

COLABORACIÓN ESPECIAL**CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN RELACIÓN CON LA EPIDEMIA DE INFECCIÓN POR VIH/SIDA****Grupo de trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida****RESUMEN**

El día 7 de abril de 1999 tuvo lugar la **Reunión monográfica sobre infección por VIH y tuberculosis** en la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), con el objetivo de establecer recomendaciones clínicas y de política sanitaria sobre el control de la tuberculosis (TB), en relación con la epidemia de infección por VIH, cuyos asistentes están recogidos en el Anexo 1.

La reunión se estructuró mediante una serie de ponencias (Anexo 2) agrupadas en cuatro áreas temáticas, que fueron seguidas de sus correspondientes debates. Estas cuatro áreas fueron las siguientes: 1. Epidemiología de la coinfección VIH y TB; 2. Tratamientos frente a la TB; 3. Profilaxis frente a la TB; y 4. Programas asistenciales y de control de la TB.

Las ponencias sobre revisión de la literatura se centraron en la búsqueda de evidencias científicas en relación con el tratamiento y la profilaxis de la TB en los pacientes infectados por VIH. El resto de las ponencias fueron: 1) de contenido epidemiológico, 2) sobre resultados de diversos programas de control de la TB, y 3) de análisis de las recomendaciones internacionales y nacionales sobre los tratamientos y la profilaxis de la TB en los pacientes infectados por VIH.

Con posterioridad a la reunión se ha elaborado este informe como resumen de la misma, que fue revisado por todos los asistentes a ella, y cuya meta es establecer unas recomendaciones para el control sanitario y el manejo clínico de la coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH. Este informe no realiza una revisión sistemática ni suficientemente detallada de los diversos temas analizados, optando, por ello, en relación con la bibliografía, por recomendar un conjunto breve de artículos y libros de referencia como fuente general de consultas posteriores¹⁻²⁰. En este informe se utiliza, en ocasiones, el término de «coinfección» TB-VIH de forma genérica y, en otras, el más específico de «coenfermedad TB-sida», en función de la presencia de infección o enfermedad por *M. Tuberculosis*, y también de sida, por tanto, en la última situación.

Palabras clave: HIV. Sida. Tuberculosis.

ABSTRACT**Controlling Tuberculosis as Regards the HIV/AIDS Infection Epidemic**

On April 7, 1999, the **Monographic Meeting on HIV Infection and Tuberculosis** was held at the Secretariat of the National AIDS Plan for the purpose of setting out certain clinical and health care policy recommendations concerning the control of tuberculosis (TB) with regard to the HIV infection epidemic, those in attendance being listed in Appendix 1.

This meeting was organized into a number of presentations of papers (Appendix 2) grouped into four subject areas, which were followed by the pertinent debates. These four areas were as follows: 1. Epidemiology of the Dual HIV-TB Infection. 2. Treatments to Combat TB. 3. TB Prevention. 4. Health Care/TB Control Programs.

The papers presented regarding a review of current literature focused on the search for scientific evidence with regard to treating and preventing TB among HIV-positive patients. The rest of the papers presented were: 1) regarding epidemiological topics 2) regarding results of different TB control programs and 3) regarding the analysis of the international and national recommendations concerning TB treatments and prevent among HIV-positive patients.

Following the meeting, this report has been prepared as a summary thereof and was revised by all those who were in attendance at the meeting, the goal of which is that of setting out some recommendations for health care control and clinical handling of the dual *Mycobacterium tuberculosis* and HIV infection. This report provides no systematic or sufficiently detailed review of the different topics analyzed, therefore opting with regard to the bibliography to recommend a number of brief articles and reference books as a general source for further consultation¹⁻²⁰. In this report, the term of «dual» TB-HIV infection is used generally and, in others the more specific «dual TB-AIDS disease», depending upon the presence of infection or disease caused by *M. Tuberculosis* and also AIDS, therefore, in the latter case.

Key words: Aids. Tuberculosis. VIH.

INTRODUCCIÓN

El Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida editó en marzo de 1995 su documento número 2, dedicado específicamente a tuberculosis e infección por VIH. En él se revisaban los aspectos clínicos, epidemiológicos, de tratamiento y profilaxis de la TB en el contexto de la infección por VIH. Este documento que ahora emitimos, que también ha sido revisado por los miembros de dicho Consejo Asesor Clínico y cuenta con la colaboración del Grupo de Estudio del Sida-SEIMC, actualiza dichas recomendaciones en base a las ponencias y las conclusiones de la citada reunión.

RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COINFECCIÓN TB-VIH

En España se han declarado un total de 53.094 casos de sida desde el comienzo de la epidemia hasta finales de 1998. En 1994, momento en el que se incluye la TB pulmonar como criterio diagnóstico de sida, (la TB extrapulmonar estaba incluida con anterioridad), tuvo lugar la máxima tasa de incidencia de sida (18 casos por 100.000 habitantes), comunicándose al registro nacional 7.199 casos de sida, 2.977 (41,8%) de ellos con tuberculosis, lo cual implica una tasa de coinfermedad TB-sida de 7,6 por 100.000 (tabla 1). A modo de comparación con otros países en

el mismo año, en Francia, la tasa de coinfección fue de 1,1 por 100.000 y en Portugal de 3,4. Es bien conocido que desde 1994 ha descendido en España el número de casos nuevos de sida (3.945 en 1998), descenso asociado al impacto de los tratamientos antirretrovirales, pero merece la pena reseñar que la proporción de casos que debutan con TB también ha disminuido discretamente hasta el 34,2% en 1998, lo que supone una tasa de coinfermedad de 3,4 por 100.000.

La SPNS viene realizando desde 1995 estudios de prevalencia de consumo de recursos y sobre las características clínicas de los pacientes VIH/sida atendidos ambulatoriamente o ingresados en los hospitales, con participación del Insalud y varias Comunidades Autónomas (CCAA) con gestión de la asistencia transferida. Las cifras globales de PPD+ son del 15-16% de los pacientes analizados, aunque en torno al 10% de los pacientes no esté realizado este test. En estos estudios se han analizado los casos que «han realizado o estaban realizando profilaxis para TB», los cuales correspondían al 6,6% (1995), 18,5% (1996) y 15,4% (1997) de los casos incluidos cada año, desconociéndose el grado de cumplimiento de la quimioprofilaxis.

