

GUIA PARA EL MANEJO CLINICO Y TERAPEUTICO DE LOS
PACIENTES CON TUBERCULOSIS Y VIH/SIDA



PROGRAMA NACIONAL DE SIDA/ITS
Caracas, Julio2008



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud



AUTORIDADES

Jesús Mantilla.

Ministro del Poder Popular para la Salud.

Dra. Nancy Pérez.

Vice-Ministra de Salud Colectiva.

Dra. Aleida Rivas.

Directora General de Programas de Salud.

Dra. Deisy Matos.

Coordinadora Programa Nacional de SIDA/ITS.

Caracas, 2008

Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA/ITS).
Dirección de Programas de Salud, Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS),
Venezuela.

Centro Simón Bolívar, Torre Sur, Piso 2, Oficina 212.
www.mpps@gob.ve

GUIA PARA EL MANEJO CLINICO Y TERAPEUTICO DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS Y VIH/SIDA

Impreso y Hecho en Venezuela.

Para la reproducción parcial o total de esta Guía será necesario contar con la autorización del PNSIDA/ITS del MPPS.

MIEMBROS DEL PANEL DE CONSENSO

COORDINADOR GENERAL

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo, Jefe Componente Atención PNSIDA/ITS, Ministerio Poder Popular para la Salud (MPPS), Caracas.

AUTORES (ORDEN ALFABETICO)

Dra. Norka Balliachi, Inmunólogo, Hospital “Ruiz y Paez”; Ciudad Bolívar, estado Bolívar.

Dra. María Ducharne, Infectólogo, Hospital José Ignacio Baldó, Caracas.

Dra. Mercedes España, Neumonólogo, Jefe del Programa Nacional Integrado de Control de Tuberculosis y Salud Respiratoria, MPPS, Caracas.

Dr. Napoleón Guevara, Internista Infectólogo Hospital Universitario de Caracas.

Dra. Marbelys Hernández, Internista Infectólogo PNSIDA/ITS, Caracas.

Dra. Deisy Matos, Coordinadora PNSIDA/ITS, MPPS, Caracas.

Dra. Reina Mendez, Neumonólogo, Programa Nacional Integrado de Control de Tuberculosis, MPPS, Caracas.

Dr. Alexis Quilarte, Neumonólogo, Programa Nacional Integrado de Control de Tuberculosis, MPPS, Caracas.

ASESOR PARA LA VALIDACIÓN INTERNACIONAL

Dra. Bertha Gómez, Asesora Subregional en VIH/SIDA/ITS, Países Andinos, OPS/OMS.

INDICE

Carátula	1
Autoridades	2
Autores/Miembros del consenso	3
Indice	4
Tuberculosis y VIH	5
Consideraciones importantes con respecto al uso del TARV en pacientes con enfermedad de TB activa	6
Terminología	6
Diagnóstico	6
Tratamiento: escenarios probables	8
Los pacientes que reciben TARV en el momento de inicio del tratamiento de la TB	8
Los pacientes que no reciben TARV en el momento de diagnóstico de la TB activa	8
Las recomendaciones de TARV (CDC) en pacientes en tratamiento para la TB activa	10
TB Multirresistente	10
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRI)	10
Referencias bibliográficas	11

TUBERCULOSIS Y VIH/SIDA

CONSIDERACIONES GENERALES

La incidencia de Tuberculosis (TB) en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es mucho mayor que en la población general (hasta el 40% de los pacientes infectados desarrollan la enfermedad).

En Venezuela se han diagnosticado desde 1998 hasta el 2006, 2724 casos de TB/VIH (solo en el 2006: 419 casos), de acuerdo a datos suministrados por el Programa Integrado de control de TB de Venezuela.

La afectación extrapulmonar es mucho más frecuente. La TB suele presentarse de forma atípica y casi cualquier alteración radiológica puede ser compatible con este diagnóstico. La mayor parte de los casos de TB en los pacientes con VIH representa una reactivación del proceso, pero la infección aguda y la reinfección también pueden causarla. Los pacientes infectados por el VIH presentan un riesgo particularmente elevado de desarrollar TB resistente a múltiples fármacos (MDR). El diagnóstico precoz de estos casos, seguido de un tratamiento rápido y eficaz, para los que el bacilo presente sensibilidad, reduce la mortalidad de forma significativa, tanto en pacientes VIH positivos como negativos. Debido al retraso en la obtención de los resultados de las pruebas de sensibilidad, los pacientes suelen recibir una pauta de tratamiento inadecuada y la mortalidad inicial puede ascender hasta el 70-90%. Se han detectado casos en el mundo de TB multirresistente en pacientes infectados por el VIH, que han sido muy severos y su riesgo se ha visto incrementado debido a factores tales como el retraso en el diagnóstico, la rápida progresión desde la infección hacia la enfermedad activa y el tratamiento inadecuado.

