

# Atención del paciente con la asociación VIH y tuberculosis

Elsa Marina Rojas Garrido\*

\*Médico y Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Docente del Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander. Colombia. Correo electrónico: elsarojasg@gmail.com.

## IMPACTO DE LA TUBERCULOSIS

La Tuberculosis (TB) continúa siendo la enfermedad oportunista más frecuente en los pacientes con VIH de nuestro medio y es la que tiene mayor impacto en la mortalidad de esta población. En el mundo, cada año se diagnostican 8 millones de casos de tuberculosis y de estos mueren 1,5 millones en el mismo período, lo cual indica que diariamente mueren 4000 personas por tuberculosis y de estos 1000 son VIH positivos. La infección por VIH se ha convertido de lejos en el factor de riesgo más importante para la aparición de tuberculosis, aumentando 20 a 37 veces el riesgo, dado que la inmunosupresión propia de VIH predispone la adquisición de la infección y facilita la reactivación de formas latentes de la micobacteria.

## EPIDEMIOLOGÍA

En Colombia, solo entre el 50 y 74% de los pacientes con TB son evaluados para determinar si también tienen infección por VIH, a pesar de las recomendaciones de diferentes guías para que se haga en la totalidad de los casos. Aproximadamente el 15% de los nuevos casos de tuberculosis tienen VIH y en el 25% de los casos fatales existe la coinfección con VIH. Infortunadamente, en los países en vía de desarrollo aproximadamente la tercera parte de los diagnósticos de VIH se realizan en estados avanzados de inmunosupresión, usualmente a partir del diagnóstico de una infección oportunista. De acuerdo a ONUSIDA, en Colombia, se estima que hay 150 000 personas que viven con VIH y solo están en tratamiento alrededor de 30 000. Esto explica parcialmente por qué aún la incidencia de TB es tan alta en esta población. Un estudio descriptivo

desarrollado en el Hospital Universitario de Santander, encontró que la TB representa la causa del 29% de las neumonías en pacientes VIH que se hospitalizaron en un lapso de dos años. Sin embargo, esta cifra puede subestimar la verdadera magnitud del problema, dado que en un análisis complementario de esta población entre el 2008-2010, en la que se incluyeron autopsias realizadas en pacientes VIH, se demostró que la prevalencia de TB se eleva a 35%, lo que significa que un 6% murió sin el diagnóstico de TB a pesar de los esfuerzos diagnósticos para identificarla. Otro fenómeno importante en el contexto de coinfección VIH-Tuberculosis es el aumento de la incidencia de presentaciones no convencionales como compromiso ganglionar, cutáneo, meníngeo e incluso óseo.

## INTERACCIÓN VIH-TUBERCULOSIS

El complejo *M. tuberculosis* es uno de los patógenos más ampliamente diseminados en la humanidad. Aproximadamente una tercera parte de la población mundial tiene TB latente, e incluso en algunas zonas alcanza el 70% de los individuos. Es conocido que la condición de latencia representa un riesgo para desarrollar TB activa hasta de un 10% durante toda la vida de las personas sin VIH. En contraste, los individuos con VIH este riesgo de desarrollar TB activa es del 10% por año. En pacientes con VIH también existe un mayor riesgo de desarrollar TB en la forma primaria progresiva, llegando a una incidencia de 40% luego de exposición, con un promedio de aparición de síntomas de 2 meses.

Desde el punto de vista fisiopatológico ambas infecciones generan una serie de interacciones que

favorecen la replicación y el efecto lesivo de ambos patógenos. De un lado, el virus de inmunodeficiencia humana genera disminución de linfocitos T CD4+ y una menor producción de INFγ y TNF que afectan la formación y mantenimiento de los granulomas como un sistema complejo de control de la micobacteria desde el punto de vista celular. Por otra parte, las células que han fagocitado micobacterias aumentan la expresión de correceptores para el virus como el CCR5, lo cual favorece la infección de mononucleares con VIH, y de ahí una serie de fenómenos en cascada que aumentan la replicación viral en las células activas, elevación de la carga viral y con ello mayor descenso de CD4+ mediado por autólisis y heterólisis.

### **DIAGNÓSTICO**

La presentación clínica de TB dependerá del grado de inmunosupresión. Con más de 350 CD4+ podría predominar la presentación pulmonar con formación de cavernas, mientras que con recuentos más bajos aumentan los casos de compromiso extrapulmonar. En consideración de lo anterior, el diagnóstico temprano dependerá de la habilidad del clínico de hacer un completo interrogatorio y revisión por sistemas en los diversos momentos en que se aborda el paciente con VIH y a partir de lo encontrado en la anamnesis considerar TB como una posible explicación para adelantar los estudios diagnósticos pertinentes.

