Tuberculosis en el paciente VIH+: revisión de la clínica, diagnóstico y tratamiento en la era Haart

L Carazo, L Molinos, C Diego, M Alonso,
F López, V Faiña, B Miranda, J Martínez

Servicio de Neumología. Hospital Central de Asturias

RESUMEN

El VIH ha sido uno de los factores más importantes para el resurgimiento de la tuberculosis en todo el mundo en los años 80 y 90.

La progresiva afectación del sistema inmunitario provocado por el VIH aumenta varias veces el riesgo de desarrollar una tuberculosis en coinfectados. Además el VIH altera la patogénesis de la tuberculosis cursando con formas extrapulmonares y patrones radiológicos atípicos que plantean presentaciones clínicas diferentes de las habituales (sobre todo en los casos de inmunodepresión severa).

A partir de 1997 con la introducción de los nuevos antirretrovirales y la generalización de la triple terapia se ha modificado la historia natural de la enfermedad con un importante descenso de la mortalidad y de las infecciones oportunistas.

El tratamiento y control de los pacientes VIH+ que presentan una tuberculosis es complejo debido a las interacciones medicamentosas entre las rifamicinas y algunos antirretrovirales.

En este artículo vamos a revisar los últimos datos sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente y la enfermedad tuberculosa en el VIH y cuales son las pautas recomendadas dependiendo de los distintos tratamientos antirretrovirales que nos podemos encontrar en la práctica clínica.

Palabras clave: Tuberculosis, SIDA, Rifabutina, Ritonavir.

TUBERCULOSIS IN HIV+ PATIENTS: CLINICAL, DIAGNOSTIC AND TREATMENT REVISION IN THE HAART ERA

ABSTRACT

HIV infection has been one of the main factors behind the world-wide revival of tuberculosis in the 80s and 90s.

The progressive effect on the immune system caused by HIV infection considerably increases the risk of co infected patients developing tuberculosis. HIV also changes the pathogenesis of the tuberculosis, giving rise to extrapulmonary forms and atypical radiological patterns, which present different clinical signs from the usual ones (mainly in severe cases of immunodepression).

Since 1997 the natural history of the illness has been modified, with a notable decrease of mortality and opportunistic infection thanks to the introduction of new antiretrovirals and the increase in the use of triple therapy.

Treatment and control of HIV+ patients with tuberculosis is complex due to the drug interactions between rifampicins and some antiretrovirals.

In this article we review the most recent data about treatment of latent tuberculosa infection and tuberculosa illness in HIV+ patients, and the recommended norms according to the different antiretroviral treatments to be found in clinical practice.

Key words: Tuberculosis, AIDS, Rifabutin, Ritonavir.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la enfermedad más antigua que ha conocido el hombre. Le ha acompañado desde su prehistoria y dada su capacidad de adaptación a medios adversos continúa siendo la enfermedad infecciosa humana más importante y la que ocasiona mayor número de enfermos y de muertes en el mundo.

La mejora de las condiciones socio-económicas fue el factor desencadenante del inicio de la regresión de los casos de TB mucho antes de conocerse el agente etiológico y de la utilización de fármacos efectivos. Dicho declive espontáneo se ve acelerado por el tratamiento farmacológico y por la aplicación de programas de control, lo cual plantea para el futuro una posible erradicación. En los últimos años el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado estas expectativas¹⁻². La inmunodepresión que padecen estos enfermos favorece la aparición de infecciones oportunistas, ocupando las micobacterias un lugar muy relevante³.

EPIDEMIOLOGÍA

Según estimaciones de la OMS (año 2000), unas 5,6 millones de personas estarían coinfectadas por VIH y *Mycobacterium tuberculosis* (MT). La infección por VIH constituye el factor de riesgo más importante para que un infectado con el bacilo de Koch pueda progresar a enfermedad⁴.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha aparecido en un momento en el que aún existe una alta proporción de infectados por el bacilo de Koch, sobre todo en países subdesarrollados, en los que la mayor prevalencia se sitúa en los individuos jóvenes, que son los más proclives a infectarse por el VIH. El patrón epidemiológico de ambas infecciones presenta coincidencias entre las que destacan los drogadictos intravenosos, internos en prisiones y poblaciones marginales en general.

En EEUU la epidemia causada por el VIH se identificó como factor causal del aumento de los casos de TB que se observó entre los años 1985-92, además de otros factores entre los que cabe destacar el aumento de la inmigración procedente de países donde la TB es endémica⁵.

El diagnóstico de SIDA requiere la presencia de al menos una enfermedad indicativa en un paciente infectado por VIH. En la mayoría de países desarrollados la enfermedad indicativa más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis*, mientras que en nuestro país es la TB. En España en el año 1994 se alcan-

zó la cota más alta de incidencia de SIDA. El 42% debutaron con TB. Con la generalización de la terapia antirretroviral desde el año 1997 se ha ido registrando un descenso en la incidencia de SIDA, lo que por sí sólo también redujo la incidencia de TB. De igual forma el porcentaje de casos de SIDA que debutan con TB también ha disminuido hasta un 32% en el año 2000, debido al mayor control en VIH+ con respecto a medidas de profilaxis y de tratamiento. Desde el punto de vista epidemiológico en los casos de SIDA diagnosticados en España la TB es más frecuente en varones y en menores de 30 años. La categoría de transmisión del VIH con mayor frecuencia de TB son los usuarios de drogas por vía parenteral. También la estancia en prisión se asocia a mayor frecuencia de TB.