Por su parte, la infección por el VIH aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la TB latente a la TB activa. En las personas VIH negativas con infección tuberculosa latente (LTBI), el riesgo de desarrollar la enfermedad de la TB es de 5% - 10% de por vida, mientras que en las personas que viven con el VIH con TB latente, el riesgo es de 10% por año. Al realizarse el diagnóstico de TB en cualquiera de sus formas, en una persona VIH positiva debe ser considerado como caso SIDA.

El conteo de linfocitos T CD4 influye en la frecuencia y expresión clínica de la enfermedad activa por TB. La TB activa también afecta negativamente a la enfermedad del VIH. Puede estar asociada con una mayor carga viral (CV) de VIH y una rápida progresión de la enfermedad del VIH, ya que conduce a una progresiva inmunodeficiencia y descenso de los linfocitos T CD4 con alteración en la producción de citocinas.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Caracas (HUC)/Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela (UCV) se encontró que entre los casos de autopsias de pacientes fallecidos por Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) realizadas desde 1998 hasta

2002, la infección oportunista más frecuentemente encontrada fue la causada por Mycobacterias. Los síntomas más comunes encontrados en este estudio debidos a la infección por Mycobacterias en pacientes con SIDA resultaron ser: la fiebre, tos y disnea; el signo más frecuente fue la hepatomegalia. Evidenciándose que existe una correlación estadísticamente significativa entre el diagnóstico clínico previo de TB (en mayor grado para sospecha de ambas formas o forma extrapulmonar) y un incremento del riesgo de presentar diagnóstico histopatológico definitivo de infección por Mycobacterias.

Consideraciones importantes con respecto al uso del TARV en pacientes con enfermedad de TB activa

1) la secuencia de los tratamientos y el valor de la supervisión de estos, 2) potencial de interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas con rifampicina, 3) la toxicidad de medicamentos por altas tasas de hepatotoxicidad y la neuropatía asociada a los fármacos utilizados para cada condición, 4) el desarrollo del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI) con TB después de la iniciación del tratamiento antirretroviral (TARV), 5) el efecto del TARV en los resultados de la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), y 6) la necesidad de la integración del Programa Nacional de VIH/SIDA y el Programa de TB en la atención de estos pacientes y su terapia.

Terminología

Los términos "infectados por el VIH con la enfermedad TB" y "VIH/la enfermedad de la TB" se utilizan como sinónimos para designar a los pacientes infectados por VIH con la enfermedad de la TB activa en la necesidad del tratamiento de la TB.

El término "VIH/coinfección TB" puede causar confusión, ya que puede referirse a cualquiera de tuberculosis activa o LTBI en presencia de la infección por el VIH.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de **certeza** de la TB implica la identificación del agente causal en muestras de directo y cultivo de secreciones orgánicas ó muestras de tejidos.

El diagnóstico de certeza en las formas extrapulmonares responde principalmente al rendimiento del cultivo, que aporta tres de cada cuatro diagnósticos de certeza.

En aquellos casos de formas en las que no es posible dicho aislamiento, ó el diagnóstico se demora por la espera del cultivo y es necesario adoptar una actitud médica, el diagnóstico se considera **presuntivo**, el cual se fundamenta en el pretest clínico más la epidemiología para TB y el análisis histológico, si estuviera disponible, y/ó métodos indirectos que evidencian la respuesta inmune contra el bacilo durante la infección latente, como la reacción al PPD, ó bien por marcadores de enfermedad activa, como son la enzima deaminasa sérica (ADA) ó la serología específica.

Las personas con VIH se les debe realizar a una prueba de PPD y evaluadas de acuerdo al resultado. En los pacientes o usuarios PPD positivos se debe investigar la presencia de TB activa mediante radiografía de tórax,

baciloscopías y cultivo para Mycobacterias con toma de muestras adecuadas, siempre que sea posible, y evaluar la sintomatología relacionada a TB.

Si el PPD es negativo y el conteaje de linfocitos T CD4 es menor de 200 cel/mm³ debe igualmente evaluarse y descartarse la enfermedad por TB, recordando que dependiendo del conteaje de linfocitos T CD4 variará el patrón clínico del paciente.

TB pulmonar del adulto: es la forma más frecuente aún en los pacientes con VIH. El esputo puede obtenerse espontáneamente (40-70% sensibilidad) o por lavado broncoalveolar (80-90%). La punción de ganglios con una sensibilidad del 90%. Es indispensable efectuar cultivos para la identificación de la especie de Mycobacteria y obtener la droga sensibilidad a fármacos anti TB.

TB extrapulmonar del adulto: la enfermedad extrapulmonar y diseminada es más frecuente con niveles bajos de linfocitos T CD4. Las localizaciones más comunes son: derrame pleural, linfadenopatía, diseminación miliar, enfermedad pericárdica, meningitis. La mortalidad aumenta en los casos de enfermedad avanzada sobre todo asociados a desnutrición y anemia (según datos CROI, 2008).

