

The Biologist
(Lima)

RESEARCH NOTE/ NOTA CIENTÍFICA

TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN LA CIUDAD DE LIMA, PERÚ

LATENT TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE PATIENTS IN THE CITY OF LIMA, PERU

Jesús Rojas-Jaimes¹¹Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Universidad Cayetano Heredia-Lima-Perú.
fago200179@yahoo.es

The Biologist (Lima), 2011, 9 (2), jul-dic: 235-240.

ABSTRACT

The aim of this study was to detect patients with latent TB in high-risk HIV positives (HIV +) in the city of Lima, Peru in order to provide this population with appropriate treatment to avoid complications from HIV-Tuberculosis in these patients. Early diagnosis of tuberculosis is important in HIV patients. 392 HIV + patients were sampled to detect active and latent TB with the MODS culture methods and Quantiferon® - Gold, respectively. 4% of patients had active TB and 17% latent TB, a statistically significant difference ($P=0.003$). The results show a high incidence of infected patients with a high probability of developing active TB and entering an AIDS phase, because these patients are not diagnosed promptly to an infection by *M. tuberculosis*. The results help to provide quick action to provide adequate treatment to patients with detected tuberculosis, especially with active tuberculosis. With timely treatment the potential risk of an epidemic with antibiotic-resistant strains can be avoided, as registered in previous studies.

Key words: Latent, Lima, tuberculosis, VIH.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue detectar pacientes con tuberculosis latente de alto riesgo VIH positivos (VIH+) en la ciudad de Lima, Perú con el fin de brindar a esta población un tratamiento adecuado que evite la complicación por las infecciones VIH-Tuberculosis en los pacientes. Es importante el diagnóstico temprano de la tuberculosis en pacientes con VIH. 392 pacientes VIH+ fueron muestreados para detectar tuberculosis activa y latente con los métodos de Cultivo MODS y Quantiferon® - Gold, respectivamente. El 4% de los pacientes mostraron tuberculosis activa y 17% tuberculosis latente con una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,003$). Los resultados muestran una alta incidencia de pacientes infectados con una alta probabilidad de desarrollar una tuberculosis activa y entrar a fase SIDA, debido a que no son diagnosticados oportunamente con una infección por *M. tuberculosis*. Los resultados ayudan a brindar una acción rápida para proporcionar un tratamiento adecuado a los pacientes detectados con tuberculosis, en especial con tuberculosis activa. Con el tratamiento oportuno se evitaría el riesgo potencial de una epidemia con cepas resistentes a los antibióticos, como ya esta registrado en estudios previos.

Palabras claves: Latente, Lima, tuberculosis, VIH.

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH es una de las enfermedades más devastadoras hoy en día, existen poblaciones en África donde el 50% de las muertes es atribuido a la infección por VIH (Reuter *et al.* 2010). Otro grupo altamente susceptible en la población, son los niños que pueden adquirir enfermedades oportunistas en forma cotidiana o por viajes (Mofenson *et al.* 2009).

Una pandemia sumada en muchos casos a los pacientes VIH+, es la tuberculosis. La tuberculosis que es causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* (TB) es un patógeno que integra un complejo de seis diferentes micobacterias. La tuberculosis es registrada desde tiempos antiguos como en las momias egipcias y en los escritos babilónicos y chinos. Aunque el patógeno puede ser erradicado en un 10% de la población existe otro 90 % donde el sistema inmune solo controla la infección hasta una etapa progresiva, esta etapa es llamada tuberculosis latente (Ahmad 2011). La tuberculosis latente se define como la infección por *M. tuberculosis* que está enfocada en un granuloma que permanece en una fase no replicativa, pero que retiene la capacidad de dejar la latencia, desarrollándose así una tuberculosis activa (Ahmad 2011). En muchos casos 1/3 de la población esta infectada en forma latente (Ahmad 2011). El bacilo puede estar en forma latente por un largo periodo, como 30 años o aun más por toda la vida (Ahmad 2011). Cuando se presenta un problema en la inmunidad mediada por células existe la posibilidad de reactivación del bacilo latente, dejando el órgano en que ocurrió la infección primaria (Ahmad 2011).