De todo esto se deduce la importancia del SIDA sobre la incidencia de TB a mediados de los noventa y el descenso a partir de la generalización del tratamiento antirretroviral (TAR). A pesar de todo la TB sigue siendo una enfermedad frecuente en el SIDA⁶.

COPATOGENICIDAD

Tanto el MT como el VIH son organismos intracelulares y establecen interacciones entre sí. El VIH aumenta el riesgo de padecer TB activa y por otra parte la respuesta inmune del huésped frente al MT provoca un estímulo sobre la replicación viral acelerando el curso natural de la infección VIH⁷. Este virus infecta y destruye a los linfocitos CD4, con lo cual el reconocimiento que el sistema inmunitario debe realizar de los antígenos tuberculosos presentados por los macrófagos, no se va a producir con normalidad. El VIH también infecta a los macrófagos disminuyendo su capacidad bactericida. Todo esto produce un aumento considerable en la probabilidad de progresión desde infección por bacilo de Koch a TB activa en los VIH+⁸. Aproximadamente un 10% de los infectados en población general desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida. En el caso de los coinfectados (VIH y TB) se estima que el 50-60% desarrollarán TB activa en el futuro.

La TB en un VIH+ implica un peor pronóstico en cuanto a supervivencia, sobre todo en casos de inmunodepresión grave, siendo la causa más frecuente de las muertes la propia TB en fases iniciales y posteriormente la progresión del VIH y las infecciones oportunistas. El tratamiento correcto de la TB reduce los niveles de carga viral demostrando la repercusión de la TB en la progresión del VIH⁹.

PATRONES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

Los pacientes VIH+ a los que se les diagnostica una TB, tienen una incidencia mayor de presentaciones clínicas y radiológicas atípicas; de hecho, cuanto más avanzado sea el grado de inmunosupresión, mayor es la incidencia de afectación extrapulmonar.

Los síntomas de la TB en los VIH+ son similares, en principio, a los de cualquier otro paciente, tanto los síntomas de afectación pulmonar (tos, expectoración hemoptoica, etc.) como los constitucionales (fiebre, pérdida de peso, debilidad, anorexia, sudoración nocturna, etc). Cuanto mayor sea el nivel de inmunodepresión habrá más predominio de cuadros inespecíficos y de sintomatología general (fiebre sin foco claro, astenia, pérdida de peso y adenopatías periféricas entre otros).

Los lugares más comunes de afectación extrapulmonar son la sangre y los nódulos linfáticos extratorácicos¹⁰.

Dado el notable incremento de las formas diseminadas de TB en el SIDA han adquirido importancia las técnicas de hemocultivo para micobacterias.

Los nódulos linfáticos extratorácicos aparecen en un 20% de los enfermos coinfectados, con predominio de la región cervical. La tuberculosis pleural también es más frecuente entre pacientes con SIDA¹¹. Las formas meníngeas aparecen en un 5-10% de coinfectados y son similares clínicamente a la población general, excepto en la mayor frecuencia de tuberculosas cerebrales en los VIH+¹².

En enfermos con CD4>200 las formas clínico-radiológicas de presentación de la TB es similar a la población general.

En pacientes con CD4<200 el patrón habitual de presentación es el de un síndrome febril sin foco aparente con probable presencia de adenopatías mediastínicas en las pruebas de imagen. En estos pacientes la Rx tórax puede presentar un patrón miliar o infiltrados intersticiales bilaterales. Ante la aparición de cavitaciones hay que plantearse la presencia de otros patógenos como nocardias, rhodococcus o pneumocystis¹³.

En cuanto a los patrones radiológicos, éstos son similares a los pacientes inmunocompetentes cuando la inmunidad está conservada. Lo más normal es que si el enfermo había sido infectado en el pasado, ocurra una reactivación endógena con lesiones típicas de TB posprimaria. Si la inmunosupresión es severa cualquier exposición nueva o reactivación no encontrará oposición y aparecerán lesiones compatibles con TB primaria, afectación linfática y diseminación hematogena por lo que será frecuente en esos casos la

presencia de radiografías normales. En algunos estudios realizados en pacientes con SIDA y TB con recuento CD4>200 se demostró un predominio de manifestación radiológica compatible con TB pulmonar postprimaria (55%). Por el contrario cuando el recuento era inferior a 200 el porcentaje de radiografías normales (21%) era similar a las formas postprimarias (23%) y también aumentaban las adenopatías intratorácicas, que deben entrar en diagnóstico diferencial con los linfomas y el sarcoma de Kaposi en un paciente con SIDA¹⁴.

DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico, hay una serie de pruebas no invasivas que deberían ser realizadas en todos los pacientes VIH+ en los que se sospeche una TB, además de la radiografía de tórax (Mantoux y cultivos de sangre, esputo y orina). La interpretación de la tuberculina puede ser problemática en estos pacientes. Su valoración depende del estado inmunológico del enfermo. En un estudio se evaluó la tuberculina de pacientes con SIDA y TB activa. En los que tenían CD4>300, 10 de 11 tenían una induración >5mm, en cambio cuando los CD4<100, de 13 evaluados, todos eran negativos¹³.