Por la inmunosupresión, los síntomas pueden ser larvados e inespecíficos y por tanto se requiere experiencia y pruebas con mayor sensibilidad para lograr identificarla. Un ejemplo es la meningitis tuberculosa, puesto que en portadores de VIH a menudo no se encuentran signos meníngeos y frecuentemente estos pacientes solo manifiestan cefalea. En razón de estos hallazgos es recomendable ante la sospecha siempre tomar muestras para exámenes directos (tinciones en muestras de tracto respiratorio, líquido cefalorraquídeo, tejidos) y cultivos en las mismas muestras.

El uso de coloraciones como Ziehl Neelsen en muestras de tracto respiratorio es el abordaje más rápido pero con una baja sensibilidad, empeorado por el hecho de que en los pacientes VIH con frecuencia el compromiso pulmonar es paucibacilar. La baciloscopia de esputo tiene una sensibilidad menor

del 50% por lo que siempre se debe solicitar cultivos complementarios. Las técnicas más recientes para cultivo de micobacterias como MGIT (método en medio líquido) tiene una sensibilidad 100% en muestras con baciloscopia positiva, una sensibilidad 95% en muestras baciloscopia negativa, con la ventaja que el crecimiento de la micobacteria es más rápido (crecimiento promedio entre 7 y 14 días) comparado con los métodos convencionales en fase sólida como *Ogawa Okudo* o *Lowestein Jensen*.

Ante el reto que representa un diagnóstico rápido de TB, por el alto riesgo de muerte en los pacientes con infección por VIH, las pruebas de biología molecular mediante la detección de ácidos nucleicos han surgido como una estrategia para contribuir a la solución de este problema. Métodos no comerciales tienen una sensibilidad de 95% para casos que tienen baciloscopia positiva, una sensibilidad de 70% para casos con baciloscopia negativa y una especificidad de 97%. Dentro de este nuevo abordaje, GeneXpert® es un método con base en reacción en cadena de la polimerasa que es de fácil ejecución, el cual ha mostrado ser útil en esta población y ya tiene claras recomendaciones por OMS y CDC. Este método tiene una sensibilidad mayor al 90% en una muestra de tracto respiratorio y ha mostrado un buen desempeño en muestras respiratorias que han sido negativas en el análisis por baciloscopia. Otra gran ventaja de GeneXpert®, es que en la misma prueba se puede detectar la presencia de mutaciones en el gen *rpoB* que codifica resistencia a la rifampicina, facilitando la elección del esquema de tratamiento, sobre todo en áreas del mundo donde hay una alta prevalencia de micobacterias resistentes a los antituberculosos de primera línea.

### **VIH Y TB MULTIDROGORRESISTENTE (MDR)**

Aunque hay brotes reportados de TB-MDR en pacientes con infección por VIH, no hay estudios que demuestren una asociación clara entre VIH y la presencia de micobacterias multidrogoresistentes (con resistencia a rifampicina e isoniazida). Sin embargo, esta coinfección si podría facilitar la emergencia de TB-MDR en esta población debido a la saturación de servicios de salud que impiden seguimiento estricto del tratamiento, a las interacciones medicamentosas que surgen entre los antiretrovirales y los medicamentos antituberculosos

y el importante número de casos paucibacilares que dificultan el aislamiento de micobacterias para realizar las pruebas de resistencia fenotípica.

### **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TB LATENTE**

El diagnóstico de TB latente no es fácil en los inmunocompetentes y aun es más complejo en los pacientes con VIH. La tuberculina como prueba que tradicionalmente se ha utilizado para este propósito tiene una baja sensibilidad, la cual desciende en relación con el recuento de CD4+. Además es difícil lograr que los pacientes vuelvan para la segunda lectura y en muchas ocasiones se pierde la aplicación. En una revisión de EEUU se encontró que sólo un 64% de los pacientes regresan para la lectura de tuberculina. En las dos últimas décadas han surgido pruebas alternativas para el diagnóstico de TB latente como la determinación de interferón gamma en muestras sanguíneas, pruebas que se han enmarcado dentro del término IGRAs (Interferon gamma radioimmuno assay) las cuales tienen mejores características operativas en pacientes vacunados contra tuberculosis o con bajos recuentos de CD4+. Estas pruebas de detección de interferon gamma pueden ser útiles pero se requieren más estudios de estandarización en pacientes con VIH. En Colombia se sigue recomendando el uso de la tuberculina para la detección de TB latente.

