

R. Rey Durán

Servicio de Neumología. Centro Nacional de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

## Características de la doble infección

El impacto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sobre la incidencia de la tuberculosis (TBC) en los últimos años ha sido tan grande que ha roto el equilibrio entre el bacilo y el hombre que venía existiendo desde antes de la era quimioterápica. La amplitud de este deterioro no puede ser estimada actualmente con rigurosidad debido a que la historia natural de la infección VIH no es bien comprendida ni a nivel individual ni comunitario; es posible que lleve varios años aún lograr una información correcta sobre la tendencia de la infección por VIH en países donde ésta es prevalente. Se estima que dicha epidemia se estabilizará o comenzará a decrecer, si es correcto el planteamiento, cuando la mayoría de los infectados por el VIH desarrollen SIDA a partir de los primeros diez años tras la infección<sup>1</sup> y, subsiguientemente, sucumban a la misma.

La extensión de la infección VIH no es lo suficientemente conocida tal vez por ciertas reticencias de las autoridades sanitarias en relación a la declaración, como por deficiencias propias metodológicas en la detección de casos lo que podría estar provocando una estimación a la baja de las tasas reales.

El programa global del SIDA de la OMS en 1988, estimó una prevalencia de infección mundial de unos cinco millones de seropositivos, sin embargo en los últimos años se aprecia una aceleración dramática en algunas partes del mundo<sup>2</sup>, rondando los 8-10 millones de infectados en el momento actual. La OMS estima una cifra inferior al 5 % como el número de todos los casos de TBC asociados a la infección VIH y casi todos ellos concentrados en áreas del continente africano donde la epidemia de SIDA viene provocando estragos durante los últimos cinco años y ha conseguido una duplicación de los casos de TBC; igualmente ha estimado que la cantidad de personas infectadas por VIH en esta zona subsahariana ha pasado de 2,5 millones de 1987 a casi 5 millones en 1990. A la vez la situación en Asia es cada año más preocupante, pues de un escaso número de personas infectadas hace tan sólo 2-3 años se ha llegado en 1990 a más de medio

millón. Conocer con certeza la verdadera dimensión de la infección VIH en Asia es de suma importancia, pues la extensión de la TBC dependerá, en el resto del mundo, del exceso de casos que ahí se den provenientes de la infección VIH. No olvidemos que el continente asiático engloba la mayor cantidad de adultos infectados de TBC.

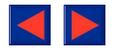
Es probable que más de 3 millones de personas en el mundo estén doblemente infectadas (TBC + VIH) de las cuales 2,4 millones se localizan en el continente africano<sup>3</sup>. Este incremento de los casos de TBC que se derivan de las personas co-infectadas no es muy probable que esté afectando a la transmisión de la TBC de forma substancial; sí es destacable que entre estas personas la presencia de cualquier forma clínica de TBC parece admisible que acelere su evolución hacia el SIDA.

En 1986, los Estados Unidos observaron un incremento de las tasas de TBC y aunque la evolución de su situación epidemiológica no era la más conveniente durante los últimos veintitres años, a tenor del bajo descenso de la morbilidad (en 1988 solo fue del 0,4 %), este aumento parecía localizarse en áreas o grupos donde el SIDA tenía también una mayor concentración<sup>4</sup>. En la propia ciudad de Nueva York se constató que la asociación de ambas infecciones daba lugar a más de un 60 % de nuevas TBC en los primeros seis meses tras el diagnóstico del SIDA. La TBC precede a la aparición de otras enfermedades oportunistas, según se confirmó en dos importantes estudios realizados en Florida y Nueva York<sup>5,6</sup>; en Florida, el 57 % de los enfermos con SIDA y con historia de TBC desarrollaban ésta en poco más de un mes antes de establecerse el diagnóstico del SIDA; en Nueva York la media era de 2 meses. A partir de 1987, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) modificaron la definición de SIDA, incluyendo a los seropositivos con TBC extrapulmonar, dado que las cifras de esta presentación se situaban entre el 40-75 % de los casos.

Es posible establecer que el impacto epidemiológico de la infección por VIH dependería en un principio de:

1) La prevalencia y la tendencia de la infección por VIH en la comunidad;

*Arch Bronconeumol 1991; 28:51-54*



2) la prevalencia de la infección TBC en la población general en edades comprendidas entre los 15-49 años;

3) la tasa de infección TBC antigua que pasa a enfermedad activa;

4) el nivel y la tendencia del riesgo anual de infección (RAI);

5) la tasa de detección de nuevos casos, recidivas y curaciones de enfermos con baciloscopia positiva.

