

29 de noviembre, mañana

Mesa 4

Moderadores: **José Antonio Iribarren**
José M^a Miró

¿Es posible el tratamiento de la tuberculosis y del VIH sin interacciones farmacocinéticas?

Federico Pulido Ortega. Unidad VIH, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
E-mail: fpulido@mundofree.com

La generalización del uso del TARGA se ha asociado, desde el punto de vista epidemiológico, a una reducción de la incidencia poblacional de nuevos casos de tuberculosis. La proporción de pacientes con tuberculosis infectados por el VIH dista mucho de la referida hace tan sólo 10 años. Diversos estudios indican una disminución del 70% al 90% en la incidencia de tuberculosis entre pacientes con infección por el VIH¹⁻³. Además, el uso del TARGA ha mejorado de forma importante la supervivencia de los pacientes con sida y tuberculosis⁴.

No obstante, estas buenas noticias no deben hacernos olvidar que incluso en nuestro entorno, el riesgo de tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA sigue siendo superior al de la población general⁵. Además, sigue siendo habitual el diagnóstico de la infección por el VIH tras el diagnóstico de una tuberculosis.

La utilización de tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis presenta, además, diversos problemas que dificultan su control y hacen recomendable su utilización por profesionales habituados al tratamiento de ambas infecciones^{6,7}. El primer problema, aunque no el único, es el de la interacción entre la rifampicina y algunos componentes fundamentales del TARGA, en concreto los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)⁸.

Probablemente, rifampicina es el fármaco disponible con mayor capacidad de inducir el sistema enzimático microsómico hepático (en concreto el mediado por el citocromo P450). Este sistema es el encargado de metabolizar un gran número de fármacos, entre los que se incluyen los IP y los ITINAN. Así, el uso concomitante de

rifampicina acelera el aclaramiento de estos antirretrovirales, disminuyendo su eficacia. Aunque todos los fármacos de estas familias resultan afectados, no todos lo hacen de la misma manera (Tabla 1). En la mayoría de ellos (saquinavir, amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir y lopinavir), el uso de rifampicina disminuye tanto las concentraciones sanguíneas del fármaco que los inutiliza (con el consiguiente riesgo de fracaso terapéutico y aparición de resistencias). En otros, los menos, la disminución no alcanza proporciones de relevancia clínica y podrían utilizarse, aunque siempre con precaución (efavirenz, ritonavir y probablemente nevirapina).

La experiencia con efavirenz en este contexto es cada vez mayor, habiéndose convertido en el fármaco de elección^{9,10}. Sigue sin estar del todo clara la necesidad de incrementar la dosis diaria de efavirenz de 600 a 800 mg/día para compensar el descenso en su concentración plasmática producido por rifampicina. La respuesta clínica y la tolerancia parecen apoyar el uso de las dosis habituales (600 mg), aunque un estudio farmacocinético suscita dudas sobre las concentraciones alcanzadas con esta pauta, al menos cuando el peso del paciente supera los 60 kg¹¹.

El problema surge en los pacientes con intolerancia o resistencia a efavirenz. Ritonavir, que ya no se utiliza como antirretroviral, salvo como potenciador de otros IP administrado a dosis bajas, no parece una buena opción debido a su mala tolerancia. No obstante, no debemos descartarlo a *priori*, ya que puede ser de utilidad en algún paciente seleccionado. Hasta hace unos meses, la alternativa era el uso de saquinavir potenciado con ritonavir, puesto que con la potenciación se conseguían concentraciones terapéuticas de saquinavir en presencia de rifampicina. La experiencia (no controlada en ensayos clínicos) de algunos centros no ha sido mala, pero la comunicación de una tasa inaceptablemente alta de hepatotoxicidad en un estudio farmacocinético en voluntarios sanos ha desencadenado que los organismos reguladores hayan formulado una contraindicación expresa del uso de saquinavir/ritonavir junto a la rifampicina, limitando aún más nuestras opciones¹².

Existe la posibilidad de utilizar rifabutina en lugar de rifampicina, ya que se trata de un fármaco con menor actividad inductora enzimática.

Su principal atractivo radica en que puede utilizarse conjuntamente con un mayor número de antirretrovirales. Sin embargo, tampoco está exenta de problemas, ya que la propia rifabutin se ve afectada por la actividad de los antirretrovirales sobre el sistema enzimático hepático. Las dosis de rifabutin deben ajustarse, con el riesgo real de administrar dosis infraterapéuticas del antituberculoso. Si además el paciente no realiza correctamente el tratamiento antirretroviral, la presencia de concentraciones subterapéuticas está garantizada. El uso de rifabutin también impide la utilización de formulaciones combinadas de antituberculosos, lo que incrementa el número de pastillas a tomar y el riesgo de abandonos selectivos de fármacos. Esto podría favorecer, en algún caso, el fracaso del tratamiento antituberculoso y la selección de cepas resistentes.