Ahora el mundo enfrenta una dupla mortal, personas infectadas por VIH y por *M. tuberculosis*. La infección por VIH causa la destrucción de células TCD4, las cuales juegan

un rol vital en la protección contra la tuberculosis, así también esta definido que cuando un paciente VIH+ se le detecta tuberculosis activa el paciente pasa al estado SIDA en una progresión que puede ser fatal (Reuter *et al.* 2010, Ahmad 2011). Un punto importante a considerar es que los pacientes VIH+ están en un riesgo de contraer la infección por *M. tuberculosis* con un valor tres veces mayor que los pacientes con un sistema inmunológico competente (Cohen *et al.* 2010).

Un estudio demuestra que el 75% de las personas VIH+ -tuberculosis fueron detectadas en los primeros 30 días de la fase SIDA (Pacheco *et al.* 2008), siendo necesario un diagnóstico temprano de la tuberculosis; además, existe un riesgo aun mayor que solo la infección por *M. tuberculosis* en pacientes VIH+ y es desarrollado en pacientes multidrogos resistentes y resistentes a las terapias conocidas (MDR y XDR). Estos factores se incrementan cuando no se diagnostica en forma temprana la infección por *M. tuberculosis*. Un tópico importante es que muchos pacientes con tuberculosis son cultivo negativo, exigiendo una prueba ideal de diagnóstico de tuberculosis latente (Cohen *et al.* 2010). De otra manera, existe la posibilidad de una epidemia local que se puede amplificar (De Riemer *et al.* 2007).

Debido a la trascendente importancia de detectar tuberculosis latente especialmente en inmunosuprimidos, se han desarrollado pruebas de detección del interferón gamma que se expresan en forma cuantitativa cuando una persona es expuesta al bacilo que causa la tuberculosis (Weimin *et al.* 2009); además la prueba Quantiferon® - Gold registra que no existe reacción cruzada con las poblaciones vacunadas con la BCG (Bacilos Calmet Guerin). Este tipo de pruebas contribuyen a la antibioterapia en pacientes VIH+ diagnosticados en forma temprana con Tuberculosis, implementándose el uso adecuado de retrovirales para una recuperación del sistema inmune llevando a un

mejor pronóstico (Pacheco *et al.* 2008).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

392 pacientes infectados por VIH de tres hospitales públicos de Lima Nivel III 1, Perú fueron reclutados. Se seleccionaron por inclusión pacientes en la que los hospitales informaban en la historia clínica un diagnóstico de VIH+. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores a 15 años, con tratamiento para combatir la tuberculosis, administración de terapia preventiva de isoniazida por 12 meses previos, y los que eran incapaces de brindar un consentimiento escrito en donde se informaba sobre el tipo de trabajo a efectuar con las muestras colectadas con el objetivo de evaluar la prevalencia de pacientes infectados con Tuberculosis. Los procedimientos se desarrollaron en los Laboratorios de Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Los pacientes no fueron pagados, pero se les reembolsó los gastos de pasajes por ir al centro de recolección de muestras (las que consistieron en una muestra de sangre venosa colectada en un tubo vacuteiner con Heparina a 5 mL y una muestra de esputo paralela a cada paciente).

Procedimientos de laboratorio

Se descontaminó la muestra de esputo con Hidroxido de Sodio y N-acetyl-L-cysteina en una concentración final al 1%. Se agregó 720 uL de muestra descontaminada en medio MODS (Medio para la Observación Microscópica de *Mycobacterium tuberculosis*). Los cultivos fueron preparados en placas de cultivo para tejidos de 24 pocillos, la preparación del medio consistió en un medio base 7H9, ácido oxálico, albúmina, dextrosa y catalasa (OADC) y el complejo de antibióticos, entre ellos la anfotericina B, el ácido Nalixídico y la trimetropina (PANTA-Becton Dickinson). Se incubó el cultivo a 37 °C y se realizó la observación microscópica

todos los días, excepto los sábados y domingos por tres semanas consecutivas. Los pacientes que resultaron positivo a cultivo se consideraron pacientes en estado SIDA (Reuter *et al.* 2010, Ahmad 2011). Para la identificación de la tuberculosis latente, se sacó sangre a los pacientes en un tubo con anticoagulante y se incubó la muestra por 24 h a 37°C según el inserto del Kit-Quantiferon® - Gold. Se procedió a centrifugar para separar las células del plasma. Se utilizó el plasma para la observación de presencia de interferón gamma, por el método de reacción enzimática colorimétrica de ELISA (Cellestis 2011).