Todos los pacientes VIH+ con prueba de tuberculina positiva, si se excluye enfermedad activa, deben recibir quimioprofilaxis. En el caso de presentar prueba de tuberculina negativa, sobre todo si los CD4<300, varios estudios demuestran la necesidad de profilaxis si hay alto riesgo de contagio o se vive en zonas de alta prevalencia de infección tuberculosa.

El diagnóstico de confirmación al igual que en VIH- se basa en la visualización y el aislamiento del BK.

Deben ser recogidos 3 esputos en días diferentes en todos los SIDA con sospecha de TB.

La inducción del esputo sólo debe realizarse cuando el enfermo no expectore. Las muestras respiratorias obtenidas a través de esputo espontáneo o inducido, broncoscopia o secreciones gástricas son diagnósticas en un elevado porcentaje, incluso en pacientes sin clara afectación pulmonar. El análisis de los esputos no ofrece diferencias en cuanto a su positividad entre VIH+ y seronegativos¹⁶. Tampoco hay variaciones en cuanto al recuento de CD4, aunque en un estudio los pacientes con enfermedad diseminada y CD4<200 presentaban mayor índice de positividad¹³.

En enfermos con fiebre de origen desconocido afectos de SIDA es frecuente la aparición de formas diseminadas de TB, por lo que es recomendable la

realización de cultivos de sangre y orina para micobacterias. En algunos estudios se alcanzan porcentajes de positividad en sangre del 30%, cuando los CD4<100 se llega hasta el 50%.

El cultivo de micobacterias en orina es raro en ausencia de enfermedad extrapulmonar, pero es frecuente en casos de enfermedad diseminada. En un estudio realizado sobre 79 pacientes VIH+ con TB extrapulmonar, en el 77% crecían micobacterias en la orina, por lo que se recomienda enviar la primera orina de la mañana en tres días consecutivos para cultivo¹⁷.

A veces es necesario la recogida de aspirado medular para completar la batería de pruebas en el estudio del síndrome febril, siendo importante la realización de cultivo de BK.

El cultivo de las heces es poco útil para el diagnóstico de TB, y además cuando aparece suele ser debido a secreciones respiratorias deglutidas. No obstante es útil en el diagnóstico de infección por *Mycobacterium avium complex*.

Las adenopatías periféricas palpables pueden ser abordadas por punción con aguja fina y recogida de muestras para tinción y cultivo.

Las formas meníngeas en los VIH+ con TB activa se presentan en torno al 5-10%. Es necesario el cultivo del líquido cefalorraquídeo para micobacterias.

El manejo ha mejorado con las nuevas pruebas de diagnóstico rápido. La utilización de sondas genéticas dirigidas a detectar el ADN o el ARN de las micobacterias son cada vez más precisas y accesibles y ofrecen la posibilidad de dar un resultado positivo en una muestra de esputo o de lavado broncoalveolar en 24 horas. Estas técnicas no reemplazan a las convencionales y sólo se recomiendan cuando su resultado influya en el inicio de tratamiento o en la decisión de realizar más estudios. Han sido aprobadas por la FDA para uso sólo en muestras respiratorias, mostrando una sensibilidad y una especificidad mayor del 95%¹⁸. En pacientes VIH+ con síntomas pulmonares e infiltrados intersticiales difusos con baciloscopia negativa estas técnicas son muy útiles puesto que en caso de positividad se podría iniciar tratamiento empírico, mientras que en caso de negatividad sería necesario realizar técnicas invasivas para establecer el diagnóstico¹⁹.

Las técnicas de detección genómica por reacción en cadena de la polimerasa en diversos fluidos (sangre, orina o esputo) son rápidas y muy sensibles para la detección de micobacterias, incluso cuando su carga bacilar es tan pequeña que no es identificada por las técnicas convencionales. Se pueden evidenciar micobacterias en la circulación aún en ausencia de signos clínicos de diseminación. La utilidad de la PCR para

la identificación de micobacterias en orina fue evaluada en un estudio de pacientes VIH+ con TB pulmonar activa, objetivándose 100% de positividad²⁰.

Las técnicas invasivas como la broncoscopia debe reservarse ante la falta de resultados, la necesidad urgente de diagnóstico y la imposibilidad de esperar a los cultivos de los esputos.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

El tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) es una de las estrategias más importantes para el control de la tuberculosis. La infección por VIH es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad después de la infección. Las tasas de TB para coinfectados está en torno a 8 casos por 100 personas-año²¹. En cuanto al diagnóstico de ITL la única guía es la prueba de la tuberculina, que en estos pacientes presenta dificultades dado el elevado porcentaje de personas anérgicas.

Cualquier VIH+ que presente una reacción positiva a la tuberculina y que no tenga contraindicaciones para el tratamiento debe recibir quimioprofilaxis puesto que existe suficiente evidencia científica que demuestra que los beneficios superan a los posibles riesgos. La duda se plantea entre los VIH+ tuberculina- que han tenido contactos con enfermos de TB y los anérgicos. No existen recomendaciones universales al respecto, por lo que es necesario individualizar los casos. Los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomiendan administrar profilaxis a cualquier VIH+ con un contacto reciente con un enfermo tuberculoso, sin importar la edad, el resultado del Mantoux o la toma previa de quimioprofilaxis. Parece lógico plantear profilaxis primaria a anérgicos con alto riesgo de estar infectados (estancia en centros penitenciarios o vivir en zonas de elevada prevalencia de infección por TB), mientras dure el riesgo²².