La infección por VIH desencadena una reducción progresiva y muy severa en la capacidad de respuesta del sistema celular inmune que puede desencadenar un aumento en la incidencia de TBC, bien sea por activación de los bacilos durmientes de una antigua infección, por una infección TBC reciente que se hace progresiva rápidamente a enfermedad por la propia inmunodeficiencia del individuo, o, por último, a través de una reinfección con bacilos tuberculosos<sup>7</sup> en una persona VIH+ quien ya estaba infectada con anterioridad de TBC (caso menos probable). La severidad de la inmunosupresión y el desarrollo del SIDA están en relación con la duración de la infección VIH.

La formación de tejido granulomatoso puede ser perceptible, aunque la deplección linfocitaria sea relativa; a medida que el curso del proceso avanza, el desorden de la inmunidad celular se hace más evidente apareciendo los macrófagos sin capacidad de producir respuesta inflamatoria o granulomatosa. Esta es la causa de que aun existiendo una infección extensa se observen escasos síntomas<sup>8</sup>. También en este estadio, la reacción tuberculínica es negativa en un contexto de anergia global<sup>7,9</sup>. El hallazgo habitual de lesiones pulmonares con cavitación es poco frecuente, la mayoría de los enfermos pueden presentar infiltrados en cualquier zona de los pulmones junto a adenopatías mediastínicas o hiliares.

La estructura de la co-infección parece estar vinculada a la existencia de una previa infección TBC que se reactiva y da lugar a un incremento en el número de nuevos casos de enfermedad, sin embargo no es posible asegurar todavía que esté elevándose la tasa de infección<sup>10</sup>.

La mayoría de las enfermedades que se presentan en estos pacientes provienen de antiguas infecciones que se relacionan intrínsecamente con el predominio de las mismas según la zona geográfica donde se viva, así en el Caribe, África y en menor proporción en Europa, donde existe un alto porcentaje de personas infectadas por *M. tuberculosis*, se observará una mayor incidencia de TBC que en otros lugares. Ha sido posible comprobar con la evolución creciente de la inmunodeficiencia que la TBC es una de las infecciones más precoces en manifestarse.

Entre aquellos grupos de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y en quienes se conocían sus antecedentes de infección por TBC, se originó enfermedad en el 14 % de los VIH positivos y sólo en un 0,35 % de los negativos<sup>11</sup>; además, se constató que las características clínicas de la TBC eran similares a las de esta enfermedad cuando aparecía en individuos inmunocompetentes. El Comité Asesor para la Eliminación

de la TBC en USA<sup>12</sup> está preocupado por la mayor difusión de la infección VIH entre poblaciones con una alta prevalencia de infección TBC, lo que podría dar lugar a un serio incremento de ésta. El cruce de los Registros de Enfermos en ambos procesos en 43 estados y otras localidades demuestra la presencia (4 al 21 %) de casos de SIDA coincidentes con TBC. Dicho comité aconseja el tratamiento profiláctico de todas las personas infectadas por el VIH y con reacción tuberculínica positiva. En el momento actual, los CDC tratan de indagar de forma protocolizada el nivel de infección por VIH existente entre pacientes diagnosticados y tratados por TBC, pues encuentran entre ellos altas prevalencias de infección por VIH que oscilan desde un 30 % hasta un 56 %. En una publicación reciente<sup>7</sup>, se practicó serología VIH a todos los nuevos diagnósticos de TBC entre personas de 18-65 años (no nacidos en Asia), detectándose un 28 % de positivos, los cuales tenían además una media significativamente más baja de linfocitos CD4

La situación que España presentaba a finales de 1990 en relación al SIDA era la del tercer país europeo en número de casos según tasa por millón de habitantes (192,6/1.000.000), después de Suiza y Francia. Esta cantidad, en el período de marzo de 1990 con 5.295 casos a marzo de 1991 con 8.152, había sufrido un incremento de 2.468 casos de SIDA superior al 54 %, cifra, no obstante, en evidente descenso en comparación con años previos. Del total de casos acumulados a principios de este año, 5.235 (67,2 %) de los enfermos provenían de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y de 244 homosexuales que además eran UDVP. En otro trabajo de esta monografía se desarrolla con precisión y de forma comparativa lo que acontece entre infección VIH/TBC, ambas en alta cuantía en este país y agrupadas en edades similares.