El **Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT)**, un estudio de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y 13 Comunidades Autónomas ha recogido, durante el período de mayo de 1996 a abril

Tabla 1

Casos de sida con tuberculosis. España 1994-1998

Año	Casos de sida	Casos de sida con tuberculosis ¹			
		N.º	%	Tasa por 100.000 habitantes	Descenso interanual (%)
1994	7199	2.977	41,8	7,6	—
1995	6870	2.610	38,4	6,7	12,3
1996	6449	2.115	35,9	5,9	19,0
1997	4648	1.621	35,1	4,2	23,4
1998	3945	1.344	34,2	3,4	17,1

¹ Datos obtenidos del Registro Nacional de casos de Sida corregidos por retraso (actualización a 31 de diciembre de 1998).

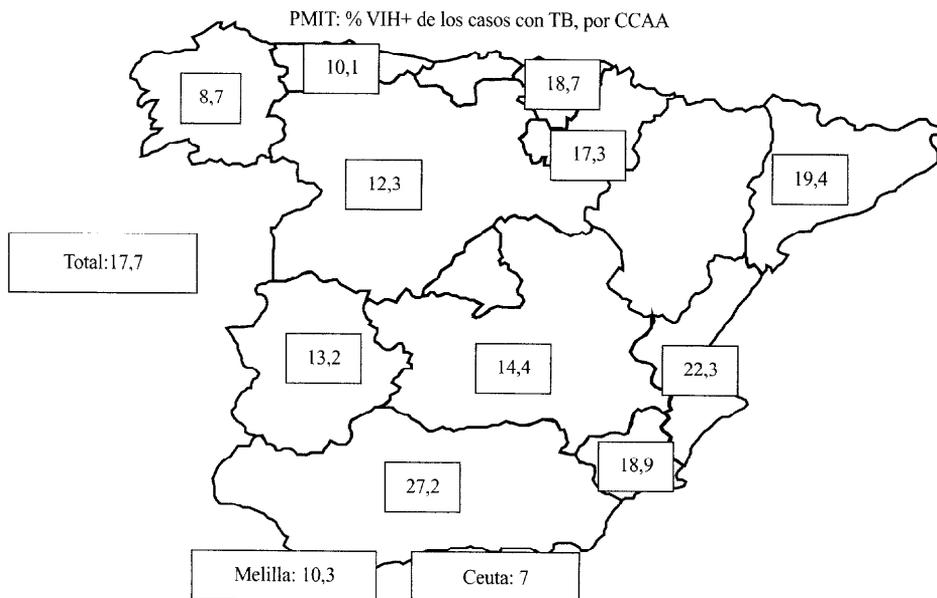
de 1997, un total de 9.933 casos de tuberculosis, en un ámbito que incluye el 67% del total de la población española. La tasa de incidencia global por 100.000 habitantes ha sido de 38,5, con un máximo de 70,7 en Galicia y un mínimo de 16,2 en Castilla-La Mancha; siendo de 13,9 por 100.000 la tasa de individuos bacilíferos. Del total de casos, el 17,7% son VIH+, con un máximo de 27,2% en Andalucía, y un mínimo en el territorio peninsular de 8,7% en Galicia (7% en Ceuta) (figura 1). La tasa global de coinfección TB-sida ha sido de 6,8 por 100.000. Las proporciones de VIH+ más elevadas, según los grupos de edad, corresponden a 40,7% y a 35,6% en los estratos de 25-34 y 35-44 años, respectivamente; de tal forma que, dado el patrón bimodal de incidencia global de tuberculosis según la edad (dos picos en el grupo de 25-34 años y > 75 años), el primer pico desaparece casi enteramente si se eliminan casos VIH+.

47% de las TB en casos VIH+ corresponden a localización pulmonar, el 26,8% a extrapulmonar y 24,7%, a ambas formas. El 4% del total de casos en tuberculosis corresponden a individuos en prisiones, porcentaje que sube al 18,3% de los casos cuando se considera sólo los que son VIH+. Respecto al uso de antituberculosos en los individuos VIH+, en el 49,7% se prescribieron pautas con 3 fármacos y 48,2% con 4, siendo además difícil de identificar los esquemas terapéuticos empleados al no registrarse la duración de uso de los fármacos en muchos casos. El 5,4% de los casos globales estaban en programas de terapia supervisada, cifra que sube al 12,3% en aquellos que eran VIH+.

En 1994 se diagnosticaron en instituciones penitenciarias (IIPP) 734 casos de sida, (fue el año con la mayor tasa de incidencia, 17,7/1000 internos-año), descendiendo a 202