IMPORTANTE:

- **A todo paciente VIH con diagnóstico de TB activa se le debe solicitar cultivo para Mycobacterias y Hongos y pruebas de resistencia a drogas antituberculosas. En caso de realizarse biopsias, a todas las muestras deben realizarse cultivos para Mycobacterias y Hongos.**
- **El tratamiento de la TB activa debe seguir los principios generales para el tratamiento de la TB en las personas sin VIH (AI). La sospecha de una TB activa exige el inicio de tratamiento en forma inmediata (AI).**

El tratamiento de la TB se basa, fundamentalmente, en la utilización de varios fármacos con el fin de evitar la selección y/o aparición de resistencia, así como en el empleo de pautas prolongadas en el tiempo para evitar la aparición de recaídas debidas a la reactivación de bacilos. El principal factor que determina el éxito del tratamiento es su **adecuado cumplimiento**. Previamente al inicio del tratamiento antiTB, es crucial considerar la posibilidad de que un paciente pueda estar infectado con organismos resistentes.

MDR: Esta posibilidad debería ser planteada especialmente en los siguientes casos: Si el paciente ha mantenido contacto cercano con enfermos diagnosticados de TB multirresistente en los seis meses previos; si existen antecedentes de tratamiento inadecuado; si se trata de una recidiva tras una aparente respuesta clínica inicial; o si se objetiva una rápida progresión clínica con importante deterioro en las primeras cuatro semanas.

ESCENARIOS PROBABLES

Los pacientes que reciben TARV en el momento de inicio del tratamiento de la TB:

Es necesario tratar la TB y hacer una evaluación del TARV, realizando los ajustes a las dosis o combinaciones para permitir la óptima utilización de los medicamentos anti tuberculosos en los pacientes con infección por VIH (revisar tratamiento anti TB, Normativa de Programa Nacional de Tuberculosis, 2006).

Los pacientes que no reciben TARV en el momento de diagnóstico de la TB activa:

La TB activa pulmonar o extrapulmonar requiere el inicio precoz del tratamiento de la TB. Sin embargo, un retraso en el inicio del TARV durante 2 a 8 semanas hace más fácil la evaluación de los signos y síntomas que puedan aparecer una vez iniciados los tratamientos.

El momento óptimo de inicio del TARV después de comenzar el tratamiento de la TB no se conoce. Sin embargo la mayoría de las guías de NIH, CDC y HIV/IDSA recomiendan un retraso del TARV de 2 a 8 semanas (BII), y que el momento elegido para un paciente debe depender de la evaluación clínica, teniendo en cuenta factores inmunológicos y parámetros clínicos y de la disponibilidad de la atención de la salud.

Algunos expertos parten de la base de la fecha de inicio del TARV en el tratamiento de pacientes naïve con la enfermedad de la TB activa en el **recuento de linfocitos T CD4** al inicio del tratamiento de la TB, como se muestra a continuación. En este consenso se plantea en base a la literatura:

- Linfocitos T CD4 < 100 cells/mm³: se sugiere comenzar el TARV lo más pronto posible, recomendándose en las primeras 2 semanas. Debe considerarse que en estos casos, empezar el TARV en las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento de la TB puede reducir el riesgo de desarrollo de otras infecciones oportunistas (IO) y otras complicaciones relacionadas con el VIH y pueden mejorar la sobrevida del paciente.

- Linfocitos T CD4 100-200 cells/mm³: se sugiere comenzar el TARV lo más pronto, recomendándose en 2 – 8 semanas.

- Linfocitos T CD4 200-350 cells/mm³: comenzar después de 8 semanas (dependiendo de la evaluación clínica del paciente), con monitoreo de linfocitos T CD4 cada 2 meses. Los valores de la CV que sugieran progresión rápida, es otro factor a considerar para inicio de TARV.

- Linfocitos T CD4 > 350 cells/mm³: preferible iniciar TARV, después del final del tratamiento de la TB, con monitorización de los linfocitos T CD4 cada 2 meses o si CV más 100 mil copias RNA/ml, mientras dure el tratamiento antiTB. Los valores de la CV que sugieran progresión rápida, es otro factor a considerar para inicio de TARV antes.

Es importante vigilar cuidadosamente a los pacientes en los que el inicio del TARV sea diferido a través de evaluaciones clínicas y posibilidad de recuentos de linfocitos T CD4 cada 2 meses que sugieran el inicio rápidamente el TARV (AII).

TRATAMIENTO DE LA TB CUANDO SE ASOCIA AL VIH:

Todo paciente coinfectado con TB y VIH debe recibir el mismo tratamiento para la TB que aquellos pacientes que no están infectados por VIH. Se deben seguir las pautas nacionales según la Normativa del Programa Nacional de Tuberculosis.