#### Tratamiento profiláctico de la infección VIH/TBC

El tratamiento preventivo con isoniazida (H) entre las personas infectadas por TBC evita la progresión a enfermedad en cifras que oscilan entre el 54 % y 98 % de los casos<sup>13</sup>, dependiendo el mayor éxito de la cantidad total de fármaco recibido y, obviamente, en relación íntima con la correcta cumplimentación del tratamiento. La quimioprofilaxis nació de varios estudios clínicos realizados en USA y dirigidos por el Servicio de Salud Pública<sup>14</sup>. Experimentalmente, los cobayas inoculados con bacilos virulentos y que recibieron 5 mg/kg de H sobrevivieron igual que aquellos que no lo fueron<sup>15</sup>.

Las valoraciones clínicas realizadas en siete países con una inclusión de infectados superior a las 100.000 personas, entre los que se encontraban: niños con TBC primaria, contactos, conversores, pacientes de instituciones mentales y portadores de lesiones fibróticas<sup>13,14,16</sup> fueron de gran utilidad. La eficacia y los resultados conseguidos se mostraron dispares en relación a la cobertura final, pero quedó establecido que mientras más colaboradora es la persona se logra una



mejor rentabilidad. De hecho, en aquellos estudios en los que la cooperación fue buena, se llegó hasta un 90 % de reducción de casos de TBC. La dosis utilizada fue de 5 mg/kg sin superar los 300 mg/día y la duración óptima parece estar entre los 6-12 meses<sup>13</sup>. Sin embargo, los inconvenientes son muy específicos.

De una parte es irreal pretender que alguien que está aparentemente sano sea capaz de mantener un tratamiento durante 12 meses para evitar un riesgo bajo de padecer TBC.

El fármaco utilizado no es inocuo.

El tratamiento actual de la enfermedad TBC en sus formas bacilíferas, como son las de localización pulmonar, sólo emplea seis meses.

El precedente de la alta eficacia del tratamiento de la enfermedad TBC, incluso con regímenes tan cortos como dos meses (2ZRH) en pacientes con bacteriología negativa<sup>17</sup> y que logran una eficacia del 85 %, ha llevado a considerar su posible utilización en el hombre en períodos de tiempo equiparables y estimándolo como simple portador de una infección TBC.

Recientemente, la experimentación animal<sup>18</sup> ha venido a mostrarnos que el tratamiento de dos meses con R sola era tan activo en la esterilización de las lesiones en el cobaya como seis meses con H. Además, la asociación de R + Z aumentaba la actividad esterilizante de R y administradas durante dos meses eran tan activas como R sola, cuando se utilizaba durante tres meses. En la misma publicación, se detectó un hallazgo de gran valor experimental y que en la actualidad está sirviendo como base de la mayoría de nuevos enfoques en el tratamiento y duración de la quimioprofilaxis: sorprendentemente, la triple combinación de R + Z + H era mucho menos activa que el uso de R + Z sin H. No se encuentra una explicación convincente sobre este hecho, ni se sabe si de ahí se puede determinar su validez para el uso humano. En el momento actual hay establecidos más de una docena de ensayos clínicos con la asociación R + Z en otros tantos países.

La cada vez más seria co-infección entre VIH/TBC ha motivado a instituciones como la OMS a favorecer la realización de protocolos clínicos de quimioprofilaxis de corta duración para determinar la utilidad futura como forma de disminuir la presencia de TBC en el VIH/SIDA. Es muy recomendable para España el diseño de un protocolo para tratar a los infectados pertenecientes a grupos de riesgo (VIH, convivientes, usuarios de drogas por vía parenteral, portadores de lesiones fibróticas e inmigrantes) con un esquema de corta duración. Probables asociaciones a valorar podrían ser: 4R, rifabutina una sola vez/semana durante 8-12 semanas y 2R + Z.

El tratamiento preventivo de la infección TBC en los países con alta endemia no era recomendable en el pasado, debido a los escasos recursos económicos, a que se emplearan los fármacos principalmente para el tratamiento de los enfermos, así como por las serias dificultades para identificar a los grupos de alto riesgo y a los contactos entre un gran número de personas infectadas.