Una última posibilidad sería la de evitar alguno de los fármacos que generan la interacción, usando pautas de antituberculosos sin rifampicina, o TARGA sin IP ni ITINAN. En ambos casos se estará eligiendo un tratamiento no recomendado como primera opción y se expone al paciente a mayor riesgo de fracaso (del tratamiento antituberculoso o antirretroviral respectivamente). El dilema, con las opciones actuales, no es fácil de resolver, debiéndose elegir en muchas ocasiones la opción menos mala para un paciente concreto.

Una segunda dificultad en el tratamiento antituberculoso de pacientes que reciben TARGA es el solapamiento de los posibles efectos adversos, dificultando la identificación del fármaco responsable. En el caso de la hepatotoxicidad, cualquier antirretroviral puede producirla, pero también isoniazida, rifampicina y pirazinamida. La erupción cutánea es un efecto adverso frecuente con los ITINAN, pero no es infrecuente con rifampicina. La neuropatía por isoniazida también puede ser indistinguible de la originada con didanosina o estavudina, y la intolerancia digestiva puede atribuirse a cualquiera de los fármacos utilizados. Ésta es una de las causas para intentar separar en el tiempo el inicio de ambos tratamientos, de modo que sólo se introducirán las antirretrovirales (si es que no se recibían previamente) cuando la tolerancia inicial a los antituberculosos esté comprobada.

El otro motivo para intentar separar el inicio del TARGA y el del tratamiento antituberculoso son los síndromes de reconstitución inmune. La mejoría en la capacidad de respuesta inmunológica tras iniciar tratamiento antirretroviral ha originado un incremento en la aparición de reacciones paradójicas al tratamiento antituberculoso. Estos cuadros de respuesta paradójica se han descrito desde antiguo en algunos pacientes tuberculosos, que empeoraban clínica o radiológicamente pese a un buen control microbiológico con los fármacos antituberculosos. Su justificación radica en la recuperación de la respuesta inflamatoria local, inhibida por la propia micobacteria, al iniciar el tratamiento específico. Si esta recuperación de la inmunidad local se acompaña de la recuperación de la inmunidad sistémica al tratar la infección por el VIH, es fácilmente explicable la elevada frecuencia de reacciones paradójicas en pacientes coinfectados que inician TARGA¹³.

Por estos motivos, actualmente se recomienda empezar el TARGA dos meses después de iniciado el tratamiento antituberculoso¹⁴. Sin

Tabla 1. Utilización conjunta de antirretrovirales y rifamicinas

	Rifampicina	Rifabutin
Amprenavir/ Fosamprenavir	No	150mg Rb
Indinavir	No	150mg Rb*
Nelfinavir	No	150mg Rb*
Ritonavir	Sí	No
Saquinavir	No**	150mg 3 v sem**
Atazanavir	No	150mg 3 v sem
Lopinavir	¿400/400;800/200?	150mg 3 v sem
Nevirapina	¿600mg NVP?	300mg Rb
Efavirenz	¿800mg EFV?	450mg Rb
Nucleósidos	Sí	Sí

*Incrementar dosis del IP. ** El uso de Saquinavir con Ritonavir se ha asociado a toxicidad hepática y se desaconseja.

embargo, en el caso de pacientes muy inmunodeprimidos, el riesgo de progresión del sida podría ser elevado en este período, y bastaría con diferir el inicio un par de semanas. No obstante, todavía no existen estudios controlados que permitan conocer si estas recomendaciones suponen una ventaja real en cuanto a la aparición de reacciones paradójicas. En la actualidad se está poniendo en marcha un estudio, patrocinado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas Americano (NIAID), en el que se aleatorizará a 800 pacientes infectados por el VIH con tuberculosis y menos de 200 linfocitos CD4/mm³ a diferir el tratamiento antirretroviral dos u ocho semanas después de iniciar el tratamiento antituberculoso¹⁵.

En conclusión, podemos afirmar que la terapia antirretroviral se ha convertido en una de las principales estrategias de lucha contra la tuberculosis, al igual que lo ha hecho con otras infecciones oportunistas, pero a expensas de hacer más complejo el tratamiento de ambas infecciones. Dada la magnitud epidemiológica y social de la coinfección por tuberculosis y VIH, deben desarrollarse nuevas estrategias terapéuticas que eviten la interacción entre ambos tratamientos. Sin embargo, la lentitud en el desarrollo y evaluación de nuevos antituberculosos no permite vislumbrar a corto plazo mejoras en este aspecto.

Bibliografía

- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, *et al*. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1985-91.
- Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, DeCock KM. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1026-31.
- Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:543-6.

4. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, *et al.* Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004;190:1670.
5. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, *et al.* Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:865-72.
6. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:248-57.
7. Blumberg HM, Leonard MKJr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293:2776-84.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:37.
9. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagoo A, *et al.* Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005, 19:1481-6.
10. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM. Efficacy and safety of efavirenz in HIV patients on rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2004;8:211-6.
11. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, *et al.* Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;4:681-90.
12. Roche. Letter to health care providers. URL: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Saquinavir-Rifampin_deardoc_Feb05.pdf.
13. Olalla J, Pulido F. Respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:47-8.
14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, *et al.* American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
15. NIAID. Immediate versus deferred start of anti-HIV therapy in HIV infected adults being treated for tuberculosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00108862 URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00108862>.

Tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH en países en vías de desarrollo

Oscar Bernal Acevedo. *Médicos Sin Fronteras.*
E-mail: Oscar.BERNAL@barcelona.msf.org

En los últimos años, la tuberculosis está aumentando, especialmente en países de bajos ingresos como los de África sub-sahariana con un 7% de incremento anual. La tuberculosis es responsable del 13% de las muertes, entre los 39,4 millones de personas que viven con el virus del SIDA¹. Países como Zimbabwe, Kenya, Etiopía o Sudáfrica superan hoy la tasa de 400 pacientes por cada 100.000 habitantes².

La incidencia de tuberculosis en Kenya se ha cuadruplicado en la última década y la mortalidad por la enfermedad ha aumentado, especialmente en aquellos que están co-infectados con el SIDA, llegando a alcanzar el 35%.

El SIDA es un factor importante en este aumento. Las personas HIV positivas tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar tuberculosis, siendo esta la infección oportunista más frecuente en pacientes viviendo con el virus del SIDA. Por ejemplo, en Zimbabwe, una cuarta parte de los adultos son HIV positivos y de los pacientes en tratamiento para tuberculosis, 77% son HIV positivos. De forma más significativa, en Bostwana la esperanza de vida se redujo de 63,3 a 39,5 años en una década debido principalmente al SIDA y a la tuberculosis.

Con este artículo, queremos compartir los logros y las dificultades del trabajo de Médicos Sin Fronteras que, durante el año 2004, ha tratado 16,500 nuevos pacientes de TB y ha proporcionado tratamiento anti-retroviral a más de 13.000 pacientes en 25 países. La mayoría de los pacientes en los proyectos de MSF llegan a nuestra consulta en estadios III y IV, donde 43,4% de ellos tienen menos de 50 CD4 y 80% menos de 200 CD4.

A través de nuestra experiencia, podemos asegurar que es posible diagnosticar y tratar, con calidad, pacientes con SIDA a nivel de distritos de salud en países de bajos ingresos, adaptándonos al contexto, simplificando protocolos y reduciendo costes. En nuestros proyectos, hemos alcanzado un alto nivel de adherencia al tratamiento anti-retroviral superando el 90% y una supervivencia del 89% de los pacientes.

En estos últimos años, los grandes avances han sido el uso de dosis fijas combinadas de 3TC-D4T y Nevirapina, como el tratamiento de primera línea, que simplifica el tratamiento y a una sustancial reducción de precios con el uso de genéricos, pasando de un coste de \$10.000 USD a \$172 USD por año en un adulto.

La co-infección SIDA/TB es muy frecuente en estos proyectos, donde un 20% de los pacientes en los programas de HIV/SIDA han tenido un episodio anterior de TB y un 10% de estos mismos pacientes desarrollan un nuevo episodio por año.

La incidencia anual de TB en pacientes co-infectados ha sido de 17,6% en los proyectos de MSF en Kenia, 14,3% en Malawi, 10,4% en Tailandia, 7,6% Camboya, 4,8% Camerún³. Desde la perspectiva contraria, en Malawi de 1061 pacientes registrados en el programa de TB, 77% fueron positivos para HIV⁴. Y en 50% de estos pacientes la TB se ha diagnosticado en los primeros 3 meses de haber comenzado el tratamiento con ARTs.

Con respecto al tipo de Tuberculosis, en países de alta prevalencia de SIDA, el perfil del paciente con TB está cambiando. Ya no tenemos un 70% u 80% de TB pulmonar BK +, se tiende al contrario al aumento de las formas pulmonares BK negativas y extra-pulmonares. En proyectos como los de Zimbabwe, el 30% han sido TB pulmonar BK positivo, 30% BK negativo y 40% extra pulmonares. El incremento se constata igualmente en el número de niños huérfanos con SIDA siendo en ellos la TB la primera infección oportunista.

El diagnóstico de TB en pacientes con niveles avanzados de inmunosupresión es más complicado, contamos con una clínica menos clara, una mayor presentación de formas extra pulmonares o de pacientes con TB pulmonar que no expectoran. Para el diagnóstico en niños nos apoyamos en la escala de Crofton, aunque esta, elaborada en 1981, no considera el ser seropositivo como un factor de riesgo de TB.