Los avances terapéuticos en el tratamiento antirretroviral han permitido la retirada de profilaxis para muchas infecciones oportunistas, pero hasta el momento actual nadie ha cuestionado la profilaxis tuberculosa en estos pacientes.

Hasta el año 1998 se recomendaba la utilización de isoniazida durante un año en todos los coinfectados²³.

Los estudios realizados en población general se extrapolan para establecer las recomendaciones en los VIH+. Los estudios más importantes realizados en VIH+ ofrecían una protección del 70-75% con la pauta de 6 meses de isoniazida (INH). En otro estu-

dio con la pauta de 12 meses la protección era del 83%²⁴. Se plantea que la reducción de la población latente puede ser insuficiente con la pauta de 6 meses, por lo que las recomendaciones actuales son de 9 meses. Puede darse la isoniazida diariamente (5 mg/kg/día, máximo 300 mg/día) o de forma intermitente (15 mg/kg/día 2 veces/semana, máximo 900 mg) siempre de forma supervisada²⁵.

Uno de los más importantes problemas es la falta de adherencia al tratamiento causado sobre todo por la duración del mismo, la ausencia de síntomas y la potencial toxicidad de la isoniazida. Todo esto ha hecho necesario la búsqueda de alternativas con regímenes más cortos para mejorar el cumplimiento. Se ha demostrado la efectividad de rifampicina (RIF) (10 mg/kg/día, máximo 600 mg/día) y pirazinamida (PZA) (15-20 mg/kg/día, máximo 2 gr/día) durante 2 meses frente a isoniazida durante 12 meses en pacientes coinfectados, evidenciándose una prevención de TB activa y de efectos secundarios similar con mejor cumplimiento en el primer grupo, por lo que se puede recomendar su uso en coinfectados²⁶. Por el momento faltan estudios para ampliar la recomendación a la población general.

Esta pauta también puede ser dada en 2 días por semana y de forma supervisada:

Pirazinamida (50 mg/kg/día, máximo 4 gr) sin ser necesario modificar las dosis de rifampicina. El mayor problema de esta pauta son las interacciones entre la

rifampicina y muchos antirretrovirales. De los IP (inhibidores de proteasa) sólo se puede usar ritonavir o combinaciones de éste con saquinavir. De los ITINN (Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos) sólo puede emplearse efavirenz, teniendo que aumentar su dosis diaria a 800 mg. Además muchos pacientes reciben terapia sustitutiva con metadona por su ADVP. La rifampicina desciende sus niveles con riesgo de síndrome de abstinencia. La rifampicina puede ser sustituida por rifabutina (RFB) (5 mg/kg/día, máximo 300 mg/día). Cuando se asocia a IP (indinavir, nelfinavir o amprenavir) se debe dar 150 mg/día de rifabutina (la mitad de la dosis habitual). Con ritonavir debe pautarse 150 mg 2-3 veces/semana. Cuando se asocia con efavirenz (ITINN) la dosis de rifabutina debe subir a 450-600 mg/día²⁵.

Las series que evalúan estas asociaciones del HAART (Terapia antirretroviral de alta actividad) con las pautas cortas tienen pocos pacientes y requieren un elevado número de pastillas, por lo que es necesario individualizar. En un VIH+ sin tratamiento HAART y con problemas de cumplimiento sería más aconsejable optar por una pauta corta, mientras que en un enfermo con HAART con IP y buen cumplimiento sería más coherente 9 meses de isoniazida.

Las recomendaciones publicadas por la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention en el 2000 se resumen en la tabla I.

Drogas	Intervalo y duración	Comentarios	VIH-	VIH+
Isoniazida	Diaria, 9 meses	En VIH+ se puede combinar con todos los antirretrovirales	A(II)	A(II)
Isoniazida	Dos veces/semana, 9 meses	TDO*	B (II)	B (II)
Isoniazida	Diaria, 6 meses	No indicada en VIH+, portadores de lesiones fibróticas residuales ni en niños	B (I)	C (I)
Isoniazida	Dos veces/semana, 6 meses	TDO	B (II)	C (II)
Rifampicina y pirazinamida	Diaria, 2 meses	En VIH+ que toman IP o ITINN no se debería dar rifampicina. Se puede sustituir por rifabutina	B (II)	A (I)
Rifampicina y pirazinamida	Dos veces/semana, 2-3 meses	TDO	C (II)	C (I)
Rifampicina	Diaria, 4 meses	Contactos de pacientes resistentes a la isoniazida o en los que no toleran la pirazinamida	B (II)	B (III)

* = Tratamiento directamente observado.

A = Preferible. B = Alternativa aceptable. C = Usar sólo cuando A y B no son posibles.

I = Evidencia disponible de ensayos clínicos randomizados. II = Evidencia de ensayos clínicos no randomizados. III = Opiniones de expertos.