RESULTADOS

El 18,37% (72/392) de los pacientes que presentaron infección de tuberculosis fueron positivos al Quantiferon® - Gold (Tabla 1)

Tabla 1. Evaluación de la infección con tuberculosis latente usando la prueba Quantiferon®-Gold en 392 pacientes con VIH.

Quantiferon® - Gold	Frecuencia	%
Ausencia	320	81,63
Presencia	72	18,37

Tabla 2. Asociación entre el cultivo con el medio MODS-7H9 para la presencia de tuberculosis activa y el Quantiferon® - Gold para la presencia de tuberculosis latente en 392 pacientes con VIH.

	Quantiferon® - Gold	
	Ausencia	Presencia
Medio MODS-7H9	Ausencia 313	65
	Presencia	7

Los falsos negativos en cultivo por Quantiferon® - Gold representaron el 8,86% de error de la prueba. Un 17% y 4% presentaron una infección latente e infección activa para tuberculosis (Tabla 2).

Tabla 3. Asociación entre MODS-7H9 con el Quantiferon®-Gold, edad y sexo de 392 pacientes con VIH.

MODS-7H9	Odds radio	EE	z	P>/z/	Intervalos de Conf. 95%
Quantiferon-Gold	13,94	12,51	2,94	0,003	2,40 a 8,09
Edad	1,01	0,04	0,18	0,85	0,93 a 1,09
Sexo	1,59	1,23	0,60	0,54	0,34 a 7,24

EE= Error estándar

La Tabla 3 de doble entrada expresa que existieron diferencias estadísticamente significativa entre el cultivo MODS -7H9 y el Quantiferon. La edad y el sexo no estuvieron asociados estadísticamente a la infección.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó una alta incidencia de pacientes VIH positivos infectados con el bacilo de la tuberculosis. Los datos del estudio mostraron casos de tuberculosis latente, así como tuberculosis activa en pacientes VIH+ (Tablas 1 y 2). En los pacientes estudiados el 4% fueron cultivos positivos, en comparación al 17% de pacientes con tuberculosis latente con una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.003$), lo que nos lleva a pensar que la gran mayoría estaba aun con un sistema inmunológico competente, aunque con una alta probabilidad de desarrollar tuberculosis activa. En esta etapa de latencia es necesario el diagnóstico temprano de tuberculosis, además a pesar de estar aun con un sistema inmune competente, estos pacientes son altamente susceptibles a otras infecciones complicando así el diagnóstico y el tratamiento del paciente por el uso masivo de fármacos y los efectos colaterales.

El diagnóstico temprano de la tuberculosis nos permite implementar una terapia con el uso de isoniazida especialmente en pacientes VIH+ (Cohen *et al.* 2010, Ahmad 2011). La prueba para la detección temprana de infección por *M.*

tuberculosis fue de gran utilidad, a pesar de existir un margen de error de 8,86% (falsos negativos) en la prueba usada que midió el Interferón Gamma en pacientes expuestos a *M. tuberculosis* frente al cultivo MODS. Se hace evidente lo útil de usar estas pruebas debido a que se pudo detectar infección en 58 pacientes que no fueron detectados por cultivo y que representan un 73,4% de la población infectada (Ahmad 2011). Es importante mencionar que la infección por *M. tuberculosis* interfiere en la correcta comunicación celular, en especial en la presentación de antígenos a través de la Molécula Mayor de Histocompatibilidad Tipo II (MHCII) que favorece la transinfección del VIH sumando otro factor importante para realizar el diagnóstico temprano (Reuter *et al.* 2010). Se infiere un mal pronóstico en los pacientes VIH+ con tuberculosis, por tanto se hace necesario el tratamiento temprano de la tuberculosis, lo que aumenta la posibilidad de vivencia en pacientes VIH+; así como la supresión del riesgo de infección por *M. tuberculosis* a otros pacientes (Whalen *et al.* 2000, Escombe *et al.* 2007). Se hace evidente que se necesitan medidas conjuntas para afrontar en forma óptima la dupla mortal VIH-TB como el tratamiento sostenido liderado por profesionales competentes en el área, con la implementación de una política de estado y el diagnóstico temprano de la tuberculosis.