En la mayoría de nuestros proyectos, sólo contamos con la prueba de esputo, en 40% tenemos radiología y solo en 8 tenemos posibilidades de cultivo y pruebas de sensibilidad. La mayoría de los programas no cuentan con un sistema de control de calidad para las pruebas de esputo. MSF está probando en Kenia, algunas técnicas como el FASTPlaqueTB™ (Biotec Laboratories Ltd) y la concentración con cloro para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico.

Respecto al tratamiento y aunque la OMS recomienda 6 meses con rifampicina (2EHRZ/4RH) como la primera línea para nuevos pacientes, la mayoría de los países en África utilizan el tratamiento de 8 meses con Isonizida y Etambutol en la fase de continuación (2EHRZ/6HE). Inclusive, 4 países, todavía usan Tiacetazona en muchos pacientes a pesar del riesgo de neuropatías en la coinfección. En algunos programas, estamos tratando Tuberculosis en pacientes co-infectados, pero no contamos con anti-retrovirales, en cuyo caso, ofrecemos prevención con cotrimoxazol y manejo de las infecciones oportunistas, incluida la tuberculosis, con lo que se reduce la mortalidad de estos pacientes y se consigue mejorar su calidad de vida.

El tratamiento de la tuberculosis es prioritario en pacientes co-infectados, pero como la mayoría de nuestros pacientes tienen CD4 menores de 50, nos vemos obligados a combinar ambos tratamientos. En estos casos, estamos cambiando la Nevirapina por el Efavirenz, pero esto aumenta costos e impide el uso de dosis fijas combinadas, inexistentes con Efavirenz. MSF está planeando un estudio multicéntrico, sobre la interacción de Nevirapina y Rifampicina, aprendiendo de la experiencia en España⁵ que ha mostrado buenos resultados en el uso de estos medicamentos usados de forma simultánea.

Aunque el programa de tuberculosis tiene una buena implantación en África, todavía hay muchas zonas rurales que no cuentan con este y otros servicios básicos de salud. Angola, por ejemplo, no tiene el programa de Tuberculosis en el 40% de sus municipios.

Para la obtención de un buen resultado en el tratamiento, necesitamos contar con medicamentos de calidad. Una preocupación importante es el de la calidad de los medicamentos anti tuberculosos, ya que los mecanismos de precalificación y garantía de calidad de la OMS no están funcionando adecuadamente. Los resultados del tratamiento de tuberculosis tienden a empeorar, especialmente en los pacientes co-infectados. Las tasas de mortalidad alcanzan el 33% en los pacientes con TB en Malawi o el 20% en Zimbabue.

En los pacientes tratados para TB que viven con el virus del SIDA, el efecto secundario más frecuente es la neuropatía, por ello incluimos sistemáticamente Vitamina B6. Con frecuencia encontramos

casos del síndrome de reconstitución inmunológica, pero no tenemos un registro de su frecuencia. En la literatura, se habla de un 5% de los pacientes en tratamiento para TB⁶.

Las estrategias para favorecer la adherencia varían mucho de un proyecto a otro. En Malawi se ofrece la hospitalización durante los dos meses de fase intensiva. Luego, el paciente acude a con periodicidad mensual su control. Por otro lado, contamos con el apoyo de líderes en las comunidades que dan seguimiento domiciliario. Las grandes distancias y bajos recursos de los pacientes para pagar el transporte, hacen imposible que venga diariamente a la consulta para tomarse el medicamento tal como recomienda la OMS. Según hemos constatado en nuestras experiencias, con una buena información y soporte en las comunidades, es posible lograr un buen cumplimiento del tratamiento.

Dado la alta prevalencia de la coinfección TB/SIDA podríamos esperar una relación estrecha entre ambos programas, no obstante la realidad es muy diferente, ya que funcionan mayoritariamente de forma separada y sin mecanismos de comunicación. Uno de los pocos ejemplos de coordinación lo tenemos en Malawi, donde el programa de TB refiere a sus pacientes para consejería y test voluntario de HIV. Alrededor del 90% aceptan el test y el programa de SIDA incluye una búsqueda activa de la TB. El otro ejemplo es el de Sudáfrica donde los dos programas se ofrecen en un mismo centro.

Según lo expuesto más arriba, concluimos que las necesidades en la lucha contra la Tuberculosis en países en vías de desarrollo residen en adaptar la estrategia de lucha contra la TB a una nueva realidad de incremento exponencial de casos, mejorar en la relación entre los programas de TB y de SIDA, elaborar una estrategia basada en el paciente y que contemple todas las formas de Tuberculosis, optimizar los instrumentos para el diagnóstico de la Tuberculosis, tratamientos mas cortos, uso de dosis fijas combinadas y garantía de calidad en los medicamentos.