Tabla I. Regímenes recomendados para tratamiento de infección tuberculosa latente (ITL).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Tanto la ATS como los CDC recomiendan en los VIH- afectados de TB activa los regímenes de 6 meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina, asociando pirazinamida los 2 primeros meses. En el caso de que los índices de resistencia a la isoniazida en la comunidad superen el 4%, haya exposición conocida a un caso de TB resistente a isoniazida o historia de tratamiento antituberculoso previo se aconseja asociar etambutol (EMB) o estreptomina los 2 primeros meses o hasta disponer del antibiograma^{21, 27}.

En el caso de los VIH+ este régimen es similar en cuanto a esterilización del esputo e índices de fracaso terapéutico. No obstante hay estudios que muestran un aumento de las recaídas mayor en los que reciben 6 meses de tratamiento en comparación con los de 9-12 meses²⁸. Por ello algunos autores recomiendan las pautas largas en VIH+. Los CDC recomiendan una duración mínima de 6 meses (INH+RIF+PZA+/-EMB 2 meses e INH+RIF durante 4 meses), pero si la respuesta clínica o bacteriológica es lenta o hay sospecha de pobre adherencia al tratamiento debería prolongarse INH+RIF a 7 meses, o hasta 4 meses después de la negativización de los cultivos. En estos casos se debería realizar el tratamiento de forma supervisada^{21-22, 27}. En el caso de afectación miliar, ósea o meníngea se recomiendan 12 meses^{21, 29}.

Los nuevos tratamientos antirretrovirales han mejorado de forma espectacular el pronóstico de los VIH+, disminuyendo tanto la mortalidad como las infecciones oportunistas³¹⁻³², pero también se ha complicado el manejo de la tuberculosis. Las rifamicinas (rifampicina y rifabutina) se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo p-450 y lo estimulan, lo cual acelera el metabolismo y disminuye la concentración de IP y de los ITINN a niveles subterapéuticos (2 de los 3 grupos de antirretrovirales disponibles), lo que se relaciona con inadecuada supresión viral y aparición de resistencias. A su vez estos fármacos retardan el metabolismo de la rifampicina pudiendo elevarse sus niveles y aumentar su toxicidad. Por todo ello no se recomienda el uso concomitante de estas drogas con rifampicina. La otra clase de antirretrovirales comercializados los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no son metabolizados por el citocromo P-450 por lo que no se contraindica su uso concomitante y no requiere ajuste de dosis³³.

El uso de regímenes basados en la rifampicina en VIH+ se recomiendan en pacientes que no sean can-

didatos a tratamiento antirretroviral, o que están siendo tratados sólo con ITIAN. En algunas situaciones la asociación con IP o ITINN se puede contemplar como vamos a ver.

En la TB se considera prioritario el uso de rifamicinas, las pautas sin ella tienen más recaídas y además prolongan el tratamiento, con lo que disminuye el cumplimiento. La rifabutina puede ser tan útil como la rifampicina aunque existe menor experiencia clínica y dado que es un inductor menos potente del citocromo se sugirió como la mejor alternativa en sustitución de la rifampicina para el tratamiento de la TB activa en pacientes que recibían IP o ITINN²². (INH+PZA+RFB+/-EMB 2 meses e INH+RFB 4-7 meses).

En las últimas recomendaciones del año 2000 se contempla la posibilidad de utilizar la rifampicina en 3 situaciones: 1) tratamiento antirretroviral que incluya efavirenz como ITINN además de 2 ITIAN; 2) ritonavir como IP más 2 ITIAN; 3) la combinación de 2 IP (ritonavir y saquinavir)³⁰.

La rifapentina, una rifamicina aprobada por la FDA en 1998, no se recomienda para uso en VIH por su alto índice de recaídas y de resistencia a rifamicinas³⁵.

Las recomendaciones actuales para la administración de tratamiento antirretroviral junto con tratamiento antituberculoso que incluya rifampicina o rifabutina se muestra en la tabla II. Para obtener información más detallada, se remite al lector a las referencias bibliográficas^{30, 33-34}.

Estas recomendaciones se basan en pocos casos descritos y no hay consenso unánime sobre su uso y sobre las dosis necesarias para conseguir niveles séricos adecuados de los fármacos, por lo que habrá que esperar a los estudios que están actualmente en curso.

Creemos interesante citar dos de ellos que se están desarrollando en nuestro país, concretamente en Barcelona: 1) interacciones farmacocinéticas entre rifampicina y nevirapina en pacientes con infección VIH y tuberculosis, y 2) estudio multicéntrico de una dosis al día de saquinavir, ritonavir, didanosina y lamivudina en pacientes con infección VIH y tuberculosis en tratamiento con rifampicina, del que se están obteniendo buenos resultados.

Se pueden plantear varias alternativas ante un paciente VIH+ con TB activa:

- No usar tratamiento antiVIH mientras se administre terapia antituberculosa. No se recomienda esta opción puesto que más del 50% de las TB se presentan con CD4<200, además de que la propia TB se ha demostrado que es un riesgo de progresión de la infección VIH, lo cual indica la necesidad de tratamiento. En los casos en los que ya están a tra-