Figura 1

PMIT: % VIH+ de los casos con TB, por CCAA

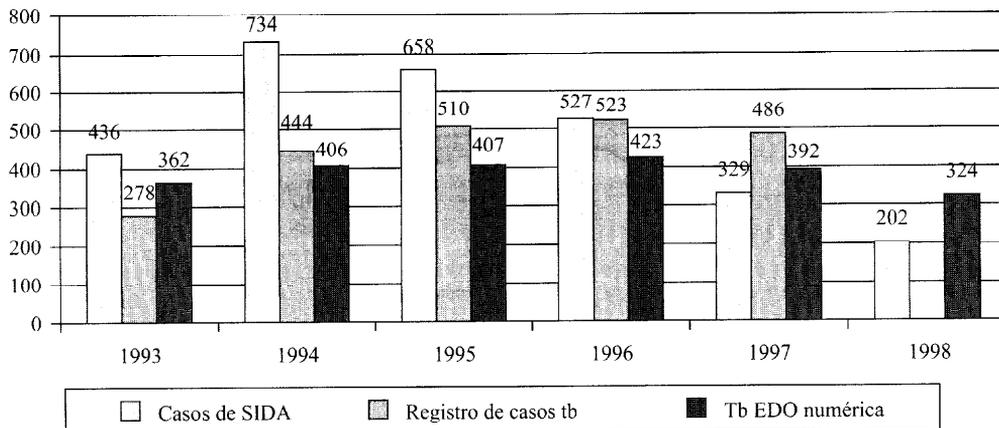


los casos estimados para 1998, teniendo en cuenta el retraso en la notificación. Durante los últimos tres años (1996 a 98), la tuberculosis estaba presente entre las enfermedades indicativas de sida en el 64%-68% de los casos. El año con el mayor número de casos de tuberculosis en IIPP fue 1996, con 523 casos registrados, descendiendo a 486 en 1997. Los datos de 1998 no están cerrados, pero probablemente la cifra final esté en torno a 400 casos. La proporción de VIH+ entre los casos con tuberculosis en IIPP varía algo según los años, pero es en torno al 70% en los últimos tres. Los casos de sida en IIPP y también los de tuberculosis, asociada o no a sida, están disminuyendo en los últimos años, de forma similar a lo que está ocurriendo en la población general, un hecho asociado al uso de los antirretrovirales (figura 2). Mediante un estudio de prevalencia realizado en 1998, se ha estimado que la infección por VIH está presente en aproximadamente el 20% de los internos, que la infección por *M. tuberculosis* (Mantoux positivo) está presente en un porcentaje superior al 50,6%, y que la coinfección supera el 10%. En este mismo estudio se observa que el 25% de los internos cubiertos por el programa (Mantoux realizado en el último año) que llevan más de un año en prisión (con un tiempo medio de permanencia

de 3,3 años) tienen evidencia de conversión tuberculínica. El tratamiento de la enfermedad tuberculosa en prisiones se lleva a cabo siempre de forma directamente observada. La realización completa de un tratamiento o una profilaxis frente a la TB en las prisiones está muy influida por el paso de los internos a la situación de libertad, siendo imprescindible que los casos que han iniciado un tratamiento o una quimioprofilaxis tengan seguimiento por las instituciones asistenciales extrapenitenciarias. En este sentido, en la figura 3 se recoge la experiencia reciente del grado de finalización, durante la estancia en prisión, de los tratamientos y de las quimioprofilaxis frente a la TB en los casos VIH+.

Entre los años 1992 y 1997 ha habido en España un brote epidémico de TB de las vías respiratorias multirresistente, producido por una cepa de *Mycobacterium bovis* que ha afectado a 111 casos, de los cuales 105 han fallecido. Estos casos se han identificado en 18 hospitales, 6 de los cuales han agrupado al 90% de los pacientes. En estos hospitales la epidemia ha tenido un curso de brotes nosocomiales, todos ellos en relación con el mismo hospital de Madrid. Existía una causa de inmunodepresión en 106 de los pacientes, siendo 100 de ellos casos con sida. La pre-

Figura 2
Casos de TB y sida en IIPP 1993-1998



sentación en brotes nosocomiales en tales centros ha estado relacionada con la aplicación incorrecta de las medidas de aislamiento respiratorio, habiéndose puesto, además, de manifiesto, retrasos en el diagnóstico y notificación de los casos a los servicios de salud pública, y una gran movilidad en muchos de los casos, con estancias en instituciones de acogida, hospitales y prisiones.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

El tratamiento frente a la enfermedad tuberculosa de los casos VIH+ en España debe realizarse mediante la pauta convencional con tres antituberculosos: isoniacida, rifampicina —o rifabutin— y pirazinamida, esta última durante los dos primeros meses. El uso de un cuarto fármaco, habitualmente etambutol, durante los dos primeros meses de tratamiento, ha de contemplarse en los casos con sospecha clínica o epidemiológica de resistencias a isoniazida, o en poblaciones con prevalencias de resistencia primaria a INH superiores al 4%. Los datos disponibles en España sobre resistencias a los antituberculosos son heterogéneos en cuanto a procedencia geográfica, por lo que sería necesaria una información representativa y continuada sobre este aspecto tan crucial. Esta heterogeneidad de información podría explicar parcialmente el dato antes referido del PMIT, que objetivaba la prescripción de tres fármacos en la mitad de los casos con coenfermedad TB-sida y de cuatro en casi la mitad restante. No obstante, según los datos de los que en general se disponen en España, la prevalencia de resistencia primaria INH es inferior a dicho umbral (a modo de ejemplo, según se comunica por seis de los asistentes a la reunión, correspondiendo a los datos de sus centros respectivos, en ninguno de ellos dicha prevalencia supera el 5%).

Es bien conocida la interferencia de la rifampicina con diversos antirretrovirales, especialmente con los inhibidores de la pro-

teasa; no obstante, se considera prioritario emplear pautas de tratamiento de la tuberculosis con rifamicinas, ya que las pautas sin éstas tienen un mayor riesgo de recaídas y, además, son más prolongadas. Aunque la información sobre la eficacia de la rifabutin no es amplia, se asume que es superponible a la de la rifampicina, y de esta forma se está empleando habitualmente en la práctica asistencial.

La duración de la pauta convencional para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes sin infección por VIH es de 6 meses. En los casos con infección por VIH se ha recomendado tradicionalmente prolongarlo hasta 9 meses. En los últimos cinco años se han publicado varios estudios de cohortes y ensayos clínicos de tratamiento de la TB en pacientes VIH+ que, aunque no dan respuesta específica a la pregunta de si emplear 6 ó 9 meses, pueden servir de base a la recomendación de que la duración de las pautas que incluyen rifampicina sea entre 6 y 9 meses. Aunque no hubo un consenso entre los presentes en la reunión sobre cuál sería la duración del tratamiento a recomendar, puede afirmarse que en los casos con buena respuesta clínica y microbiológica y en los que se pueda asegurar que siguen correctamente el tratamiento (por ejemplo, los que están en programas de tratamiento supervisado), la duración puede ser de 6 meses. En los casos con una respuesta clínica y/o microbiológica más lenta, el tratamiento puede prolongarse hasta 9 meses, o cuatro meses después de que se hayan negativizado los cultivos de esputo. El reconocimiento de la efectividad de las pautas de 6 meses podría ser reforzada por el hecho de que las terapias antirretrovirales actuales están facilitando una reconstrucción inmune frente a las infecciones oportunistas, un dato de la investigación patogénica que complementa los resultados de la eficacia y la efectividad de los fármacos antituberculosos. La duración del tratamiento de la TB extrapulmonar (ganglionares, etc.) ha sido menos estudiada que la de la TB pulmonar, tanto en los casos con infección por VIH como en los VIH negativos,

habiéndose aconsejado tradicionalmente que su duración sea más prolongada (meningitis, formas miliares, etc.).