La búsqueda activa de casos entre las personas VIH+ podría disminuir la transmisión de la infección en la comunidad, pero no logrará reducir la casuística de forma inmediata (la sensibilidad de la microscopia del esputo no es lo suficientemente alta como para lograr un detección precoz de la TBC). Selwyn<sup>19</sup> sugiere, de forma tangencial en ese artículo, el valor de la profilaxis entre sujetos ADVP, 49 de los cuales eran tuberculin-positivos y 13 fueron tratados con H con dosis y duración no bien precisadas. Dos años después, ocho personas desarrollaron una TBC, todos ellos habían tenido una reacción tuberculínica positiva y ninguno había recibido profilaxis con H. Resulta ya aconsejable en nuestro medio valorar no sólo el tratamiento de la infección TBC entre VIH+, sino que parece oportuno extender dicho control a todos los infectados TBC en la fase previa de UDVP.

El riesgo de desarrollar TBC entre las personas con infección dual (VIH/TBC), no se conoce con exactitud, pero se supone que debe ser al menos seis veces más alto que el existente entre aquellas solamente infectadas con TBC y probablemente será mucho más elevado en las etapas tardías de la infección por VIH. Rieder<sup>20</sup> establece en un 30 % la incidencia de TBC entre los VIH+/PPD+.

La importante incidencia de TBC entre individuos con infección dual que viven en países con muy bajo riesgo de nuevas infecciones TBC, indica que la enfermedad es ocasionada de forma predominante por reactivaciones endógenas que podrían ser prevenibles mediante la quimioprofilaxis<sup>21</sup>. La identificación de los infectados por VIH es un problema conductual sanitario, mientras que la identificación de los infectados por TBC es fundamentalmente un problema técnico. Se hace necesario, por tanto, descubrir el mayor número de infectados por VIH, lo que únicamente se logrará dando todo tipo de facilidades a las gentes para la práctica voluntaria de los tests y motivando a la población para el uso de estos recursos (todo ello bajo las normas legales de confidencialidad).

#### Tratamiento de la TBC entre enfermos VIH+/SIDA

La TBC es una de las primeras complicaciones que aparece más precozmente entre los infectados VIH antes de que lleguen a la condición de enfermos de SIDA. Suele debutar 6-9 meses antes de que se establezca este diagnóstico y se manifiesta entre el 50-60 % de los pacientes. Alrededor del 77 % de las personas que van a desarrollar TBC son PPD+ en base a mediciones tuberculínicas  $\geq 10$  mm. Con el descenso actual al valor de  $\geq 5$  mm (Normativa del Consenso Nacional sobre Tuberculosis, 1991) la sensibilidad de la prueba tuberculínica se incrementará bastante.

Es imperativo considerar que cualquier persona VIH+ puede padecer TBC y sobre todo entre aquellos con un mayor riesgo; entre nosotros, como ya quedó expuesto, este riesgo se vincula a los pacientes UDVP primordialmente. Nuestra peculiar situación en relación con la morbilidad de ambas infecciones determina que el 93 % de los pacientes con SIDA estén agru-



pados entre los 15-49 años de edad y la prevalencia de infección TBC entre los mismos grupos etarios oscila entre el 20-50 %; sería ilógico suponer que las tasas de nuevos enfermos no estén incrementándose, pero cabe preguntarse hasta cuando no será perceptible la influencia de este hecho sobre la aparición de nuevos infectados. Hasta que no conozcamos con mayor exactitud el número de infectados VIH, esta circunstancia no podrá definirse. Se está aceptando que en países como USA el riesgo de desarrollar TBC entre VIH+/PPD+ es aproximadamente del 7 %/año<sup>22</sup>.

Ahora ya conocemos que existe una buena respuesta a la terapéutica de la TBC en el SIDA entre los pacientes que mantienen un adecuado cumplimiento de la misma, incluso en las formas clínicas con múltiples localizaciones sigue siendo alta. Estas se localizan en un 75 % en los pulmones y entre ellas un 25 % son además extrapulmonares; sólo en un 25 % de casos la TBC es únicamente extrapulmonar.

El tratamiento de corta duración es recomendable para las formas de TBC vinculadas al VIH/SIDA y la necesidad de añadir una fase de continuación más larga o utilizar un solo fármaco como coetiqueta terapéutica carece hasta ahora de valoración de eficacia, aunque se sigue practicando rutinariamente. Carecemos de estudios que demuestren esta exigencia.

