

30 de noviembre, mañana

## Mesa 4

Moderadores: **Dr. José Antonio Iribarren**  
**Dr. Andrés Marco**

### ¿La Tuberculosis acelera el curso de la infección por VIH?

**Federico Pulido.** Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La infección por el VIH ha tenido un claro impacto sobre la tuberculosis, tanto desde el punto de vista epidemiológico como clínico, habiéndose convertido en el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa. Sin embargo, el efecto de la tuberculosis sobre la progresión de la infección por VIH es más controvertido<sup>1</sup>.

Existen múltiples evidencias que apoyan la existencia de una influencia de la tuberculosis sobre la patogenia de la infección por el VIH, fundamentalmente facilitando la replicación viral<sup>2</sup>. Este efecto es mediado por la activación celular y consiguiente liberación de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) que se origina en respuesta a la multiplicación de las micobacterias. El incremento de la replicación viral conlleva un incremento de la carga viral, que es a su vez uno de los principales factores predictivos de progresión de la infección VIH. Diversos estudios confirman el incremento de la carga viral en paciente con tuberculosis<sup>3</sup>. Day *et al.* encontraron que la carga viral era significativamente mayor en pacientes con tuberculosis tanto en el momento del diagnóstico como al final del tratamiento<sup>3</sup>.

Clínicamente, la tuberculosis se comporta como otras infecciones oportunistas y se asocia con una menor supervivencia de los pacientes con sida. Sin embargo, cabe destacar que la mayor parte de los pacientes coinfectados desarrolla la enfermedad tuberculosa (sea por reactivación o por infección reciente) cuando se encuentran en situación de inmunodeficiencia franca (con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200/ml). En esta situación es difícil discernir si el mal pronóstico de estos pacientes se debe a la existencia de una tuberculosis o es, por el contrario, la inmunodeficiencia avanzada la que favorece la tuberculosis y marca el mal pronóstico de los pacientes.

Un estudio epidemiológico europeo (CASCADE collaboration)<sup>4</sup>, estudiando pacientes con fecha de seroconversión conocida, no en-

contró diferencias entre la supervivencia de los pacientes con tuberculosis con la de otros pacientes que habían desarrollado otras enfermedades oportunistas, como el sarcoma de Kaposi, la candidiasis esofágica o la neumonía por *P. jiroveci*. Sin embargo, la supervivencia sí era menor que en los pacientes sin infecciones oportunistas.

La tuberculosis, no obstante, no puede considerarse una enfermedad oportunista más, ya que, en poblaciones de alta prevalencia, puede producirse también en personas infectadas por el VIH que aún no han desarrollado inmunodeficiencia. Es en este subgrupo de pacientes donde, teóricamente, el impacto negativo de la tuberculosis podría modificar el curso de la enfermedad por el VIH.

Nosotros hemos podido estudiar la progresión a largo plazo de una cohorte de 28 pacientes con infección VIH a los que se les diagnosticó un tuberculosis mientras sus CD4 permanecían en cifras elevadas (> 500 cel/ml), a los que se les realizó seguimiento en la época previa a la generalización del uso del tratamiento antirretroviral combinado (TARGA)<sup>5</sup>. Su evolución se comparó con la de una cohorte control compuesta por 56 pacientes con infección por VIH, emparejados por el número de CD4 y fecha de inicio del seguimiento. Los pacientes con tuberculosis presentaron una mayor progresión hacia cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 (RR 2,94; IC95% 1,46-8,6), mayor riesgo de presentar otras enfermedades definitorias de sida (RR 4,01; IC95% 1,66-9,69) y mayor mortalidad (RR 3,89; IC95% 1,53-9,87). La época de diagnóstico de tuberculosis (1989-1992) no permitió analizar si todo este efecto quedaría explicado por el incremento en la carga viral que origina la tuberculosis, pero es probable que sea así.

En todo caso, la utilización de tratamientos antirretrovirales potentes, capaces de controlar la replicación viral, se ha convertido en la mejor herramienta para evitar la progresión de la infección VIH. Esto es así también en el caso de los pacientes coinfectados con tuberculosis<sup>6</sup>. Es, por tanto, prioritario, garantizar el acceso al tratamiento antirretroviral a los pacientes que han desarrollado una tuberculosis. No existen evidencias de que en estos pacientes deban de utilizarse criterios de indicación de inicio del tratamiento antirretroviral diferentes a los empleados en la población general,

pero sí de que, al disminuir más rápidamente los recuentos de linfocitos CD4, los pacientes coinfectados necesitarán iniciarlo en un menor intervalo de tiempo.

## Bibliografía

1. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, *et al.* Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999;13:1151-8.
2. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-55.
3. Day JH, Grant AD, Fielding KL, *et al.* Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis* 2004;190:1677-84.
4. CASCADE Collaboration. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *JAIDS* 2003;33:184-90.
5. Mañas E, Pulido F, Peña JM, *et al.* Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7.
6. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, *et al.* Increased Survival of persons with tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2002;34:1002-7.