Los tratamientos directamente supervisados/observados se consideran efectivos, basándose en una diversidad de estudios retrospectivos, cohortes prospectivas, estudios poblacionales y de coste-efectividad. Los programas con estos tratamientos están ampliamente recomendados por múltiples autores e instituciones en los pacientes con infección por VIH. Se considera que deberían ofrecerse al mayor número posible de estos pacientes y, de forma especial, sin ninguna duda, debieran emplearse en los que tienen criterios predictores de mala cumplimentación, como los usuarios de drogas, los casos con un entorno sociofamiliar desfavorable, los que tengan antecedentes de mal cumplimiento previo de un tratamiento antituberculoso o antirretroviral, y los pacientes con patología psiquiátrica. Los programas de tratamiento directamente supervisado se facilitan notablemente con las pautas intermitentes de administración de los antituberculosos dos o tres días a la semana, y mediante su empleo en instituciones penitenciarias, programas de metadona, centros socio-sanitarios, hospitales e, incluso, en la calle mediante equipos ambulatorios. En todo caso, los pacientes con una coenfermedad TB-sida deben ser seguidos clínicamente de forma estrecha, verificando si realizan correctamente los tratamientos indicados (se sugiere que en los que no tienen factores de mala cumplimentación se lleve a cabo, al menos, un seguimiento mensual durante el período de tratamiento de la TB, e incluso quincenal durante los primeros 2-3 meses).

El diagnóstico de TB activa en un paciente infectado por VIH es, por sí mismo, una indicación de tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en los casos en los que éste no se haya iniciado y no sea urgente comenzar-lo a corto plazo (casos no muy evolucionados o sin alto riesgo de progresión, por ejemplo con $CD4 > 50/ml$ y cargas virales < 100.000 copias/ml), puede recomendarse

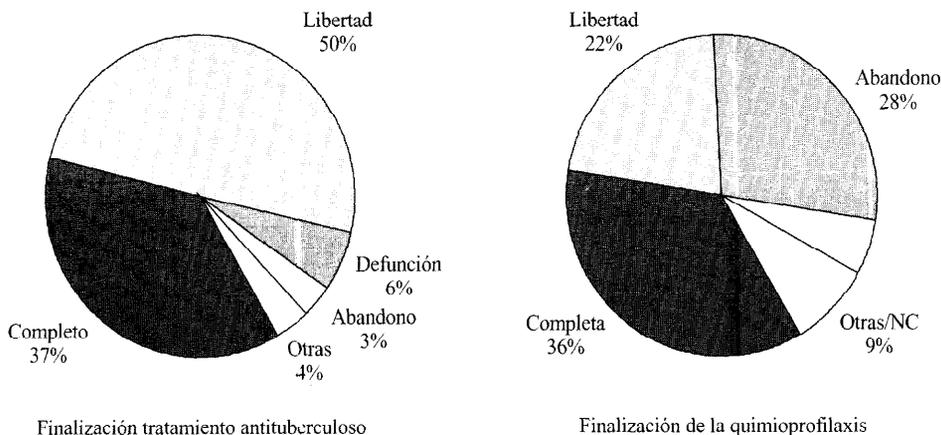
postponer su inicio hasta que se hayan cumplido los primeros dos meses del tratamiento antituberculoso. De esta manera, se puede utilizar rifampicina durante este tiempo sin ninguna restricción, se evita la posibilidad de sumar posibles efectos secundarios al comienzo de ambos tratamientos, se disminuye el número de pastillas ingeridas diariamente, y además, se posibilita una valoración pronóstica de la propia infección por VIH, una vez controlada la fase aguda de la tuberculosis. El establecimiento de pautas de tratamiento de TB y el empleo simultáneo de antirretrovirales se complica por las múltiples influencias (tanto disminución como aumento de efectos) entre las rifamicinas —notablemente de la rifampicina— con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos. La opinión de los miembros del grupo de trabajo en cuanto al empleo simultáneo de antituberculosos y antirretrovirales, recogiendo la propuesta de los representantes de GESIDA, es el siguiente: a partir del tercer mes de tratamiento de la TB, la rifampicina y la isoniacida podrían ya acompañarse de una triple terapia antirretroviral, con dos análogos de nucleósido y nevirapina, ritonavir, o abacavir. Por otro lado, la sustitución de rifampicina por rifabutina permite el uso de indinavir, nelfinavir, amprenavir o efavirenz (figura 4). Las pautas con delavirdina o saquinavir no están recomendadas con rifampicina ni con rifabutina. En los casos diagnosticados de tuberculosis que ya reciben tratamiento antirretroviral, o en aquellos en los que se decide iniciar simultáneamente ambas terapias, las opciones de combinaciones de fármacos anti-VIH y de antituberculosos han de tener en cuenta las combinaciones referidas de rifampicina o de rifabutina con distintos antirretrovirales, según la literatura y las recomendaciones existentes sobre el tema (figura 4).

Quimioprofilaxis

Debe realizarse sistemáticamente un test de Mantoux a todo paciente VIH+, plantear-