Otro factor vital relacionado al diagnóstico temprano de la “tuberculosis latente” sería un tratamiento adecuado después del diagnóstico, debido a que se suprimen los riesgos como la

aparición de pacientes MDR o XDR, y de infecciones oportunistas (Abdool *et al.* 2009).

Por lo tanto los datos obtenidos en el presente estudio ayudarán a tratar a los paciente que podrían entrar en fase SIDA (VIH positivo + Cultivo positivo=Fase SIDA), a los cuales se les debería brindar una quimioprofilaxis y cuidados especiales. Por tanto el diagnóstico temprano resulta en una mejor calidad de vida de los pacientes, con la implementación y ejecución de un programa de salud preventiva (para que los pacientes eviten la infección por otras etiologías).

AGRADECIMIENTO

Agradecimientos a los Médicos Investigadores David Moore del Imperial College-London y a Krishna Harvard Medical School-United States, por el financiamiento del presente estudio. Así como a Mirko Zimic de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) por la ayuda con los datos estadísticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdool, K.S.; Churchyard, G.; Abdool, K.Q. & Lawn, S. 2009. HIV infection and tuberculosis in South Africa: an urgent need to escalate the public health response. *Lancet*, 12: 921–933.
- Ahmad, S. 2011. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 10:1551-17.
- Cellestis. 2011. Clinicians guide to QuantiFERON®-TB Gold. Viable en: <http://www.maine.gov/dhhs/etl/micro/cclinicianguide.pdf> leído el 10 de julio del 2011.
- Cohen, T.; Murray, M.; Wallengren, K.; Alvarez, G.; Samuel, E. & Douglas, W. 2010. The prevalence and drug sensitivity of tuberculosis among patients dying in Hospital in KwaZulu-Natal, South Africa: a postmortem study. *PLoS Medicine*, 7: 1-8.
- De Riemer, K.; Kawamura, M.; Hopewell, P. & Daley, C. 2007. Quantitative impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on tuberculosis dynamics. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 176: 936–944.
- Escombe, R.; Oeser, C.; Gilman, R. ; Navincopa, M.; Ticona, E.; Martinez, C.; Caviedes L.; Sheen, P.; Gonzales, A.; Noakes, C.; Moore, D.; Friedland, J. & Evans, C. 2007. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-Infected patients, using an *in vivo* air sampling model. *Clinical Infections Diseases*, 44: 1349–1357.
- Jiang, W.; Shao, L.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Meng, C.; Xu, Y., Huang, L.; Wang, Y.; Wang, Y.; Weng, X. & Zhang, W. 2009. High-sensitive and rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by IFN- γ release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area. *BMC Immunology*, 10:31.
- Mofenson, L.M.; Brady, M.; Danner, S.; Dominguez, K.L.; Hazra, R.; Handelsman, E.; Havens, P.; Nesheim, S.; Read, J.S.; Serchuck, L. & Van Dyke, R. 2009. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-Infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics*. *MMWR*, 58: 1-166.
- Pacheco, A.; Durovni, B.; Cavalcante, S.; Lauria, M.; Moore, R.; Moulton, L.; Chaisson R. & Golub, R. 2008. AIDS-related tuberculosis in Rio de Janeiro,

Brazil. PloS one, 3:1-6.
Reuter, M.; Pecora, N.; Harding, C.; Canaday, D. & Mc Donald, D. 2010. *Mycobacterium tuberculosis* promotes HIV *trans*-infection and suppresses major histocompatibility complex class II antigen processing by dendritic cells. Journal of Virology, 84: 8549–8560.
Whalen, C.C.; Nsubuga, P.; Okwera, A.; Johnson, J.L.; Hom, D.L.; Michael,

N.L.; Mugerwa, R.D. & Ellner, J.J. 2000. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda AIDS. 14: 1219–1228.

Fecha de recepción: 19 de julio del 2011.
Fecha de aceptación: 17 de noviembre del 2011.