

## **Tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) y de la tuberculosis (TB) en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).**

En 2018 se notificaron 3244 nuevos casos de infección por el VIH en España. En ese mismo año, la TB se mantuvo como segunda causa definitoria de SIDA en nuestro país, tras la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*<sup>1</sup>. También es remarcable que a nivel mundial, cerca 1000 personas infectadas por el VIH mueren cada día a causa de la tuberculosis (TB)<sup>2</sup>.

Como es bien conocido, la infección por el VIH se caracteriza por la disminución de la inmunidad en la persona infectada, disminución que puede favorecer la infección por otros microorganismos. Las personas que viven con el VIH presentan una mayor probabilidad de desarrollar una TB. Por ello, resulta fundamental determinar si las personas con diagnóstico reciente de infección por el VIH han estado en contacto, o no, con el bacilo de Koch para iniciar el tratamiento de la ITL o incluso de la TB activa, si fuera el caso, dado que en esta población el riesgo de desarrollar TB es más elevado que en la población general.

En nuestro país, las pautas utilizadas para el tratamiento de la ITL o de la TB en personas infectadas, tanto para aquellas que viven con el VIH como en las que no, son las mismas. Si bien, en el caso de las personas VIH-positivas, habrá que considerar el tratamiento previo antirretroviral (ART), debido a las posibles interacciones farmacológicas que recomienden el uso de rifabutina en lugar de rifampicina (R), o el tratamiento con efavirenz. Así mismo, deberá tenerse en consideración la presencia de otras patologías asociadas, si fuese el caso, como podría ser la meningitis.

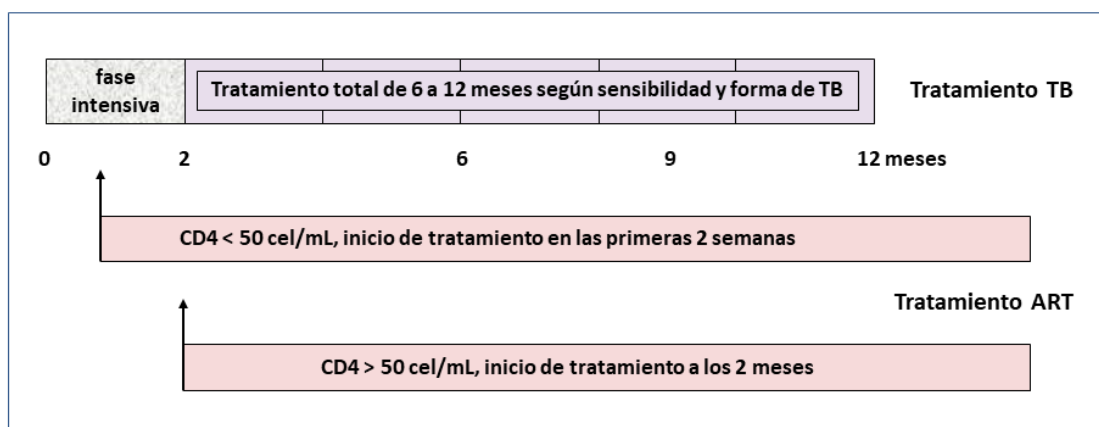
Para la ITL las guías locales recomiendan utilizar isoniazida (H) sola, diaria y oral, durante 6 meses, pero que podría prolongarse hasta los 9 o 12 meses. Si no fuese posible utilizar H, la alternativa sería administrar R durante 4 meses o bien la asociación de R+H, diarios, durante 3 meses<sup>3,4</sup>. En cualquier caso, siempre que se haya descartado la presencia de TB activa. Si bien se sigue considerando la H como el fármaco de elección para el tratamiento de la ITL<sup>3-5</sup>, durante los últimos años, se han llevado a cabo múltiples estudios para acortar la duración del tratamiento, tanto en la TB activa como en la ITL. Es evidente que pautas más breves, favorecerían la adherencia y el cumplimiento y minimizarían, al mismo tiempo, la aparición de efectos secundarios relacionados con la medicación. En 2011, se publicó un estudio llevado a cabo a lo largo de 10 años (en el que participó nuestro grupo de Barcelona), que mostró que una pauta de 3 meses de tratamiento con rifapetina (P) e H (en una dosis semanal) fue tan efectiva y segura como la pauta estándar de 9 meses con H sola diaria, pero mejor tolerada y con mayor cumplimiento<sup>6</sup>, en la ITL. En el mismo sentido, el año pasado, S. Swindells y colaboradores publicaron los resultados de un estudio que se realizó en 10 países de América, África y Asia, con un prevalencia de TB de, al menos, 60 casos por 100.000 habitantes, en el que se evidenció que en personas infectadas por el VIH una pauta de un mes de tratamiento de P+H administrados diariamente, no fue inferior a la pauta de 9 meses con H, diaria. La pauta de un mes,

presentó menor número de acontecimientos adversos de grados 3 y/o 4 y un mayor cumplimiento<sup>5</sup>. Pese a los resultados obtenidos por estos estudios y a que la P figura en el listado de medicamentos esenciales de la OMS<sup>7</sup> y es aceptada en las guías de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los EEUU en el tratamiento de la ITL<sup>8</sup>, diversos aspectos administrativos locales parecen retrasar la introducción de P en Europa<sup>9</sup>.