Figura 3

TB e infección por VIH en HPP



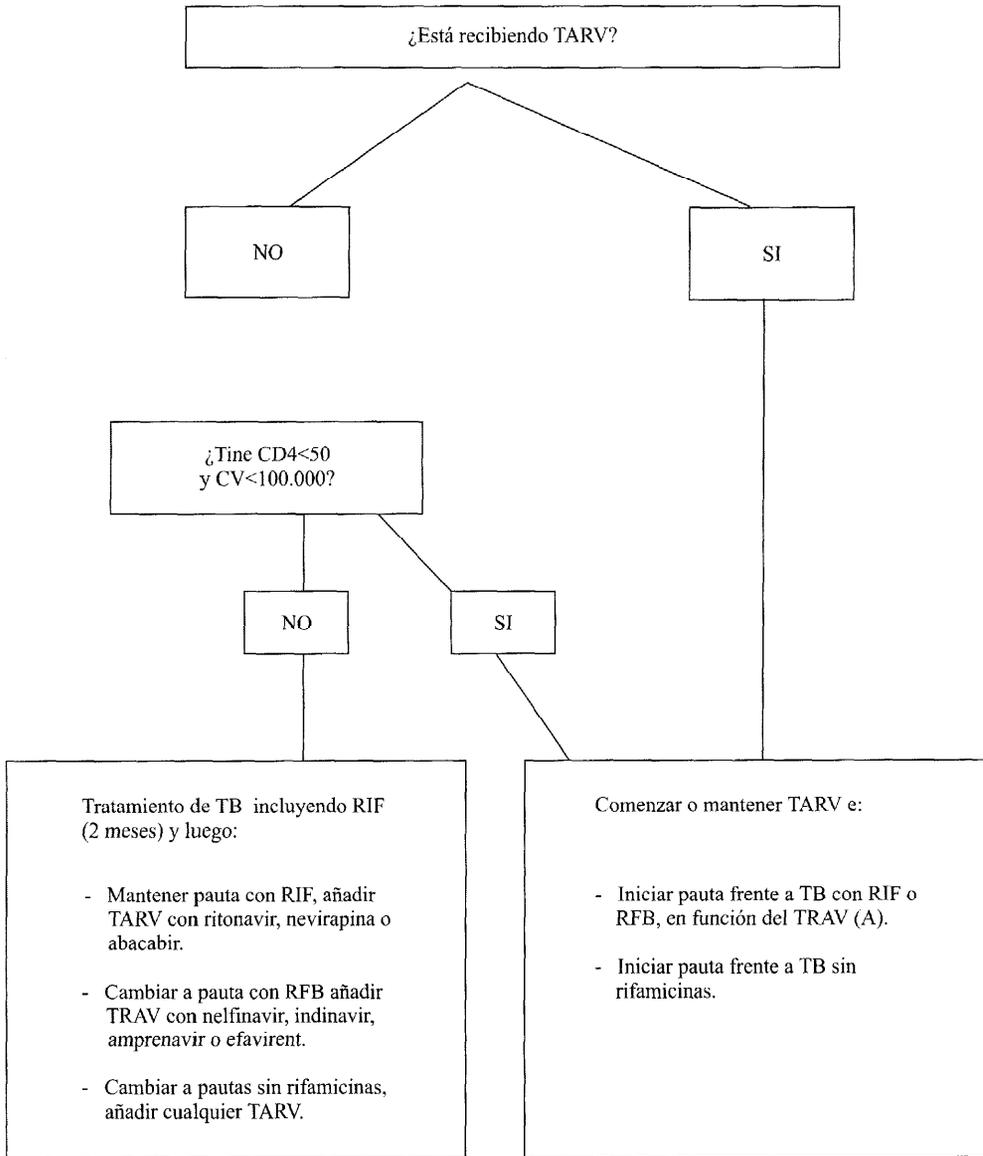
se desde su evaluación inicial la indicación de quimioprofilaxis, controlar su cumplimiento —cuando se haya prescrito— y reevaluar periódicamente su indicación en aquellos casos en los que no se hubiese indicado. Bastantes de los presentes a la reunión opinan que puede mejorarse la evaluación diagnóstica de la infección tuberculosa en nuestro medio, siendo la experiencia de varios de ellos positiva respecto a la realización de los tests cutáneos de hipersensibilidad con *Candida* y tétanos, con el objetivo de disponer de una interpretación correcta de la situación de anergia en las personas con PPD negativo. Paralelamente, se considera que hay bastantes pacientes en los que debiera hacerse o completarse la quimioprofilaxis, bien porque incorrectamente no se hubiese indicado, o bien porque el paciente no la hubiese realizado de forma adecuada con anterioridad.

Después de revisar las evidencias científicas y las guías internacionales y nacionales, se recomienda que, una vez descartada una TB activa, debe indicarse quimioprofilaxis en todos los pacientes con PPD positivo, con independencia de la edad de los mismos. Esta recomendación está basada en evidencias refrendadas por un buen número de ensayos clínicos.

No hay suficientes datos que avalen la indicación sistemática de profilaxis de *todos* los pacientes VIH+ con Mantoux negativo, considerándose que la decisión sobre si indicarla o no debe individualizarse. Por una parte en el paciente con PPD negativo y sin anergia cutánea a otros antígenos, debe repetirse el Mantoux periódicamente; en el caso de los individuos PPD negativo y anérgicos a otros antígenos, es útil su repetición después de 4-6 meses de estar con tratamiento antirretroviral de alta eficacia, ya que hay casos que positivizan los test de hipersensibilidad cutánea y objetivar así un PPD positivo, que había sido negativo con anterioridad. En los casos con Mantoux negativo, en los que no se lleva a cabo esta aproximación diagnóstica basada en los tests cutáneos, que tienen factores epidemiológicos de exposición frecuente a la transmisión de la TB (colectividades cerradas, prisiones, toxicómanos activos, personas sin hogar, condiciones sociales deficitarias, etc.), ha de indicarse la quimioprofilaxis en función de la existencia de un contacto próximo con personas con TB pulmonar. Ésta es una recomendación habitual de control de la TB, que tiene un fundamento válido y plausible, pero que no ha sido analizada con el rigor metodológico propio de los ensayos clínicos, anteriormente aludidos, de las personas con PPD positivo.

Figura 4

Algoritmo terapéutico de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH



TRAV: tratamiento antirretroviral; CV: Carga viral; RIF: Rifampicina; RFB: Rifabutina.

Los CDC recomiendan profilaxis en las personas VIH+ que hayan tenido contactos recientes con sujetos con TB pulmonar, con independencia de la edad, de si hubiesen ya

recibido con anterioridad quimioprofilaxis e, incluso, de los propios resultados del PPD (categoría A.II de su último documento, ya citado). Respecto a la repetición de indica-

ción de una profilaxis, un tema especialmente complejo, la opinión de bastantes de los presentes en la reunión fue que puede estar indicada una 2.^a profilaxis en casos de exposición repetida e íntima a un paciente con TB bacilífera. En cualquier caso, sí fue una opinión generalizada que, aunque haya dudas de manejo en algunas situaciones (indicaciones en los anérgicos, repetición de profilaxis, etc.), hay claramente prioridades de control de la TB que se ponen de manifiesto en este documento y se hacen explícitas en sus conclusiones.