El tratamiento universal de TB latente ha sido motivo de controversia en la población con VIH. En un estudio llevado a cabo en África subsahariana sobre el tratamiento profiláctico en pacientes positivos y negativos para tuberculina, se encontró reducción de la incidencia acumulada de TB en el grupo tratado con isoniazida. Sin embargo, la validez externa de este estudio es controvertible dado que se hizo en un país con prevalencia muy alta de TB y eventualmente los resultados no sean extrapolables a poblaciones con prevalencia intermedia. Otros estudios han orientado que el tratamiento de TB latente reduce el riesgo de reinfección más que en afectar las formas latentes en sí. Las guías más recientes de atención de oportunistas de VIH (Guías DHHS 2013), resumen varios estudios indicando que el tratamiento de TB latente reduce el riesgo de TB activa hasta 62% y de muerte por TB hasta 26% en los pacientes con tuberculina positiva. Hay varios esquemas estudiados, pero la isoniazida por 9 meses sigue siendo el tratamiento de referencia y el indicado

para Colombia. Es de destacar que antes del inicio de esta terapia se debe descartar formas activas de tuberculosis con el propósito de evitar monoterapia, que podría acarrear el desarrollo de resistencia de la micobacteria expuesta.

### **RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN TB-VIH**

La coinfección VIH y tuberculosis representa una combinación que impone retos importantes en la terapéutica, si se considera el elevado número de tabletas, la toxicidad propia de los antituberculosos y la terapia antiretroviral. Por estas razones, hasta hace pocos años se recomendaba esperar al final de la primera fase del tratamiento anti-TB para iniciar el tratamiento antiretroviral. Sin embargo, a partir de grandes ensayos clínicos se ha demostrado las ventajas del inicio temprano del tratamiento antiretroviral (entendido como inicio de antiretrovirales en las ocho primeras semanas luego de inicio de antituberculosos) puesto que se disminuye el riesgo de nuevos oportunistas, se disminuye la mortalidad y ocurre una depuración más rápida de las micobacterias. Aunque en pacientes con meningitis tuberculosa y recuentos de CD4+ menores de 50, se recomienda diferir el inicio del tratamiento antiretroviral por el mayor riesgo de desarrollar el síndrome de reconstitución inmunológica y por ende la posibilidad de ocasionar mayor daño en el sistema nervioso, esta espera no debe ser superior a 6-8 semanas.

### **TRATAMIENTOS RECOMENDADOS EN EL CASO DE COINFECCIÓN**

Se debe tener un especial cuidado en identificar las interacciones de los medicamentos para evitar toxicidad y alteraciones farmacocinéticas que puedan afectar la eficacia de ambas terapias. La rifampicina es un inductor de citocromo CYP450 que cataliza el metabolismo de varios medicamentos. Para el caso de efavirenz, la disminución de sus niveles parece estar asociada al genotipo CYP2B6\*6/\*6, e idealmente debería hacerse un ajuste de la dosis en poblaciones con la presencia de dicho genotipo. Recientemente, la FDA aprobó el incremento de la dosis de efavirenz en caso de uso concomitante con rifampicina, sin embargo aun cuando hay cambios en las concentraciones de efavirenz, no se ha demostrado claramente que éstos afecten desenlaces clínicos

como falla virológica. En el caso de uso combinado de Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz, se recomienda hacer el ajuste a 800 mg de efavirenz.

Cuando se usan inhibidores de proteasa se recomienda cambiar la rifampicina por rifabutin. Sin embargo el uso de esta asociación debe hacerse con precaución porque puede aumentar los niveles séricos de rifabutina con toxicidad que puede afectar la visión. Por esta razón, siempre es deseable verificar la dosificación del antituberculoso, especialmente si el inhibidor de proteasa en uso es lopinavir/ritonavir.

La combinación más recomendada en la mayoría de guías disponibles es el uso de efavirenz, cuando se ha prescrito rifampicina. Si hay resistencia al antiretroviral o se ha elegido una combinación diferente, se puede optar por un inhibidor de

proteasa con rifabutina, teniendo en cuenta el ajuste de dosificación y en algunos pacientes es apropiado el uso de nevirapina (si el recuento de CD4+ es menor de 200 células por mililitro) con la precaución de vigilar hepatotoxicidad por el uso simultáneo de isoniazida y pirazinamida.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponibles en [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Acceso: Marzo 30 2013.
2. Geldmacher C, Zumla A, Hoescher M. Interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS* 2012, 7:1-7
3. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011, 365:1482-1491.