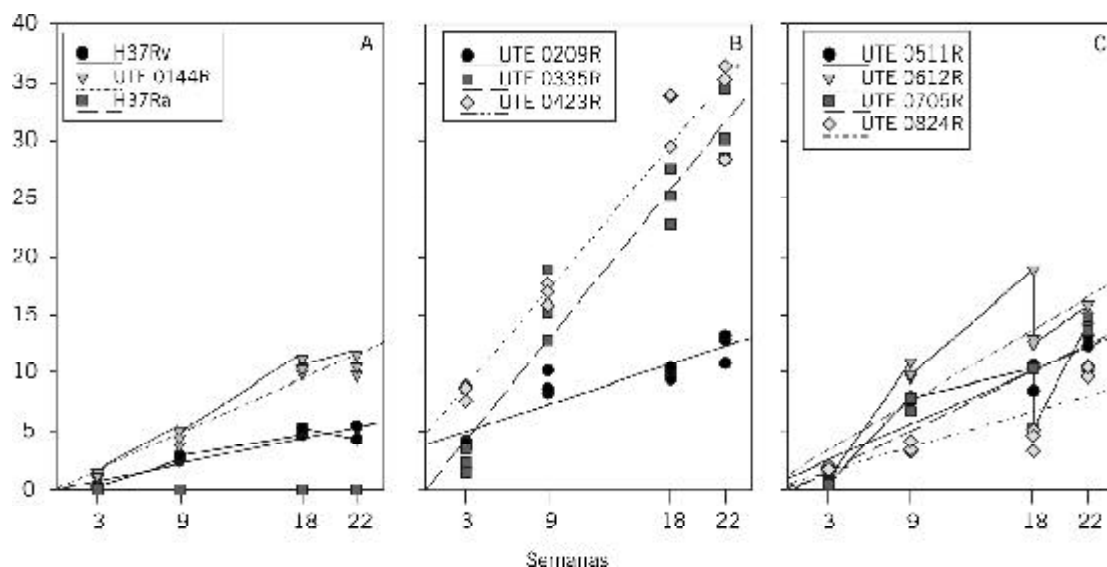


Figura 1. Evolución de la infiltración granulomatosa en el pulmón durante el periodo estudiado. Las cepas de referencia son la H37Rv (virulenta) y H37Ra (avirulenta). El cuadro A muestra la evolución de las cepas con una actividad C-P alta; las del cuadro B tienen una actividad C-P media y las del C baja o nula (en el caso de UTE 0705 R y UTE 0824 R).

riormente⁴, los bacilos consiguen escapar aprovechando el flujo de los propios macrófagos, que al entrar al interior de los granulomas para extraer los detritus provenientes de la destrucción del espacio intersticial, fagocitan a los bacilos y los drenan a otros espacios del parénquima pulmonar donde, ante la falta de respuesta inmune, vuelven a desarrollarse.

Por otra parte cabe considerar otros aspectos relacionados con la propia estructura de *M. tuberculosis*. Recientemente se ha demostrado que este bacilo tiene inutilizado el operón *ahpC-oxyR*, que es el que habitualmente permite a la mayoría de las bacterias hacer frente a los ROIs. Por ello se ha aventurado que las estructuras de su propia pared celular, incluida la acción de la enzima superóxido dismutasa, permitirían que hiciese frente a los ROIs de una manera constitutiva⁵.

Finalmente, la infección de ratones transgénicos *p47^{phox}-/-*, incapaces de generar ROIs, demostró en el inicio de la infección (entre las semanas 2 y 5) un incremento significativo de la concentración bacilar en los pulmones (de 1 log₁₀), en comparación con los ratones de control. Posteriormente no se objetivaba ningún tipo de diferencia, poniendo de manifiesto que los ROIs tienen un papel defensivo menor en el control de la infección por *M. tuberculosis*, limitado al periodo en que la respuesta inmune específica no se ha generado todavía⁶.

Conclusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el déficit de la actividad C-P, que afecta a una gran mayoría de cepas MR, no modifica la capacidad para generar una infección persistente en el modelo experimental de tuberculosis en el ratón generado por aerosol. Por ello es posible extrapolar, con todas las limitaciones del modelo, que la actividad C-P no es un obstáculo determinante en la capacidad de estas cepas para establecer infecciones en la población general.

Bibliografía

1. Dye C, MA Espinal, CJ Watt, C Mbiaga, BG Williams. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.
2. Zhang YB, Heym B, Allen D, Young, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358:591-3.
3. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect Immun* 1995;63:741-3.
4. Cardona PJ, Llatjos R, Gordillo S, Diaz J, Ojanguren I, Ariza A, Ausina V. Evolution of granulomas in lungs of mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol* 2000;52:156-63.

5. Pavelka MS, Jr. Genetics of mycobacterial metabolism. En: Hatfull GF, Jacobs WR, Jr. (eds.). *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington, D.C.: ASM Press. 2000;14:221-234.
6. Cooper AM, Segal BH, Frank AA, Holland SM, Orme IM. Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47(phox^{-/-}) mice. *Infect Immun* 2000;68:1231-4.