Bibliografía

1. UNAIDS. *AIDS epidemic update*. 2004.
2. Caminero Luna JA. *A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians*. IUATLD 2004.
3. Bonnet M, Pinoges L. *Tuberculosis in People living with HIV/AIDS after initiation of ART therapy*. 2004.
4. Zachariah R, L. Spielmann MP, Chinjia CH, *et al*. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi *AIDS* 2003;17:1053-61.
5. Oliva J. Moreno. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS: Volume* 2003;17(4):637-8.
6. Duval X, Trad S, Le Moing V, Longuet P, Lepout C, Vilde JL. Paradoxical aggravation of tuberculosis after antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Presse Med* 2001;10;30(5):213-6.

Diagnosing Latent Tuberculosis Infection in Immunosuppressed Patients

Rick O'Brien. *Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Geneva. E-mail: rick.obrien@finddiagnostics.org*

Diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI)

Importance of LTBI

It is estimated by the World Health Organization that approximately one-third of the world's population harbors tubercle bacilli in an asymptomatic state of latent infection (LTBI). The great majority of persons with LTBI never develop active tuberculosis, and the bacilli are either eliminated or persist in a metabolically inactive state

Table 1. Incidence of Active TB in Persons with a Positive TST by Selected Risk Factors*

Risk Factor	TB Cases/1000 person-years
Recent TB	
Infection < 1 year past	12.9
Infection 1-7 years past	1.6
HIV Infection	35.0-162
Injection Drug Use	
HIV seropositive	76.0
HIV sero-negative or unknown	10.0
Silicosis	68
Radiographic findings consistent with old TB	2.0-13.6
Weight Deviation from Standard	
Underweight 15% or more	2.6
Underweight 10-14%	2.0
Underweight 5-9%	2.2
Within 5% of standard	1.1
Overweight 5% or more	0.7

*Adapted from ATS/CDC. Target testing and treatment of persons with latent tuberculosis infection. *AJRCCM* 2000;161:S221-47.

Table 2. Relative Risk for Developing Active TB by Selected Clinical Conditions*,**

Medical Condition	Relative Risk
Silicosis	30
Diabetes Mellitus	2.0-4.1
Chronic Renal Failure/Hemodialysis	10.0-25.3
Gastrectomy	2-5
Jejunioileal Bypass	27-63
Solid Organ Transplantation:	37
Renal/Cardiac	20-74
Carcinoma of head or neck	16

*Adapted from ATS/CDC. Target testing and treatment of persons with latent tuberculosis infection. *AJRCCM* 2000;161:S221-47. **Relative to control population; independent of tuberculin test status.

never causing disease. However, a number of latently infected persons, estimated to be as high as 10 percent, develop active tuberculosis as a consequence of a change in the metabolic state of the infecting organisms with active replication of bacilli resulting in symptomatic disease.

A number of medical conditions have been identified as risk factors associated with progression from latent to active tuberculosis (Tables 1 and 2). The pathway to active disease common to many of these conditions is likely a change in host cell-mediated immunity (CMI) with a loss or diminution of those aspects of CMI that have kept the bacilli in a dormant state. In the majority of these conditions the change is in the systemic immune system, the exception being pulmonary silicosis where it appears that silica interferes with pulmonary macrophages that play a role in immune regulation of tuberculosis infection.

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) appears to be the most potent of the risk factors for progression of latent to active TB. It is estimated that the risk of active TB may be as high as 10 percent per year among persons with HIV and TB co-infections. Studies have shown that treatment of HIV-positive persons with LTBI significantly reduces the chance of development of active TB. Thus, there is a great interest diagnostic tests for LTBI for these and other patients with immune suppression.

Tuberculin skin test (TST)

Because isolation of tubercle bacilli and bacillary products are not possible in persons with LTBI, diagnosis rests upon demonstration of an immune response to mycobacterial antigens. The most common method relies upon detection of a DTH (delayed type hypersensitivity) cellular immune response to intradermal injection of antigens. The tuberculin skin test using PPD-tuberculin administered by the Mantoux method is the "gold standard" for the diagnosis of LTBI. Based on testing of persons with previously treated tuberculosis, its sensitivity in infected persons is estimated to exceed 95 percent. However, there are a number of limitations to the use of the test, including the need to return for reading and subjective problems in reading and interpretation. However, the two most important limitations to the TST are its low specificity in persons with prior BCG vaccination and with sensitization by nontuberculous mycobacteria (NTM) and false-negative tests, particularly among persons with depressed immunity (Table 3).