## Efecto del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) sobre la incidencia de la infección tuberculosa en los enfermos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Alejandra Biglia, Meritxell Nomdedeu, Alex Soriano, Agathe Leon, Josep M<sup>a</sup> Gatell. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

### Introducción

En nuestro medio, la tuberculosis sigue siendo la primera infección oportunista en cuanto a incidencia en enfermos infectados por el VIH<sup>1</sup>. Esta incidencia se incrementa paralelamente al grado de inmunosupresión, pero incluso en pacientes con estado inmunitario más conservado se observa un mayor riesgo de padecer una infección tuberculosa muy superior a la observada en la población general<sup>2</sup>.

La introducción del TARGA ha conducido a una espectacular disminución en la incidencia de otras enfermedades oportunistas<sup>3</sup>, pero parece que este efecto es menos marcado sobre la incidencia de la infección tuberculosa<sup>4</sup>.

Con el objetivo de entender mejor las características de la co-infección por *M. tuberculosis* y el VIH, hemos realizado un análisis

retrospectivo de su evolución durante 10 años (1991-2001) en la cohorte de enfermos VIH positivos controlada en el Hospital Clínic de Barcelona, poniendo especial énfasis en el análisis de la incidencia en el período pre-TARGA (1991-1996) en contraposición en la observada en el período post-TARGA (1997-2001).

### Material y métodos

La información analizada en el presente estudio ha sido obtenida de la Base de Datos de SIDA de nuestro centro, que desde 1985 recoge las siguientes variables para cada enfermo incluido: fecha de inclusión, datos de filiación del enfermo, número de linfocitos CD4+ circulantes, fecha de diagnóstico de la tuberculosis, respuesta al test cutáneo de la tuberculina (TST) y localización de la enfermedad tuberculosa. En el momento en que se ha llevado a cabo el estudio se encuentran en activo 2286 enfermos (mínimo una revisión en el último año).

Se ha diagnosticado enfermedad tuberculosa cuando se ha obtenido crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en medio de Löwenstein-Jensen, en presencia de granulomas tuberculosos en el examen histológico de tejidos obtenidos por biopsia de un órgano afecto, o bien cuando se ha obtenido respuesta clínica a tuberculostáticos. La tuberculosis extra-pulmonar se define como aquella forma de enfermedad en la que al menos un órgano distinto de los pulmones se encuentra afecto. El TST se considera positivo ante cualquier diámetro de induración.

La incidencia de co-infección por *M. tuberculosis* y VIH se analiza en base al número de linfocitos CD4+ circulantes y localización de la enfermedad tuberculosa. La incidencia de enfermedad tuberculosa latente se analiza en base al número de linfocitos CD4+ circulantes, práctica del TST en el período pre-TARGA y post-TARGA, y sexo del enfermo.

Se ha considerado período pre-TARGA desde 1991 hasta 1996, y período post-TARGA a partir de 1997 (generalización del uso de fármacos Inhibidores de la Proteasa).

### Resultados

- Incidencia de enfermedad tuberculosa: la evolución de la incidencia de co-infección por el VIH y *M. tuberculosis* en el período pre-TARGA mostró una reducción de 61%, y de un 54% a partir de 1997 (Figura 1). La mayor incidencia se obtuvo en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+, y es en este mismo grupo de pacientes en el que observamos una menor reducción de dicha incidencia por la introducción de TARGA. La incidencia en función de la localización de la enfermedad tuberculosa (pulmonar o extra-pulmonar) muestra un descenso en ambas formas de la enfermedad, aunque de manera más marcada en el caso de las formas extra-pulmonares.
- Incidencia de tuberculosis latente: se obtuvo respuesta positiva al TST en un 13,26% de los enfermos testados en la era pre-TARGA, y en un 16,03% de los enfermos testados en el perio-

do post TARGA (Figura 2). Las variables asociadas a desarrollar una respuesta positiva a TST fueron: número de linfocitos CD4+ circulantes superior a 200 células/mm<sup>3</sup> (OR: 3,12, IC 95% 2,34;4,14), y encontrarse en el periodo post-HAART (OR: 1,75, IC 95% 1,36;2,22).

## Discusión y conclusiones

La incidencia de enfermedad tuberculosa ha descendido de forma muy importante en la última década gracias a:

- medidas globales de control de la enfermedad: seguimiento de los contactos de cada caso y uso de profilaxis con isoniacida.
- generalización del uso del TARGA: aunque su efecto sobre la incidencia global de enfermedad tuberculosa en la población co-infectada por el VIH ha sido menos espectacular que las medidas comentadas en el anterior punto, el presente estudio muestra que desde 1997 se ha reducido la incidencia de enfer-

medad tuberculosa incluso en aquellos enfermos con mayor grado de inmunosupresión, y especialmente de las formas extra-pulmonares de la enfermedad.

