

TITL de la TBC en la era HAART

Javier Cobo Reinoso

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Introducción

Los avances terapéuticos han modificado hasta tal punto la historia natural de los pacientes infectados por el VIH que hemos pasado del asombro y la alarma por los brotes nosocomiales de tuberculosis multiresistente (TBMR) a casi olvidarnos de ellos en apenas 6 o 7 años, de preguntarnos si era posible prevenir la tuberculosis en pacientes anérgicos a casi olvidarnos de solicitar la prueba de la tuberculina en la valoración inicial del paciente VIH+. Actualmente en la infección por VIH casi todo es susceptible de ser cuestionado, reinterpretado y reinvestigado. Hemos retirado profilaxis primarias y secundarias para graves infecciones oportunistas. Hasta el momento, sin embargo, no se ha cuestionado la utilización de profilaxis frente a la tuberculosis en los pacientes con HAART (terapia antirretroviral de alta actividad). La información generada en las últimas dos décadas en torno a la coinfección por el VIH y *Mycobacterium tuberculosis* ha sido tan magna como vertiginosa y ha conseguido solventar muchas de nuestras dudas respecto a la profilaxis de la tuberculosis en el paciente VIH+. Es pertinente, no obstante, reconocer que todo lo que hemos aprendido sobre ello se ha generado en sujetos que sufrían una infección por VIH "distinta". Revisaremos brevemente algunas de las cuestiones más relevantes de este problema en el contexto de la era HAART.

¿Cuál es la historia natural del paciente VIH infectado por *M.tuberculosis*?

Las tasas de tuberculosis para coinfectados por VIH y *M.tuberculosis* se encuentran en torno a 8 casos por 100 personas-año, pero con valores que oscilan entre 2 y 16 casos por 100 personas-año.¹ Ello sitúa a la infección por VIH como la condición que más predispone a desarrollar tuberculosis tras la infección. Pues bien, desconocemos cuál es la tasa de enfermedad en una población de infectados por el VIH bajo tratamiento antirretroviral eficaz, pero podemos asegurar que será inferior a las comentadas. De hecho, la incidencia de tuberculosis asociada al sida ha disminuido drásticamente en los últimos 5 años. Demostrar hoy la eficacia de pautas de quimioprofilaxis antituberculosa en pacientes VIH+ con HAART costaría más. Se pre-

cisarían más pacientes y más tiempo, pues en el supuesto grupo control la tasa de enfermedad sería inferior a las conocidas.

¿Tiene el paciente VIH+ mayor riesgo de infección tuberculosa tras la exposición? ¿Influye el grado de inmunodepresión?

No existe ninguna duda de que el paciente VIH+ progresa más y más rápidamente a enfermedad tuberculosa una vez infectado. Sin embargo, se desconoce si una mayor inmunodepresión condiciona mayor riesgo de infección tuberculosa. Ello es plausible biológicamente. Dado que gran parte de los pacientes VIH+ son anérgicos existe una gran dificultad para generar información respecto a este punto y, de hecho, se recomienda prescribir quimioprofilaxis a cualquier paciente VIH+ que se exponga a tuberculosis con independencia del PPD. A través del seguimiento a largo plazo (7 años) del brote de TBMR ocurrido en nuestro hospital hemos intentado aproximarnos a esta cuestión (ICCAC, Chicago, 2001) Aunque no alcanzó significación estadística, la tasa de enfermedad tuberculosa (marcador indudable de infección) en los pacientes expuestos a casos de TBMR durante el brote con cifras de CD4 inferiores 100/uL casi duplicó la de los expuestos con cifras de CD4 superiores a 100/uL. Examinado mediante análisis de supervivencia sí se aprecian diferencias en los riesgos de desarrollar tuberculosis entre los expuestos con menos y más de 100 CD4/uL ($p < 0,05$; log rank test). Teniendo en cuenta que la mayor parte (80%) de los pacientes ya han fallecido y el seguimiento es muy largo (es decir, hemos dado tiempo a que ocurran todas o casi todas las tuberculosis) si el riesgo de infección tuberculosa hubiera sido igual, las tasas de tuberculosis deberían haber sido similares en ambos grupos. Estos datos proporcionan una evidencia indirecta de que el grado de inmunodepresión influye en el riesgo de infección tuberculosa. Cabría entonces cuestionarse si necesitamos prescribir quimioprofilaxis a sujetos con HAART que en el momento de exponerse a la tuberculosis tengan recuentos elevados de linfocitos CD4, con independencia del PPD.