Hay múltiples estudios que han demostrado la eficacia protectora de la isoniazida en sujetos VIH¹ con PPD⁺. Sin embargo, no hay unanimidad en cuanto a la duración (entre 6 y 12 meses) de su empleo. Su uso durante un período mínimo de 6 meses, de la misma manera que en los sujetos VIH⁻, tiene un claro efecto protector. Así, el CDC en sus últimas recomendaciones (octubre 1998) considera que la duración óptima ha de ser superior a 6 meses para asegurar su máxima protección, que prolongarla después de 12 meses no aporta una protección adicional y, de esta manera, recomienda que su duración sea de 9 meses. Es posible que haya un efecto protector aditivo al prolongar de 6 a 9, y de 9 a 12 meses. En ausencia de datos comparativos entre las pautas de isoniazida de diferente duración, con abordaje metodológico de ensayo clínico, no es posible ser tajante en cuanto a este aspecto. La recomendación más reciente de GESIDA, es que la pauta sea de 9-12 meses de duración. La administración de isoniácida en pautas de dos veces por semana facilita el desarrollo de programas de profilaxis supervisados o directamente observados.

Recientemente se han publicado unos resultados sobre otras pautas de profilaxis de breve duración (2 ó 3 meses) con dos o tres fármacos (tabla 2). Así, dos meses de rifampicina + pirazinamida (pauta de dos veces/semana) ha demostrado tener un efecto protector igual que 6 meses de isoniazida (2 veces/semana), según los trabajos de Hal-

sey y col. y de Mwinga y col.. Otra pauta con dichos dos fármacos, pero en administración diaria ha tenido, de nuevo, una eficacia similar a la isoniazida diaria durante 12 meses, con el beneficio añadido de que el cumplimiento fue mejor con la pauta de dos meses, según Gordin y col. El uso de isoniazida mas rifampicina durante 3 meses, en administración diaria, tiene también un efecto preventivo frente a la TB, similar al de la isoniácida diaria durante 6 meses, según el trabajo de Whalen y col.

En base a lo descrito sobre las pautas de breve duración, se considera que las pautas de 2 ó 3 meses constituyen una alternativa muy valiosa a la tradicional con isoniazida, pudiendo ser especialmente útiles en aquellas situaciones en las que se pretende asegurar un cumplimiento adecuado (profilaxis supervisadas o directamente observadas), administradas durante un período breve de tiempo, siempre que no existan contraindicaciones o interacciones que las desaconsejen. Estas pautas pueden ser especialmente útiles en IIPP o aprovechando la logística de los programas de mantenimiento con metadona. En caso de utilizarse simultáneamente rifampicina y metadona, se requiere habitualmente aumentar las dosis esta última, ya que la rifampicina es un fármaco inductor enzimático que altera el metabolismo hepático de la metadona.

PROGRAMAS DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

En España hay diversas experiencias de control de la tuberculosis que se expusieron en la reunión y que objetivan, inequívocamente, la efectividad del tratamiento y de la quimioprofilaxis de la TB en los pacientes con VIH⁺. Las experiencias presentadas en la reunión no son, en absoluto, iniciativas únicas en España, sino que han valido para ilustrar que es posible desarrollar programas de control de la tuberculosis en nuestro medio. Estos programas llevan a la práctica el conocimiento científico sobre esta materia y lo hacen en el contexto de intervenciones

Tabla 2
Quimioprofilaxis TB: Pautas cortas²¹⁻²⁴

<i>Autor</i>	<i>Revista</i>	<i>Casos</i>	<i>Pauta</i>	<i>Resultados</i>
Whalen	N Engl J Med 1997	PPD+	6 meses placebo, diario 6 meses INH, diario 3 meses INH+RIF, diario 3 meses INH+RIF+PZA, diario	Protección de la profilaxis frente a TB; similar INH y las pautas 2 ó 3 fármacos; mayor toxicidad con 3 fármacos
Halsey	Lancet 1998	PPD+	6 meses INH, 2 veces semana 2 meses RIF+PZA, 2 veces semana	Resultados similares
Mwinga	AIDS 1998	PPD+ PPD-	6 meses INH, 2 veces semana 3 meses RIF+PZA, 2 veces semana 6 ó 3 meses placebo (2 grupos)	Eficacia de ambas pautas de profilaxis; máximo efecto protector si PPD+
Gordin	Conferencia Chicago 1998	PPD+	12 meses INH, diario 2 meses RIF+PZA, diario	Resultados similares, mejor cumplimiento en la pauta corta

bien concebidas, que requieren, obviamente, para su realización unos recursos apropiados. Igualmente se constató una cierta diversidad de términos, entre lo que habitualmente se entiende por «tratamientos supervisados», «controlados» o el más definido de «directamente observados».

Para que estos programas de control de la TB se desarrollen y cumplan sus objetivos, se precisa muy frecuentemente la coordinación de diversas instituciones y el respaldo de las autoridades sanitarias en los campos de la asistencia sanitaria, de las prestaciones sociales y de la salud pública. Ha sido una opinión generalizada de los asistentes a la reunión que, para poner en marcha unos programas de este tipo, no son necesarios recursos de especial cuantía, sino que se necesita, por una parte, una labor decidida de apoyo a los mismos y, por otra, coordinación interinstitucional.

Las ponencias incluyeron programas prototipos de control de la coinfección TB-VIH y la coenfermedad TB-sida en España, sobre los siguientes aspectos (según el orden de su presentación, ver anexo II, D):

1. La capacidad de protección frente a la TB de la profilaxis supervisada con isoniacida, en una cohorte de sujetos adictos a drogas parenterales en una comunidad terapéutica,

de los que aproximadamente la mitad de ellos estaban además infectados por el VIH.

2. La efectividad de unos programas supervisados de tratamiento y profilaxis de TB en un centro de atención de drogas, en el que sus casos son atendidos en régimen ambulatorio. Estos programas están en íntima conexión con el de reducción de daños del centro (tratamientos de mantenimiento con metadona).

3. La experiencia en IIPP de control de la tuberculosis, un medio en el que merece la pena recalcar que todos los tratamientos son directamente observados. En este medio, tanto los tratamientos como las profilaxis cuentan con dificultades logísticas de envergadura para que se finalicen, entre ellas la elevada movilidad de la población penitenciaria y la colaboración inconsistente de los internos. Según se refirió con anterioridad (figura 3) un porcentaje apreciable de los tratamientos no se completan en prisión porque los internos obtienen la libertad; tampoco las quimioprofilaxis se finalizan en muchos casos, tanto por abandono como por paso de los reclusos a un régimen de libertad. Desde una perspectiva positiva, la existencia de recursos humanos y materiales en las IIPP y la accesibilidad del paciente con infección tuberculosa facilitan el control de esta infección, ya que iniciadas en muchos

casos unas pautas de tratamiento o profilaxis, debiera asegurarse su continuación cuando los internos salen de prisión.