Interferon-gamma release assays (IGRAs)

Recently two test systems that rely upon release of interferon-gamma from sensitized lymphocytes in response to stimulation by mycobacterial antigens have been developed and are being marketed. The first to be approved for use (in the U.S.) was the QuantiFERON TB (QFT) test, a whole blood cytokine assay that used PPD as the stimulating antigen. Initial studies indicated good agreement between the QFT test and the TST in those at risk for LTBI and in low-risk persons. A second-generation test, QFT-Gold, that uses the RD1 antigens, ESAT-6 and CPF-10, is now on the U.S. market. These antigens are found in *M. tuberculosis* complex strains but are absent

in *M. bovis* BCG and most NTM strains, thus resulting in a test with much better specificity than the TST. CDC has recently recommended that this test may be used in place of the TST in all persons being tested for LTBI. A third-generation QFT test that simplifies specimen processing and is adaptable to field use, the QFT-In Tube (IT) test, includes a third RD1 antigen, TB 7.7, and is expected to be approved soon in the U.S.

The other IGRA is an ELISPOT assay, the T-Spot.TB test, that is commercially available in Europe. Although technically more demanding than the QFT, this test is more sensitive as it is based on the detection of individual sensitized T-cells. Studies have shown better correlation between T-Spot.TB test positivity and TB exposure than for the TST.

Both the QFT and T-Spot.TB have greater sensitivity in persons with active TB than the TST. Data suggest that both tests might be used to monitor response to TB treatment, as interferon-gamma production may decrease following successful treatment.

TST in immunosuppressed patients

As noted above, false-negative TST reactions are more common among persons with clinical conditions associated with immunosuppression. This phenomenon has been most studied in persons with HIV infection. The association of anergy to PPD among persons with HIV infection was suggested by a number of studies that found PPD responsiveness decreased by 75 percent or more among HIV-positive persons compared to HIV-negative persons from similar groups or communities. Anergy appeared to be especially common in persons with < 100 CD4 cells. Because of the findings of apparent PPD anergy among HIV-infected persons at risk of TB, CDC recommended in 1991 that such persons be evaluated for anergy using a panel of DTH antigens in conjunction with TST. However, subsequent studies that found poor correlation between apparent anergy to PPD and other DTH antigens, and clinical trials suggested little benefit from isoniazid preventive therapy (IPT) for anergic, HIV-positive persons. Thus, CDC in 1997 reversed its earlier recommendation. While TST is still recommended in the initial evaluation of persons found to be HIV-seropositive and TST positive persons are recommended for IPT, a negative TST in a person with more advanced immunosuppression has little clinical significance.

IGRAs in immunosuppressed patients

Compared with studies in HIV-negative persons and persons at low risk of HIV infection, there are few published evaluations of IRGAs in HIV-infected persons. However, the available data suggest that these tests, and in particular the T-Spot.TB assay, are more sensitive than the TST in HIV-infected persons and other immunosuppressed persons (Table 4). In addition, the QFT test includes the mitogen, phytohaemagglutinin (PHT), as a positive control. Failure to response to PHT results in an indeterminate test and suggests the presence

Table 3. Conditions associated with false-negative PPD-tuberculin skin test

Infection Viral: HIV, measles, mumps, varicella (chickenpox) Bacterial: typhoid fever, brucellosis, typhus, leprosy, pertussis Fungal: South American blastomycosis Live viral vaccination: measles, mumps, varicella, rubella, yellow fever Metabolic derangements (chronic renal failure) Nutritional factors (severe protein depletion) Malignancies, especially leukemia and lymphoma Drugs (corticosteroids, TNF-alpha antagonists, others) Age (infants, elderly) Recent overwhelming TB Stress
--

Table 4. Comparison of TST and T-Spot. TB Among Immunosuppressed TB Contacts*

	T Spot TB +	T Spot TB-	T Spot TB indeterm.	Insufficient sample collected	Total	
TST +	21	3	0	0	24	17,4%
TST -	34	57	5	2	98	71,0%
No result	6	8	1	1	16	11,6%
Total	61	68	6	3	138	
	44,2%	49,3%	4,3%	2,2%		

*Piana, et al. Istituto Villa Marelli, Milan, in press.

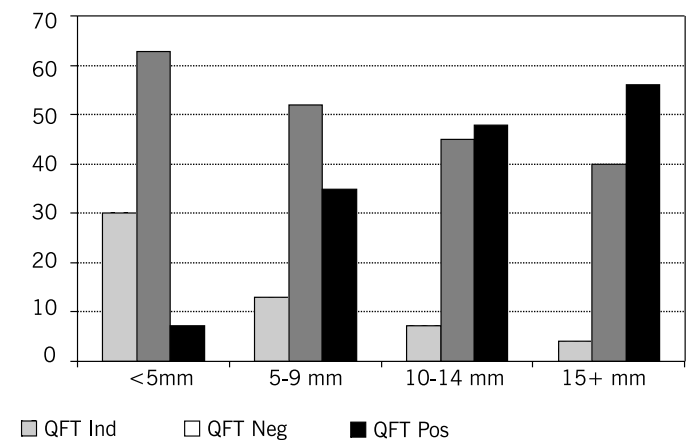


Figure 1. Routine Use of QFT in Hospital Patients; Distribution of QFT Results by TST (mm induration)*.