¿Cuál es la duración óptima de la profilaxis con isoniacida en los pacientes VIH+?

En realidad lo desconocemos. La recomendación actual de la ATS es administrarla durante 9 meses¹.

Ningún ensayo clínico ha comparado 6 con 12 meses de isoniacida en esta población. La recomendación se establece por extrapolación de datos obtenidos en la población general. Cabe resaltar, también, que algunos ensayos clínicos no llegaron a encontrar beneficios de 6 meses de isoniacida frente a placebo en sujetos VIH+ coinfectados por *M. tuberculosis*^{2,3}. La isoniacida reduce lentamente la población latente en los modelos experimentales de infección tuberculosa. Por tanto, un tratamiento con isoniacida durante 6 meses puede ser insuficiente para erradicar toda la población latente⁴, lo que en el sujeto inmunodeprimido podría ser determinante del fracaso de la profilaxis. De hecho, recientemente se ha observado que el tiempo hasta el desarrollo de tuberculosis en los pacientes VIH+ con inmunodepresión avanzada tratados con isoniacida depende del tiempo de administración de ésta, sugiriéndose la utilización de pautas con isoniacida más largas, al menos, en los más inmunodeprimidos⁵. A la inversa, en la era HAART cabe plantearse si en sujetos VIH+ con elevados recuentos de linfocitos CD4 y buena respuesta virológica podría optarse por una duración de 6 meses.

¿Persiste el efecto protector de la isoniacida a largo plazo en los pacientes VIH+?

Lamentablemente los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la isoniacida y de regímenes cortos basados en la rifampicina tuvieron un seguimiento, en general, corto⁶⁻⁹. El estudio llevado a cabo en Zambia que comparaba dos regímenes profilácticos (isoniacida 6 meses y rifampicina + pirazinamida, 3 meses) con placebo, mostró beneficios en el seguimiento a corto plazo, pero los riesgos relativos disminuían con el tiempo. Ello llevó a continuar el seguimiento, habiéndose publicado los resultados muy recientemente. Con un seguimiento medio de 3 años se observa que el beneficio de los diversos regímenes persisten en el tiempo¹⁰. Por otra parte, Moreno, *et al.*¹¹ han publicado el seguimiento de una cohorte de pacientes VIH coinfectados por *M. tuberculosis* de los cuales, por diversos motivos, sólo el 24% completó 9 o más meses de profilaxis con isoniacida. El seguimiento medio fue de 89 meses para los que recibieron isoniacida y de 60 meses para el resto. Las incidencias de tuberculosis fueron 1,6 y 9,4 casos por 100 pacientes-año respectivamente ($p < 0,01$), lo que corrobora el efecto beneficioso de la isoniacida a largo plazo. Esta información es interesante en la era HAART pues la supervivencia de los pacientes se ha incrementado enormemente y, en el caso de que el beneficio fuera transitorio, habría más tiempo para observar supuestos

fracasos. En nuestro hospital, Casado, *et al.*¹² han evaluado las posibles causas de fracaso de la profilaxis con isoniacida estudiando 131 pacientes PPD+ que habían recibido 9 meses o más de isoniacida. Ocho (6%) desarrollaron tuberculosis (0,6 casos por 100 pacientes-año). El análisis multivariante mostró como factor asociado de forma independiente al fracaso de isoniacida la persistencia de factores de riesgo de exposición a tuberculosis, lo que sugiere la reinfección como principal causa de fracaso tras la profilaxis con 9 meses de isoniacida.

¿Son más útiles las pautas cortas basadas en el empleo de rifampicina para la profilaxis de la tuberculosis en los pacientes VIH+?

Los modelos experimentales sugieren que las pautas cortas basadas en combinaciones con rifampicina son más eficaces y más rápidas en la erradicación de la infección latente por *M. tuberculosis*⁴. Con estas pautas se facilitaría el cumplimiento terapéutico e, incluso, podría esperarse mayor eficacia en una población inmunodeprimida. Varios ensayos han podido demostrar la equivalencia de estas pautas con el empleo de isoniacida, si bien debe destacarse que sólo en un ensayo se utilizó como control 12 meses de isoniacida⁹. La asociación de pirazinamida y rifampicina fue bien tolerada, aunque debemos mencionar que los ensayos fueron abiertos y ello pudo condicionar sesgos. Llama la atención el escaso número de pacientes que suspendieron los tratamientos por efectos adversos⁷, cuando la hipersensibilidad a la rifampicina es un hecho común en los pacientes VIH+ durante el tratamiento de la tuberculosis. Estos ensayos se diseñaron y llevaron a cabo antes de la disposición de nuevos antirretrovirales, que presentan importantes interacciones con la rifampicina y que obligan a la administración de un gran número de pastillas. Lo que podría haberse convertido en la pauta estándar de profilaxis debe hoy sopesarse cuidadosamente.