4. La notable efectividad de un programa de tratamiento de la tuberculosis basado en la coordinación intra y extrapenitenciaria, cuyas claves han sido su conexión con los recursos sociales y con el establecimiento de unos incentivos (inclusión en programas de mantenimiento con metadona, ingresos en centros sociosanitarios o ayudas para vivienda o comida). El tratamiento se realizó mediante observación directa, rutinariamente en la prisión, y parcialmente durante el seguimiento extrapenitenciario de los casos en los programas de metadona.

5. La experiencia del programa de prevención y control de la TB de la ciudad de Barcelona, de más de diez años de actividad. Este programa está articulado en cuatro subprogramas: de detección de casos (que incluye un sistema de vigilancia epidemiológica activa); de control (con el objeto de garantizar el cumplimiento del tratamiento, habiéndose alcanzado en los casos de coinfección VIH-TB unos porcentajes de cobertura superiores al 90-95% en los últimos años); de prevención (centrado en el estudio de contactos y de cumplimiento de la quimioprofilaxis, destacando negativamente que sólo el 5,3% de los pacientes con sida habían realizado profilaxis antituberculosa, mientras que el 32% de los casos de sida habían debutado con TB) y de prestación social (para proveer prestaciones a los pacientes con problemas de índole socio-sanitaria). Con todas estas medidas, la incidencia de TB en Barcelona ha pasado de 65,7/100.000 en 1992 a 48,5/100.000 en 1998, a pesar de que el porcentaje de VIH+ en los casos con TB ha sido siempre superior al 20%.

6. Los datos del programa de la Comunidad Autónoma de Madrid, iniciado en 1995, y constituido por cuatro subprogramas: vigilancia epidemiológica, coordinación de la red de micobacteriología, formación de pro-

fesionales y estrategias de intervención. Estos subprogramas se concretan en un nivel local en cada área sanitaria. Las tasas de incidencia para 1994 y 1997 han sido 44,9 y 29,8 por 100.000 habitantes respectivamente, caída que en buena parte está asociada con el descenso del porcentaje de casos de TB con VIH+, que ha bajado del 41% al 26,6%. La tasa de coinfección TB-sida ha sido del 7,9/100.000 en 1997. Los tratamientos directamente observados se han realizado en torno al 10% de los casos, y el objetivo del programa es cubrir a todos los que tengan criterios predictores de mala cumplimentación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Relevancia

La coinfección TB-VIH tiene una marcada relevancia epidemiológica y clínica en España. Los datos de diversos registros, de informes de diferentes instituciones y de múltiples estudios objetivan el impacto notable de la interrelación de estas dos enfermedades transmisibles, tanto en el marco de la asistencia como en el de la salud pública de toda España.

Tratamiento

Se recomienda la pauta convencional con tres fármacos como tratamiento de la TB inicial en pacientes VIH+. La pauta terapéutica debe incluir sistemáticamente el uso de rifampicina que, si ésta no pudiese emplearse por interacciones con los antirretrovirales, podrá sustituirse por rifabutina. En presencia de sospecha clínica o epidemiológica de resistencia a isoniazida o a otros antituberculosos, está justificado la introducción empírica de un cuarto fármaco antituberculoso. Se recomienda disponer de información sobre las resistencias a los agentes antituberculosos en España, para su empleo en la práctica asistencial en los paciente con in-

fección por VIH. No existe una recomendación unánime sobre la duración precisa del tratamiento, considerándose que debe ser entre 6 y 9 meses, aceptándose un mínimo de 6 meses en los casos con respuesta clínica y microbiológica favorables y siempre que se asegure una buena cumplimentación.

Quimioprofilaxis

Debe hacerse un especial énfasis en el diagnóstico y en la profilaxis de la infección tuberculosa en las personas con infección por VIH. Un empleo correcto del PPD y de los otros tests cutáneos, antes y después de la terapia antirretroviral de alta eficacia, así como una amplia interpretación de las indicaciones de profilaxis de acuerdo con los antecedentes epidemiológicos, son claves para el control de la TB. La quimioprofilaxis debe realizarse en los casos en los que se trate de personas con contactos íntimos con pacientes con tuberculosis pulmonar, con independencia de los resultados de sus PPD. Los sujetos PPD+ son, obviamente, de forma sistemática candidatos a la profilaxis. En los pacientes VIH+ y PPD- el uso de los antecedentes epidemiológicos y de los test cutáneos facilita, en cada caso individual, la decisión de la indicación de profilaxis. La pauta convencional con isoniazida ha de tener una duración mínima de 6 meses, siendo deseable que se mantenga de 9 a 12 meses. Las pautas de profilaxis de menor duración (2 ó 3 meses) con dos antituberculosos (RIF+PZA o RIF+INH, respectivamente) constituyen unas buenas alternativas, con ventajas de índole logística y de cumplimentación; cuando se indiquen, se debe asegurar su correcta realización.

Tratamiento y quimioprofilaxis supervisadas:

Las pautas de tratamiento y profilaxis supervisadas deben considerarse como el estándar de buena práctica en los casos VIH+, debiendo asegurarse su empleo muy espe-

cialmente en todos los casos con criterios pronósticos de mala cumplimentación, tanto para optimizar el beneficio individual de cada caso con TB, como para disminuir el riesgo de salud pública de transmisión de la tuberculosis.

Programas de control

Los programas de control de la tuberculosis han de ser una prioridad asistencial y de salud pública, requiriendo el respaldo de las autoridades sanitarias, los recursos apropiados y, muy especialmente, una buena coordinación interinstitucional. De esta forma, estos programas conseguirán la efectividad que inequívocamente pueden y deben lograr. En concreto, debe conseguirse la máxima coordinación entre la asistencia intra y extrapenitenciaria, los recursos asistenciales y de salud pública convencionales, los de atención a drogodependientes y los de apoyo social.

AGRADECIMIENTOS

El Consejo Asesor Clínico y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida agradecen a los ponentes, moderadores y asistentes a la reunión su valiosa colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. MMWR 1998.47. N.ºRR-20.
2. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for national programs (2nd ed.). Ginebra: World Health Organization; 1997.
3. Wilkinson D. Prevention therapy for tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review) Oxford: The Cochrane Library; 1998.
4. Grupo de trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Bare) 1992; 98: 24-31.