Antirretroviral	Uso en combinación con rifabutina*	Uso en combinación con rifampicina	Comentarios
Saquinavir (cápsulas blandas)	Sí	Posible, si se incluye ritonavir	
(cápsulas duras)	No	Posible, si se incluye ritonavir	Los niveles de saquinavir (caps. duras) se reducen un 45% con RFB.
Ritonavir	Sí	Sí	La dosis de RFB debe reducirse a 150 mg/2-3 días a la semana. La dosis de ritonavir debe disminuir de 600 mg/12 horas a 400 en combinación con RIF y saquinavir.
Indinavir	Sí	No	Se recomienda subir la dosis de indinavir de 800 mg/8 h. a 1.000 en combinación con RFB.
Nelfinavir	Sí	No	
Amprenavir	Sí	No	
Nevirapina	Sí	Posible	La dosis de nevirapina debe aumentarse de 200 mg/día a 300 junto con RIF
Delavirdina	No	No	Los niveles de delavirdina se reducen un 75% junto con RFB.
Efavirenz	Sí	Sí	Se recomienda aumentar la dosis de RFB a 450 ó 600 mg/día. La dosis de efavirenz debe aumentar de 600 mg/día a 800 en combinación con RIF.

* = La dosis de RFB debe reducirse de 300 mg/día a 150 cuando se combina con indinavir, nelfinavir, amprenavir o saquinavir (caps. blandas). Posible = El uso de esta combinación se considera posible a pesar de los datos limitados.

Tabla II. Recomendaciones para la administración de antirretrovirales con regímenes antituberculosstáticos que incluyan rifampicina o rifabutina.

tamiento antiVIH la suspensión del mismo puede asociarse a progresión.

- No usar IP. Son la base del HAART (terapia antirretroviral de alta actividad). Las combinaciones que incluyen IP son las más potentes sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. Las pautas con 2 ITIAN son menos eficaces que el HAART.
- No usar rifamicinas. Las pautas sin rifamicinas son menos eficaces.
- Sustituir rifabutina por rifampicina. Se ha comprobado su eficacia aunque existe menos experiencia en su uso. Permite su combinación con casi todos los IP.

PAUTAS (ver tabla III)

Tratamiento de la TB en paciente que no recibe TAR y se considera candidato a iniciarlo^{21-22, 27, 30}:

— De elección:

Si se considera candidato a HAART con IP o ITINN, se debe iniciar dicho tratamiento junto con INH+PZA+RFB+/EMB 2 meses seguido de INH+

RFB 4-7 meses más (Rifabutina 150 mg/día). (Se recomienda evitar la delavirdina y el ritonavir).

— Alternativas:

Iniciar tratamiento con pauta estándar: INH+RIF+PZA+/-EMB 2 meses. Posteriormente sustituir la rifampicina por rifabutina (150 mg/día): INH+RFB 4-7 meses. Se difiere el tratamiento con HAART los 2 primeros meses.

Tratamiento estándar con INH+RIF+PZA+/-EMB en combinación con 2 ITIAN + ritonavir (sólo o asociado a saquinavir) o nevirapina o efavirenz ajustando las dosis y controlando los niveles en sangre.

Posponer HAART hasta completar tratamiento para la TB o usar 2 ITIAN como TAR está desaconsejado en la actualidad, lo mismo que el uso de pautas sin rifamicinas.

Tratamiento de la TB en pacientes que ya reciben TAR:

— Sin IP ni ITINN y sin datos de progresión virológica o inmunológica se recomienda mantener el TAR e iniciar tratamiento estándar de TB (INH+RIF+PZA+/-EMB 2 meses + INH+RIF 4-7 meses).

Duración total (meses)	Fase inicial		Fase continuación		Tratamiento VIH	
	Drogas y duración		Drogas y duración		(Consideraciones)	Comentarios
6*	INH RFB PZA EMB**	Diario durante 2 meses	INH RFB	Diario o 2 veces/semana por 4 meses	Con la toma de RFB está contraindicada la delavirdina y el saquinavir (caps. duras). Vigilancia de la posible toxicidad de la RFB (artralgias, uveítis, leucopenia) si se toma junto a IP o ITINN. Control de los niveles de carga viral ante la posible disminución de la actividad de los antirretrovirales. No existen contraindicaciones con los ITIAN.	Si el paciente está tomando nelfinavir, indinavir, amprenavir o ritonavir, la dosis diaria de RFB debe disminuir de 300 a 150 mg/día, y a 150 mg/2 veces/semana cuando se usa ritonavir. Si está tomando efavirenz, la dosis de RFB debe subir a 450-600 mg/día.
	INH RFB PZA EMB**	Diario durante 2 semanas y luego 2 veces/sem. por 6 semanas	INH RFB	2 veces/semana por 4 meses		
9*	INH SM PZA EMB**	Diario durante 2 meses	INH SM PZA	2-3 veces/semana por 7 meses	Se puede usar de forma concomitante con cualquier régimen antirretroviral.	SM está contraindicada en el embarazo. Si la SM no puede ser usada durante los 9 meses, se debería añadir EMB a la fase de continuación y el tratamiento se prolongaría a 12 meses.
	INH SM PZA EMB**	Diario durante 2 semanas y luego 2 veces/sem. por 6 sem.	INH SM PZA	2-3 veces/semana por 7 meses		
6*	INH RIF PZA EMB**	Diario durante 2 meses	INH RIF	Diario o 2-3 veces/semana por 4 meses	RIF se puede usar para el tratamiento de TBC activa en pacientes cuyo régimen antirretroviral incluye: efavirenz y 2 ITIAN; ritonavir y 2 ITIAN; la combinación de 2 IP: ritonavir y saquinavir. ITIAN se puede dar junto a RIF.	Se recomienda un período de 2 semanas entre la última dosis de RIF y la primera de IP o ITINN
	INH RIF PZA EMB**	Diario por 2 semanas y luego 2-3 veces/sem. 6 semanas	INH RIF	Diario o 2-3 veces/semana por 4 meses		

INH = isoniazida. RIF = rifampicina. PZA = pirazinamida. EMB = etambutol. RFB = rifabutin. SM = estreptomicina. IP = inhibidores de proteasa. ITIAN = inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos. ITINN = inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.