*Ferrara et al. AJRCCM 2005;172;631-35.

of DTH anergy. A study of the routine use of the QFT in hospitalized patients found a high rate of indeterminate QFT results among patients with conditions associated with immunosuppression (Figure 1).

Table 5. Detection of Antibodies to 81kDa and/or MTB51 During Subclinical TB*

Patient Category	Test Positive	Test Negative
HIV+/TB+/AFB+	16 (100)	0 (0)
HIV+/TB+/AFB-	5 (71)	2 (29)
HIV+/Subclinical TB	19 (90)	2 (10)
HIV-/TB+	33 (83)	7 (17)
HIV-/TB-	1 (5)	19 (95)

*Singh KK et al. *Clin Diag Lab Immunol* 2005;12:354-58.

Other diagnostic tests

Although widely studied in HIV-negative persons, serologic tests detecting antibody to a variety of mycobacterial antigens have not proven useful for the diagnosis of active TB. Moreover, the common finding of decreased sensitivity of these tests in persons with paucibacillary forms of TB, including AFB smear-positive pulmonary TB, suggests that they would be even less sensitive in persons with LTBI. Moreover, the performance of serologic tests among TB patients with HIV infection is poor, with sensitivities as low as 3 percent in a recent study. Thus, it may be surprising that some investigators have found that a significant number of HIV-infected patients with subclinical tuberculosis have an antibody response similar to that of patients with active TB (Table 5). More studies in this area are clearly indicated.

In the meantime, available data suggest that when available the T-Spot.TB assay may be preferable to the TST for the diagnosis of LTBI in immunosuppressed persons, including HIV-infected persons with CD4 cell counts < 100. More data are needed before the same recommendation can be made for the QFT test, although as CDC has suggested that the QFT test may be used for LTBI diagnosis in immunosuppressed persons while adding a note of caution that negative results do not rule out LTBI.

Tratamiento de la Infección Tuberculosa en pacientes VIH

Francesca Sánchez. *Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. E-mail: psanchez@imsb.bcn.es*

Ha sido bien establecido, ya desde el inicio de la epidemia, que las personas infectadas por el VIH soportan un riesgo elevado de desarrollar tuberculosis activa¹. Así mismo, es bien conocido que el tratamiento de la infección tuberculosa (TIT), largo tiempo denominado *terapia preventiva o quimioprofilaxis*, ayuda a evitar la progresión de tuberculosis latente a enfermedad activa en las poblaciones no infectadas por el VIH². Sin embargo, el alcance y la magnitud de la protección, si la hay, asociada al uso del tratamiento preventivo en aquellas personas infectadas por el VIH necesitaba ser cuantificado. Con este objetivo, Woldehanna y Volmink³ revisaron los ensayos clínicos disponibles hasta el año 2000 (actualizados a 2004) para determinar la efectividad del tratamiento preventivo

en la reducción del riesgo de desarrollar tuberculosis activa y en la mortalidad de las personas infectadas por el VIH. La estrategia de búsqueda fue a través del *Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR), MEDLINE, EMBASE, AIDSLINE, AIDSTRIALS y AIDSDRUGS. Los autores también realizaron una búsqueda sistemática de todos los artículos disponibles y se pusieron en contacto con autores e investigadores en este campo. De forma que seleccionaron para el análisis aquellos estudios realizados en personas infectadas por el VIH que habían sido incluidas en estudios aleatorizados de tratamiento preventivo frente a placebo, o en regímenes alternativos de prevención de la tuberculosis. Los participantes podían ser tuberculín positivos o negativos, pero no tener tuberculosis activa. Dos revisores independientes seleccionaron y valoraron la calidad de los datos. Se analizaron 11 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 8.130 participantes. El tratamiento preventivo con cualquier fármaco antituberculoso versus placebo se asoció con una menor incidencia de tuberculosis activa (RR 0,64; IC 95% 0,51 a 0,81). Este beneficio fue mayor en pacientes tuberculín positivos (RR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,57) que en tuberculín negativos (RR 0,83; IC 95% 0,58 a 1,18). La eficacia fue similar para todas las pautas de tratamiento (con independencia del tipo de fármaco, frecuencia o duración del tratamiento). Sin embargo, en comparación con isoniácida en monoterapia, las pautas cortas con varios fármacos se asociaron a un mayor número de interrupciones de tratamiento por efectos adversos. No hubo evidencia de que la terapia preventiva versus placebo redujera la mortalidad global por otras causas (RR 0,95; IC 95% 0,85 a 1,06), aunque se observó una tendencia favorable en las personas tuberculín-positivas (RR 0,80; IC 95% 0,63 a 1,02). La conclusión de los revisores fue que el tratamiento de la infección tuberculosa (TIT) reduce el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en pacientes VIH+ con prueba de tuberculina positiva. La elección de la pauta dependerá de factores como el coste, efectos adversos, el cumplimiento y las resistencias. Los datos disponibles, aunque limitados, sugieren que el efecto protector inicial frente a la tuberculosis podría disminuir a corto o medio plazo; por lo que los autores recomiendan la realización de más estudios para evaluar mejor estos aspectos. Estos estudios deberían incluir seguimientos más largos y analizar la influencia del nivel de inmunosupresión.