El tratamiento de la TB activa, plantea, como hemos dicho antes, diversos retos relacionados, entre otros, con interacciones farmacológicas y con el Síndrome de Reconstitución Inmune (IRIS, en inglés). Como hemos dicho anteriormente, la pauta para el caso de TB sensible en personas que viven con el VIH es la misma que en la población general. Se aconseja iniciar tratamiento cuádruple con una asociación de R, H, Etambutol (E) y Pirazinamida (Z) durante los primeros 2 meses, seguido de R+H, hasta completar 6-12 meses. La duración total, será mayor en casos de TB resistente y en situaciones especiales, como sería el caso de presentar una TB extrapulmonar, por ejemplo<sup>10</sup>. En el caso de que el agente causal de la TB fuese resistente a R y H (lo que se ha venido definiendo como TB-MDR) o bien a más fármacos anti-TB, además de la R e H (XDR), el seguimiento y tratamiento deberá basarse en el resultado de la sensibilidad y seguido por personal especializado. Aunque el porcentaje es pequeño en estos momentos (alrededor del 0,5% de los casos en la ciudad de Barcelona, en 2016)<sup>10</sup>, supone un reto importante, tanto desde el punto de vista individual como epidemiológico.

Respecto al inicio de la terapia ART en personas con con-infección TB-VIH, las guías actuales aconsejan iniciar tratamiento tan pronto se tolere el tratamiento anti-TB, en aquellas personas que presenten cifras de CD4 inferiores a 50 cel/mL. Y siempre que sea posible, en las 2 primeras semanas desde el diagnóstico. En aquellos casos en los que la cifra de cel/ $\mu$ L sea superior a 50, los ART podrían diferirse hasta las 8 semanas de tratamiento anti-TB<sup>10,12-13</sup>.

**Figura 1.- Esquema temporal de inicio de tratamiento antirretroviral (ART) y de la tuberculosis (TB) en personas con nuevo diagnóstico de infección por VIH.**



En cualquier caso, el seguimiento de estas personas y el control de la adherencia son de capital importancia para el éxito del tratamiento, de ahí el papel que desempeñan en todos estos casos los servicios de tratamiento directamente observado (TDO), máxime si hablamos de personas con una problemática social asociada o con algún tipo de adicciones. En cualquier caso y pese a los avances en el tratamiento de la infección por VIH de las últimas dos décadas y los nuevos enfoques en el tratamiento de la TB, tanto activa como ITL, la co-infección TB-VIH requiere un enfoque global que aborde ambas realidades de forma conjunta<sup>14</sup>.

**Antonio Moreno-Martínez**, [amorenom@clinic.cat](mailto:amorenom@clinic.cat)

**José María Miró**, [jmmiro@ub.edu](mailto:jmmiro@ub.edu)

*Servei de Malalties Infeccioses*

*Hospital Clínic de Barcelona.*

**Enero 2020**

### **Bibliografía**

1. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2019 ([https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf)).
2. Global tuberculosis report 2018. Geneve: World Health Organization, 2018 ([https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)).
3. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R *et al.* Consensus Document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010; 46:255-274.
4. Treatment of LTBI and TB for persons with VIH (<https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbhiv.htm>).
5. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N *et al.*: One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. N Engl J Med 2019;380:1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
6. Sterling TR, Scott NA, Miró JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R *et al.*: Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS 2016 2016;30:1607-1615. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
7. World Health Organization. Model list of essential Medicines. 21<sup>st</sup> list 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>)

8. Borisov AS, Bamrha Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, *et al.*: Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:723-726. doi:10.15585/mmwr.mm6725a5.
9. Millet JP, Miró JM. Nuevos fármacos y tuberculosis: ¿para cuándo Rifapentina en Europa? *Rev Enf Emerg* 2019;18(3):99-100.
10. EACS European Aids Clinical Society. Guidelines, Version 10.0, November 2019 ([https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf))
11. Orcau A, Caylà JA, Rius C *et al.* La tuberculosi a Barcelona. Informe 2016. Agència de Salut Pública de Barcelona ([https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/10/ASPB\\_Tuberculosi-Barcelona-Informe-2016-1.pdf](https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2018/10/ASPB_Tuberculosi-Barcelona-Informe-2016-1.pdf))
12. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A *et al.* Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 697– 706.
13. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E *et al.*; CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-81.
14. Letang E, Ellis J, Naidoo N, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R *et al.* Tuberculosis-HIV co-infection: progress and challenges after two decades of global antirretroviral treatment roll-out. *Arch Bronconeumol* 2020. pii: S0300-2896(19)30589-7, doi: 10.1016/j.arbres.2019.11.015.