* = El tratamiento debe ser prolongado en pacientes con poca mejoría clínica y con retraso en la negativización de los cultivos al finalizar la fase de inducción.

** = El EMB sólo se indicaría si los índices de resistencia a INH en la comunidad > 4% o si hay alta sospecha de cepas resistentes (fracaso de tratamientos previos o contacto con enfermo con TB resistente a algún fármaco, etc.).

Tabla III. Pautas para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes VIH+.

— Con IP o ITINN o datos de progresión virológica o inmunológica se considera de elección: INH+PZA+RFB+/-EMB 2 meses e INH+RFB 7 meses más (Rifabutin 150 mg/día). Asociando HAART con 2 ITIAN + 1 IP (indinavir, nelfinavir o amprenavir) o 1 ITINN (nevirapina o efavirenz).

Como alternativas: tratamiento estándar en combinación con 2 ITIAN + ritonavir (sólo o asociado a saquinavir). Se desaconsejan también las pautas sin rifamicinas. En caso de que sea imprescindible los CDC recomiendan: INH+PZA+estreptomina 9 meses con EMB los 2 primeros meses²². (Las dosis de los fármacos son las habituales que ya fueron descritas en el apartado anterior).

El manejo de estos pacientes debe ser seguido por clínicos con experiencia en ambas enfermedades y en el manejo de estas drogas.

El seguimiento debe incluir una revisión clínica mensual, cultivos de esputo mensuales, Rx tórax al 3º mes y al finalizar, y analítica al inicio, a los 3 meses y al finalizar.

La valoración de la respuesta en la TB pulmonar se basa en la clínica y en los análisis de esputos.

La fiebre suele desaparecer durante el primer mes y en la Rx tórax no suele haber cambios en los primeros 3 meses. Puede ocurrir en pacientes en los que se ha iniciado también tratamiento antirretroviral, una "reacción paradójica" con empeoramiento de los infiltrados pulmonares y aumento de las adenopatías, que puede llegar a suceder en un 36% de estos pacientes. Se cree debido a una recuperación de las defensas con fuerte respuesta inmune frente a BK. Es autolimitada, puede durar entre 10 y 40 días y no requiere interrupción de los tratamientos. Si causa síntomas molestos se puede pautar un ciclo corto de corticoesteroides. Antes es necesario excluir otras causas de deterioro clínico^{19, 37}.

Para determinar la eficacia bacteriológica del tratamiento, debe recogerse esputo para tinción y cultivo mensual hasta que se obtengan 2 negativos, luego cada 3 meses y al finalizar tratamiento. Es recomendable en estos pacientes el estudio de sensibilidad a fármacos de 1ª línea en los aislados iniciales y en los obtenidos después de 2 meses de tratamiento.

Las tinciones y los cultivos deberían ser negativos a los 3 meses de iniciado el tratamiento, en caso contrario hay que reevaluar al paciente. Las 2 razones más comunes de fracaso terapéutico son el incumplimiento y la infección por BK resistente a drogas. Se recomienda que en pacientes con riesgo de incumplimiento como los UDVP, alcohólicos o con escaso apoyo familiar o social se lleve a cabo el tratamiento observado directamente, con ingestión

de las drogas ante la presencia de personal responsable. Esto disminuye los índices de resistencia y de recaídas³⁸. También se recomienda en todos los VIH+²². Se debe sospechar TB resistente si existe historia de tratamiento previo, sobre todo si fue incompleto, ante contacto con enfermo con TB resistente y si los cultivos son positivos a los 3 meses de tratamiento es necesario repetir cultivos de esputo y determinar las sensibilidades. Previamente es recomendable evaluar niveles de drogas en sangre, sobre todo si hay problemas de diarrea o de malaabsorción intestinal.

La TB multirresistente se define como la infección por bacilos resistentes a INH y RIF, con o sin resistencia a otras drogas. Puede ser primaria por infección con un bacilo resistente de un contacto o secundario (desarrollo de resistencia después de la infección con un bacilo sensible a causa de tratamiento inapropiado o incumplimiento).

Los VIH+ tienen con más frecuencia cepas de BK resistentes, sobre todo debido a la falta de adherencia al tratamiento que favorece la aparición de resistencias secundarias. La mortalidad en los coinfectados es muy alta (70-80%), superior a los inmunocompetentes y con peor respuesta al tratamiento³⁶.

Ante sospecha de TB resistente tras fracaso terapéutico inicial y mientras se espera la confirmación del perfil de resistencia es necesario añadir al tratamiento fallido 2 ó 3 drogas nuevas, nunca añadir una sola. Cuando se confirma la resistencia, el tratamiento debe incluir al menos 3 drogas a las que la cepa sea sensible²¹. Si no se puede usar ni I ni R se debe prolongar el tratamiento 18 ó 24 meses tras la negativización de los cultivos²².