- Se encuentra una mayor incidencia de enfermedad tuberculosa latente desde 1997 gracias a una mayor tasa de respondedores a TST, que se explica por la mejoría del estado inmunitario de los enfermos desde la introducción de TARGA. Este dato sugiere la necesidad de repetir el TST a todos aquellos enfermos que previamente fueron negativos o anérgicos para el mismo, con lo que se podría detectar y tratar un mayor número de casos de infección latente.

Figura 1. Incidencia anual de tuberculosis en enfermos infectados por VIH en la cohorte del Hospital Clínic

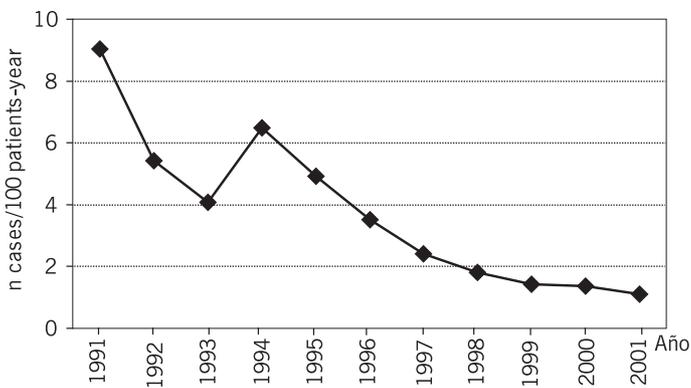


Figura 2. Incidencia de positividad para el test de la tuberculina en la era pre-y post-TARGA

	Pre-HAART 1991-1996	Post-HAART 1997-2001	P
	TST+/total (%)	TST+/total (%)	
Global	95/692 (13,72)	171/983 (17,39)	0,04
<200CD4/mm <sup>3</sup> (%)	21/275(7.6)	24/278(8.6)	
>200 CD4/mm <sup>3</sup> (%)	74/417(17.7)	147/705(20.8)	
P	0.0002*	≤0.0001*	

## Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Situación a 30 de junio de 2002. Boletín epidemiológico. *Centro Nacional de epidemiología*. Semana 22. 2002 vol10,n 12/121-128.
2. Miro JM, et al. CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasm in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Clin(Barc)* 1994;23:102(15):566-70.
3. Palella FJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
4. Garcia de Olalla, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1051-1057.

## Estudio 26

Cecilia Tortajada. Agencia de Salud Pública de Barcelona.

El objetivo de la ponencia es presentar el Estudio 26 : "Estudio de la eficacia y tolerancia de una dosis semanal de rifampina+isoniacida durante tres meses frente a una dosis diaria de isoniacida durante nueve meses para tratar la infección tuberculosa latente", promovido y financiado por el *Center for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Trial Consortium. U.S. Public Health Service*, y hacer una llamada a todos los posibles centros interesados en participar en el estudio.

Actualmente se disponen pocas alternativas a la terapia clásica con isoniazida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), especialmente en pacientes VIH-negativos. La alarma generada acerca de la tolerabilidad de la pauta 2RZ ha limitado el uso de esta posible alternativa. El estudio 26 pretende evaluar la eficacia y tolerancia de RPT/H semanal durante 3 meses en la prevención de la TB, tanto en adultos VIH-negativos como VIH+ a riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) activa. Si 3RPT/H es tan bien tolerado como eficaz como 9H, 3RPT/H podría ser considerada como una alternativa aceptable con la ventaja de su duración y su posología semanal que permitiría administrarla mediante DOT (terapia directamente observada).

## Diseño del estudio

Estudio abierto, randomizado, prospectivo.

Los pacientes que presentan riesgo elevado de desarrollar TB activa (convertores de la tuberculina, contactos reciente de personas con TB pulmonar activa y individuos VIH +) se aleatorizan a:

- (RPT 900 mg y H 15 mg/kg) / vez por semana/ 3 meses. Administrado mediante DOT, o
- H 5 mg/kg / diario / 9 meses. Autoadministrado.

## Seguimiento



- Fase de tratamiento: 3 visitas para I/RPT, 9 visitas para isoniacida
- Fase de seguimiento\*: 11 visitas para

Frecuencia de visitas con los pacientes en el Estudio 26, por fase de protocolo y por brazo de estudio.

Las visitas en fase de seguimiento pueden ser por teléfono ó por persona, la última visita (m33) deberá ser en persona.

También se hará una búsqueda pasiva de casos en registros de TB

El objetivo principal de este ensayo clínico es comparar la eficacia de ambos regímenes para prevenir TB activa.

*Muestra:* El número de sujetos requerido es de 8.000. A fecha de septiembre de 2004 hay 3600 sujetos incluidos.

Actualmente participan 28 centros en USA, 1 centro en Brasil , 1 centro en Africa. En Barcelona participan 4 centros (Hospital Clínic, Hospital del Mar, Mutua Terrassa y Hospital de Sant Pau) coordinados por la UITB.

Todos aquellos interesados en participar pueden dirigirse a Dra. P. Sánchez (psanchez@aspb.es) o Dra. Tortajada (ctortaja aspb.es)