Desde la revisión Cochrane, no se han publicado nuevos estudios aleatorizados, si bien hay datos disponibles de los estudios ya finalizados⁴ o que se hallaban en curso⁵ que muestran, en población VIH+, que los llamados tratamientos cortos para la infección tuberculosa, basados en el uso de rifampicina asociada a pirazinamida durante 2 meses, han mostrado un mejor cumplimiento que los basados en el uso prolongado de isoniácida⁶⁻⁸, de forma que, a pesar de la alarma que ha generado la inesperada e inexplicablemente elevada hepatotoxicidad de esta pauta en personas no infectadas por el VIH⁹, puede ser un arma útil en personas que, por problemas de resistencias y/o cumplimiento, no sean candidatas a recibir isoniácida, siempre que se seleccionen bien, puedan ser controlados con regularidad y una vez descartados factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad como abuso de alcohol y hepatopatía crónica activa^{10,11}.

En el año 2002, el TBTC, consorcio para el desarrollo de ensayos clínicos en tuberculosis patrocinado por la División de Eliminación de

Tuberculosis de los CDC, inició un nuevo ensayo clínico aleatorizado de tratamiento corto de la infección tuberculosa que incluye contactos de casos con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente, convertidores recientes de la prueba de tuberculina y pacientes co-infectados por el VIH. El estudio compara la eficacia y tolerabilidad de 3 meses de rifapentina/isoniacida administrada una vez por semana frente al tratamiento estándar de 9 meses con isoniacida. El objetivo del estudio es incluir 8.000 personas para lo cual cuenta con centros en EE.UU, Canadá, Brasil, África y España. Las cifras correspondientes a los pacientes ya incluidos y que se presentan en este taller han sido comunicadas en la última reunión semestral del TBTC celebrada en Atlanta el pasado 3 de noviembre. La Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona cuenta con 6 centros en la ciudad que colaboran en este proyecto, cinco de ellos desde febrero de 2004 y la más reciente incorporación, el Centre de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Drassanes, que ha empezado a incluir pacientes durante el pasado mes de agosto. A diferencia de lo que se pensó en un principio, cuando se asumió que una cifra cercana a la mitad de las personas incluidas en el estudio estarían infectadas por el VIH, la tasa de coinfección observada es sensiblemente inferior a la esperada, de forma que, al menos en nuestro medio, de los 100 pacientes VIH+ calculados para cada año, se han incluido 30 en 18 meses. Este hecho, que se ha reproducido en el resto de los centros participantes a nivel mundial, ha supuesto una disminución importante de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis y ha conducido a solicitar a los Comités Éticos la inclusión de niños en el estudio para intentar obtener el mejor rendimiento posible en los resultados de las ramas que se comparan.

En futuros talleres trataremos de ir completando y poniendo al día toda la información disponible acerca de éste u otros ensayos clínicos de tratamiento de la infección tuberculosa con regímenes alternativos a isoniacida.

Bibliografía

- Cohn DL. Treatment of latent tuberculosis infection: renewed opportunity for tuberculosis control. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):120-4.
- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000171.
- Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, Chaisson RE, O'Brien RJ, Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS; Adult AIDS Clinical Trials Group; Centers for Disease Control and Prevention. Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different than in HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis* 2004;39:561-5.
- Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, 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.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, Valdespino JL, Coberly J, Schechter M, Klukowicz AJ, Barry MA, O'Brien RJ. 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.
- Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, De Cock KM, Hayes RJ, Churchyard GJ. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293:2719-25.
- Hiransuthikul N, Nelson KE, Hiransuthikul P, Vorayingyong A, Paewplot R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:270-5.
- Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
- Sánchez F, Balagué M, Hernández P, López-Colomé JL, García de Olalla P, García Vidal J, Guerrero R. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in injecting drug users co-infected by HIV. *Enf Emerg* 2002;4:62-5.
- Tratamiento de la Infección Tuberculosa latente en usuarios de drogas por vía parenteral coinfectados por el VIH. FIPSE/2000. Datos pendientes de publicación.