IMPORTANTE: El tratamiento estrictamente supervisado (DOTS/TAES) es crucial para el éxito del tratamiento (AII).

En los pacientes con linfocitos T CD4 < de 200 células/mm³ debe iniciarse profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* (ver Consenso expertos VIH, 2005). Revisar tratamiento antituberculosis (ver Normativa del Programa Nacional de Tuberculosis, MPPS, 2006).

Casi todos los ARVs se asocian con riesgo de hepatotoxicidad. Isoniacida (INH), Rifampicina (RIF), Pirazinamida (PZA) también puede causar hepatitis por fármacos. Estos son medicamentos de primera línea en el tratamiento antiTB y deben utilizarse para el tratamiento de la enfermedad TB activa en pacientes con VIH/SIDA, de ser posible.

Muchas veces la administración de estos, es conjunta a la de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos (ARVs por ejemplo) o en la presencia de la enfermedad hepática de base (AIII). Los pacientes deben recibir una vigilancia frecuente de síntomas y signos clínicos de hepatitis y de pruebas de laboratorio (aminotransferasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina).

Las Rifamicinas son los medicamentos esenciales para el tratamiento de la enfermedad TB activa. Sin embargo, están asociados con importantes interacciones medicamentosas con inhibidores de la proteasa (IP), Inhibidores de Transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) y Raltegravir, debido a sus efectos inductores de la enzima citocromo P-450 y en la enzima UGT1A1.

A pesar de estas interacciones, una Rifamicina (en Venezuela disponible, solo la Rifampicina) debe incluirse en el régimen de tratamiento de TB en los pacientes que reciben TARV(AII).

Tratamiento ARV recomendado en los pacientes con tratamiento anti TB:

- **BASADOS EN ITRNN:**
- Efavirenz (600 mgs) + 2 Inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (INTR) (ideal).
- Nevirapina + 2 ITRNs (más riesgo de hepatotoxicidad).

- **BASADOS EN IP:**
- Lopinavir/ritonavir con ajuste de dosis del Ritonavir a 400 mg BID (adicionar 3 cápsulas de RTV). La recomendación de esta dosis está basada en estudios de muestras muy pequeñas, por lo que se sugiere monitorizar de forma estricta las pruebas de funcionalismo hepático y solo recomendarse cuando las opciones anteriores no puedan utilizarse.

NO DEBEN UTILIZARSE en combinación con atazanavir, fosamprenavir, indinavir.

TB MULTIRRESISTENTE (MDR)

Esta se define como la TB que presenta resistencia a INH y RIP, simultáneamente independientemente de su resistencia a otros fármacos. **La resistencia puede ser de dos clases:** primaria, que se caracteriza por la presencia de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente sin antecedentes de haber recibido tratamiento tuberculostático; y secundaria, como consecuencia de errores o incumplimientos terapéuticos. Aquellos casos de MDR deben ser evaluados por un equipo conformado por expertos en el manejo del VIH y expertos en el manejo de TB. Las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas.

IMPORTANTE: La mejor prevención contra la Tuberculosis resistente es el cumplimiento estricto del tratamiento normado de acuerdo a la estrategia DOTS/TAES.

Al cumplir la estrategia DOTS/TAES, podremos evitar: una pobre respuesta al tratamiento, disminuir el periodo bacilífero, no hay aumento de los costos de atención ni de la duración del tratamiento haciendo que sea menor la mortalidad.

SIRI CON TB. Para revisar el tema, ver la Pauta de TARV en los pacientes con VIH/SIDA de Venezuela, 3era edición, 2008.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, January 29, 2008, developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC).
2. Hernández, Marbelys; Del Rossi, Miguel; Castro, Julio; Guevara, Napoleón. Tuberculosis en pacientes adultos con SIDA: correlación clínico – patológica. Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y de Gastroenterología, Hospital Universitario de Caracas. Instituto Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, 2005.
3. Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA, tercera edición, México 2007.
4. Higher Mortality in HIV/TB-Coinfected Patients Initiating HAART Explained by Malnutrition and Advanced HIV Disease, CROI, February 09, 2008.
5. Reinfection Primary Cause for Development of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant TB Among HIV/TB-Coinfected Patients, CROI 2008.
6. División de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares. Evaluación del Programa Nacional del Control de la TBC. MPPS, 2006.
7. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-1650.
8. Jones B.A, Young SM, Antoniskis D. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:152.
9. González A, García RJ, Lobo O. Enfermedad micobacteriana y SIDA (Capítulo 16). En: Alí González P., José R. García R., Oscar Lobo. Tuberculosis. 2da. Edición. Venezuela; DISINLIMED CA: 2002. p.229-250.
10. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR* 2003; 52:2-9.