El tratamiento empírico inicial de VIH+ con alta sospecha de TB resistente debe incluir las 5 drogas de 1ª línea con o sin una quinolona dependiendo de los patrones de resistencia de la comunidad. El régimen se puede modificar una vez se conozcan las sensibilidades manteniendo un mínimo de 3 drogas sensibles²³.

El tratamiento de la TB resistente debe ser llevado a cabo en unidades especializadas debiendo prolongarse hasta 2 años después de finalizado el tratamiento con revisiones clínicas y microbiológicas semestrales.

La toxicidad secundaria al tratamiento TB según los estudios es superior en VIH+, y aumenta a mayor estado de inmunodeficiencia. Se produce sobre todo en los 2 primeros meses. Se recomienda asociar al tratamiento vitamina B6 (25-50 mg/día) en todos los que reciban INH, sobre todo en desnutridos, con neuropatía o con antecedentes de alcoholismo.

En cuanto al pronóstico hay que decir que las TB sensibles responden bien. Se ha visto que sólo en el 5% de estos enfermos con un régimen antiTB estándar de 9 meses falló el tratamiento y en todos ellos hubo problemas de cumplimiento³⁹. Muchas muertes se producen durante el primer mes de tratamiento y son atribuidas a retraso tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. Archivos de Bronconeumología 1996; 32: 85-99.
2. Caminero JA, Medina MV, Rodríguez F, Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero JA y Fernández L, ed. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR 1998; 83: 1389-1419.
3. Sathe SS, Heichman LB. Mycobacterial disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin. Chest. Med. 1989; 10: 445-463.
4. Martínez J, Consiglio E, Podzamczar D. Infecciones por micobacterias en pacientes con SIDA. Enfermedades emergentes 2000; 2(2): 103-119.
5. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am. Rev. Respir. Dis. 2000; 161: S221-S247.
6. Castilla J. La tuberculosis en infectados por el VIH en España. Enfermedades emergentes 2001; 3(3): 134-135.
7. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 129-135.
8. Selwin PA, Hartel D, Lewis VA. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N. Eng. J. Med. 1989; 320: 545-550.
9. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, Rom WN. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2324-2331.
10. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N. Eng. J. Med. 1991; 324: 1644-1650.
11. Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. Chest 1997; 112: 393-397.
12. Berenger J, Moreno S, Laguna F. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N. Eng. J. Med. 1992; 326: 668-672.
13. Jones BE, Young SM, Antoniskis D. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1292-1297.
14. Keiper MD, Beaumont M, Elshomi A. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1995; 107: 74-80.
15. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM, Sauret JM. Normativa SEPAR sobre tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Archivos de Bronconeumología 1996; 32: 463-474.
16. Smith RL, Yew IK, Berkowitz KA, Arando CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. Chest 1994; 106: 684-686.
17. Shafer RW, Kim DS, Weiss JD, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with the human immunodeficiency virus infection. Medicine 1991; 70: 384-397.
18. Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. Am. J. Respir. Crit. Care 1997; 155: 1497-1498.
19. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 367-373.
20. Aceti A, Zanetti S, Mura MS, Sechi LA, Turrini F, Saba F, et al. Identification of HIV patients with active pulmonary tuberculosis using urine based polymerase chain reaction assay. Thorax 1999; 54: 145-146.
21. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clinical infectious diseases 2000; 31: 633-639.

22. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 1998; 47 (RR20): 1-51.
23. CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium in health-care facilities. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 1994; 43 (RR13): 1-32.
24. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 801-808.
25. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2000; 161: S221-S247.
26. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, García ML, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.
27. Santín M, Consiglio E, Benetucci JA, Corti M, Podzamczar D. Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. (Eds). *Guía práctica del Sida: clínica, diagnóstico y tratamiento*. 6ª Edición. Ediciones Masson SA., 2000; 313-336.
28. Pulido F, Pena JM, Rubio R. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 227-232.
29. Bass JB, Farer S, Hopewell PC, O'Brien R. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1359-1374.
30. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morb. Mortal Weekly Rep.* 2000; 49: 185-189.
31. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre Sida. *Tratamiento antirretroviral (4ª Edición)*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997; 10: 1-16.
32. Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirreben-goia K, Antela A, et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Medicina Clínica* 1998; 110: 109-116.
33. Tuset M, Miró JM, Codina C, Blanco JL, Soy D, Sarasa M, et al. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. (Eds). *Guía práctica del Sida: clínica, diagnóstico y tratamiento*. 6ª Edición. Ediciones Masson SA., 2000; 559-699.
34. Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez M, Del Cacho E, Ribas J. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Enfermedades Emergentes* 2000; 2(1): 28-44.
35. Vernon A, Burman W, Benator D. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843-1847.
36. Pulido F, Iribarren JA, Kindelan JM, Moreno S. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes VIH/SIDA. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 1998; 16 (Sup 1): 20-28.
37. 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: 157-161.
38. Weis SE, Slocum PC, Blais FX. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1179-1184.
39. Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, Shirley S, Wong F, Mercado A, et al. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1499-1502.

CORRESPONDENCIA

L. Carazo
 Servicio de Neumología 1
 Hospital Central de Asturias
 C/ Dr. Bellmunt, s/n
 33006 Oviedo