Parece que el comportamiento en la respuesta no es diferente al de otras TBC y existen trabajos que avalan este hecho, realizados primeramente en el General Hospital de San Francisco<sup>23</sup> por el grupo de Hopewell y Chaisson. En el último de los publicados, más de un centenar de pacientes (125) fueron tratados con diversos esquemas de fármacos que contenían 3 o 4 en la primera fase del tratamiento. La duración del mismo tuvo medias de 44 semanas en el régimen con tres medicamentos al comienzo y de 33 para los que añadían pirazinamida. Ha sido importante comprobar como las tasas de fracasos y recidivas entre estos enfermos eran superponibles a las que se conocían como habituales entre tuberculosos sin infección VIH. Otro hecho de interés fue constatar una vez más la mayor tasa de reacciones adversas producidas por los medicamentos antituberculosos y por otros fármacos entre los enfermos VIH+/SIDA. Estas reacciones se caracterizan por ser precoces en su presentación y estar vinculadas esencialmente a R, provocando rash cutáneo y hepatitis como principales intolerancias.

Otra característica que aparece en la literatura cada vez con más frecuencia, aunque con importantes discrepancias, es la probabilidad de una mayor incidencia de resistencias bacterianas sobre todo a R y H que atribuyen en principio a una transmisión reciente<sup>24</sup>. Este acontecimiento en España debería aparecer con escasa frecuencia, pues una parte importante de nuestros enfermos seropositivos ya deben estar infectados de TBC.

En cualquier caso, no parece ser un grave problema para el futuro el tratamiento de la enfermedad TBC en los pacientes con este síndrome. La dificultad más grave probablemente recaerá en la falta de cumplimiento del paciente de las normas de tratamiento

establecidas. Este tipo de enfermos (sobre todo los UDVP) abandonan en su mayoría antes de que haya transcurrido el primer mes de tratamiento.

De nuevo se hace necesario repetir con insistencia que nuestros enfermos VIH/TBC son en una mayor proporción dependientes de un factor de riesgo: su vinculación al uso de drogas, lo que indefectiblemente va a condicionar una deficiente regularidad en el control y en la ingesta del tratamiento prescrito. Ineludiblemente, nuestras autoridades sanitarias deberán afrontar este reto con algo de imaginación y esta buena condición no se improvisa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Selected papers. Vol. 24. Ed. Gustav Fischer Verlag Jena. 1991.
2. OMS. 44.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud. 1991.
3. Colebunders RL et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1.082.
4. Rieder HL et al. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989; 262: 385.
5. CDC. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome. Florida. *MMWR* 1986; 35: 587.
6. CDC. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome in New York City. *MMWR* 1987; 36: 785.
7. Theuer CP et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8.
8. Pinching AJ. The acquired immune deficiency syndrome: with special reference to tuberculosis. *Tubercle* 1987; 68: 65.
9. McCray E et al. Estimating levels and trends among patients of tuberculosis clinics. *Publ Health Rep* 1990; 105: 135.
10. World Health Organization. Press release WHO/38 of 31 July 1990.
11. Nunn P et al. Impact of human immunodeficiency virus on transmission and severity of tuberculosis. *Trans R Soc Trop Hyg* 1990; 84 (suppl 1): 9.
12. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR* 1989; 38: 236.
13. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Resp* 1970; 17: 28.
14. Hsu KH. Thirty years after isoniazid: its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251: 1.283.
15. Ferebee SH et al. Prevention of experimental tuberculosis with isoniazid. *Am Rev Tuberc Pul Dis* 1956; 73: 1.
16. Krebs A et al. Five years of follow-up of the IUAT trial of isoniazid prophylaxis in fibrotic lesions. *Bull Int Unión Against Tuberc* 1979; 54: 65.
17. Hong-Kong Chest Service (Tuberculosis Research Center, Madras/British Medical Research Council). A controlled trial of 2-month, 3-month and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: results at 60 months. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 23.
18. Lecoœur HF et al. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.189.
19. Selwyn PA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis in intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J* 1989; 320: 545.
20. Rieder HL et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Review* 1989; 11: 79.
21. Ellner JJ. Tuberculosis in the time of AIDS. *Chest* 1990; 98: 1.051.
22. Small PM et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1991; 324: 289.
23. Louie E et al. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1990; 98: 542.
24. Pitchenik AE. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 440.