¿Qué dudas e inconvenientes plantean las pautas cortas en la era HAART?

Con las presentaciones actuales la profilaxis con rifampicina y pirazinamida obliga a la toma de 7 pastillas. En los pacientes que se encuentren con tratamiento antirretroviral no podemos asumir que el cumplimiento terapéutico sea tan bueno como el obtenido en los ensayos clínicos. Por otra parte, en el contexto de un paciente con buena adherencia previa a un tratamiento antirretroviral, dar isoniacida

9 meses quizá no suponga demasiados problemas. Sin embargo, la mayor dificultad deriva de las importantes interacciones farmacológicas que presenta la rifampicina con muchos antirretrovirales. Los análogos de nucleósidos pueden administrarse sin problemas junto con la rifampicina, por lo que una triple terapia de éstos podría ser una opción. No obstante, la asociación de tres análogos de nucleósidos no es una pauta antirretroviral empleada habitualmente. De los inhibidores de la proteasa solo podríamos emplear ritonavir o combinaciones de ritonavir con saquinavir¹. El número de pastillas sería considerablemente alto y la toxicidad probablemente relevante. No hay series largas que hayan evaluado adecuadamente la seguridad de estas asociaciones. De los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos puede emplearse efavirenz, aunque los niveles de éste disminuyen con el empleo de rifampicina, por lo que se recomienda administrar diariamente 800 mg., en lugar de 600 mg. de efavirenz. De nuevo, la tolerabilidad de esta pauta no es bien conocida, pero probablemente es la opción más atractiva. Por último, muchos pacientes españoles reciben terapia sustitutiva con metadona. La administración de rifampicina disminuye significativamente los niveles de metadona, hecho que representa un serio problema, pues existe riesgo de síndrome de abstinencia que puede precipitar el consumo de heroína y el abandono posterior de quimioprofilaxis, con el subsiguiente riesgo de sobredosis de opiáceos si la dosis de metadona había sido incrementada.

¿Como debe prescribirse hoy la quimioprofilaxis de la tuberculosis en los pacientes VIH+?

Individualizando. Será distinto manejar a un paciente sin tratamiento antirretroviral, con recuento de linfocitos CD4 elevado, carga viral baja y sospecha de dificultades en la adherencia (en el que probablemente elegiríamos una pauta corta supervisada), que a otro adherente, adaptado a una pauta antirretroviral con nelfinavir (en el que elegiríamos 9 meses de isoniazida). Otro problema relevante lo constituyen los pacientes que van a iniciar HAART y son PPD+. Estos pacientes tienen un elevado riesgo de desarrollar tuberculosis coincidiendo con el inicio de HAART, por lo que resulta imprescindible acometer prioritariamente el tratamiento de la infección latente tuberculosa y elegir correctamente los regímenes terapéuticos. La profilaxis de la tuberculosis en la era HAART ha ganado en complejidad y plantea nuevos retos. La integración del conocimiento de la historia natural de ambas infecciones, de las in-

teracciones farmacológicas y del contexto clínico, psicológico y social de cada paciente, junto con sus preferencias, permitirá, mediante un buen juicio clínico, la adopción correcta de decisiones individualizadas.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am Rev Respir Dis* 2000;161:S221-S247
2. Hawken M, Meme H, Elliott L, Chakaya J, Morris J, Githui W, *et al*. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997;11:875-2.
3. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, *et al*. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13:501-507.
4. Lecoeur H, Truffot-Pernot Ch, Grosset J. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1189-1193.
5. Fitzgerald M, Morse M, Pape J, Johnson Jr WD. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. *CID* 2000;31:1496-7.
6. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, *et al*. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337: 801-8.
7. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux JLP, Atkinson J, Moulton LH, *et al*. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
8. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Fausset P, Quigley M, Mwamba P, Mugala BN, *et al*. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
9. 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; 283:1445-50.
10. Quigley M, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter J, *et al*. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001;15:215-22.
11. Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Baraja J, Padilla B, Berenguer J, *et al*. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons: long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997;157:1729-34.
12. Casado JL, Moreno S, Fortún J, Antela A, Quereda C, Navas E, *et al*. Risk factors for developing tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. *CID* 2001(en prensa).