5. Buzón L. y Grupo de trabajo sobre Tuberculosis y Subcomisión de Fomación del Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis. La Tuberculosis: un problema de Salud Pública. Material docente de apoyo para profesionales sanitarios. Documentos Técnicos de Salud Pública. Madrid: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales; 1999.
6. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad De Madrid. Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Madrid: Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud; 1997.
7. Libro de Ponencias y Comunicaciones. II Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Barcelona - 5, 6 y 7 de noviembre de 1998.
8. Grupo de Trabajo del PMIT. La Tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Muticéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. (En prensa).
9. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med. Clin. (Barc)* 1999; 112: 151-6.
10. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 1-6.
11. Pulido F, Iribarren JA, Kindelan JM y Moreno S. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes con VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (Supl 1): 20-28.
12. Viciano P, Miralles-Martín P, Knobel H y Gatell JM. Actualización de las profilaxis de las infecciones oportunistas en la era de los inhibidores de la proteasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (Supl 1): 1-10.
13. Jansà JM, Serrano J, Caylá JA, Vidal R, Ocaña I, Español T. Influence of the human immunodeficiency virus in the incidence of tuberculosis in a cohort of intravenous drug users: effectiveness of anti-tuberculosis chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (2): 140-146.
14. Marco A, Caylá JA, Serra A, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, Rubot N, Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment in Prisoners. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. *Eur Respir J* 1998; 12: 967-971.
15. Caylá JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal T y Panella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 608-615.
16. Pulido F, Peña JM, Rubio R, González J, Costa JR, Vázquez JJ, et al. Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 163-166.
17. Pulido F, Peña JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med* 1997; 157: 227-32.
18. Moreno S, Miralles P, Diaz MD et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1729-34.
19. Guelar A, González-Marín J, Gatell JM, García-Tejero C, Mallolas J, Pedro S, Miró JM et al. Patterns of resistance of Mycobacterium tuberculosis in Spanish patients infected with human immunodeficiency virus type-1. *Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 110-113.
20. Ausina V, Riutort N, Viñado B, Manterola JM, Ruíz-Manzano J, Rodrigo C, et al. Prospective study of drug resistant tuberculosis in Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 105-110.
21. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda in adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
22. Mwinga AG, Hosp M, Godfredy-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447-2457.
23. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-92.
24. Gordín F, Chaisson R, Matts J, et al. A randomized trial of 2 months of rifampin (RIF) and pyrazinamide (PZA) versus 12 months of isoniazid (INH) for the prevention of tuberculosis (TB) in HIV-positive (+), PPD+ patients (Abstract). 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago IL; 1998.

ANEXO I

ASISTENTES A LA REUNIÓN

Francisco Babín Vich
 Jesús Castilla Catalán

Mercedes Díez Ruiz-Navarro
Isabel Corella
Pedro Montilla de Mora
José Antonio Iribarren Loyarte
Federico Pulido
Santiago Moreno Guillén
Enrique Gil López
Josep M.^a Jansa
Pilar Hernández
Miguel A. Mulas
Andrés Marco Mouriño
Joan Caylá Buqueras
Julio Ancochea Bermúdez
Javier Solera Santos
Rafael Rey Durán.
María Ordoús
María José Bravo Portela
Angela Bolea Laguarde
Luis Guerra Romero (coordinador de la reunión)
Isabel Noguer Zambrano
Mónica Suárez Cardona
Francisco Parras Vázquez

ANEXO 2

PROGRAMA DE LA REUNIÓN

A. **Epidemiología de la coinfección VIH y TB;** moderador: Dr. Francisco Babín

Objetivos: cuantificar el problema, su distribución geográfica y factores de riesgo en nuestro medio; analizar un brote de tuberculosis multirresistente.

1. Sida y TB: datos del Registro Nacional y de otras fuentes propias de la SPNS. *Dr. Jesús Castilla.*

2. Resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis y de otras fuentes de vigilancia sobre TB. *Dra. Mercedes Díez.*

3. La situación en instituciones penitenciarias. *Dra. Isabel Corella.*

4. Brotes de TB multirresistentes. *Dr. Francisco Babín.*

B. **Tratamientos frente a la TB;** moderador: Dr. Pedro Montilla.

Objetivos: contestar a una serie de preguntas, tales como: ¿Hay que usar 3 ó 4 fármacos? ¿Cuáles, con qué pautas y durante cuánto tiempo? ¿Cómo seleccionar los tuberculostáticos en relación con los antirretrovirales? ¿Cuáles son los resultados de los tratamientos supervisados?

1. El tratamiento de la TB en pacientes con infección por VIH: revisión de las evidencias científicas. *Dres. José A. Iribarren y Juan M. Santamaría.*

2. Recomendaciones nacionales e internacionales. Propuestas de GESIDA. *Dr. Federico Pulido.*

C. **Profilaxis frente a la TB;** moderador: Dr. Luis Guerra

Objetivos: contestar a una serie de preguntas: ¿A quién prescribirla? ¿Qué hacer con los anérgicos? ¿Con qué fármacos y cuánto tiempo hay que hacer la quimioprofilaxis?

1. La profilaxis de la TB en los pacientes con infección por VIH: revisión de las evidencias científicas. *Dr. Santiago Moreno.*

2. Recomendaciones nacionales e internacionales. Propuestas de GESIDA. *Dr. Pompeyo Viciano.*

D. **Programas asistenciales y de control de la TB;** moderador: Dr. E. Gil.

Objetivos: contestar a una serie de preguntas: ¿cómo hacer tratamientos y las profilaxis supervisados, cuál es nuestra experiencia y cómo potenciarlos? ¿qué barreras

existen para una correcta coordinación entre los recursos asistenciales?

1. Efectividad de la quimioprofilaxis en UDVP. *Dr. Josep M. Jansá.*

2. Tratamientos supervisados en los programas de mantenimiento con metadona. *Dra. Pilar Hernández.*

3. Programas de Instituciones Penitenciarias. *Dr. Miguel A. Mulas.*

4. Tratamientos supervisados y la coordinación intra y extra penitenciaria. *Dr. Andrés Marco.*

5. La experiencia de la ciudad de Barcelona: coordinación de vigilancia y control. *Dr. Joan Caylá.*

6. La experiencia de la Comunidad de Madrid: coordinación de vigilancia y control. *Dr. Julio Ancochea.*