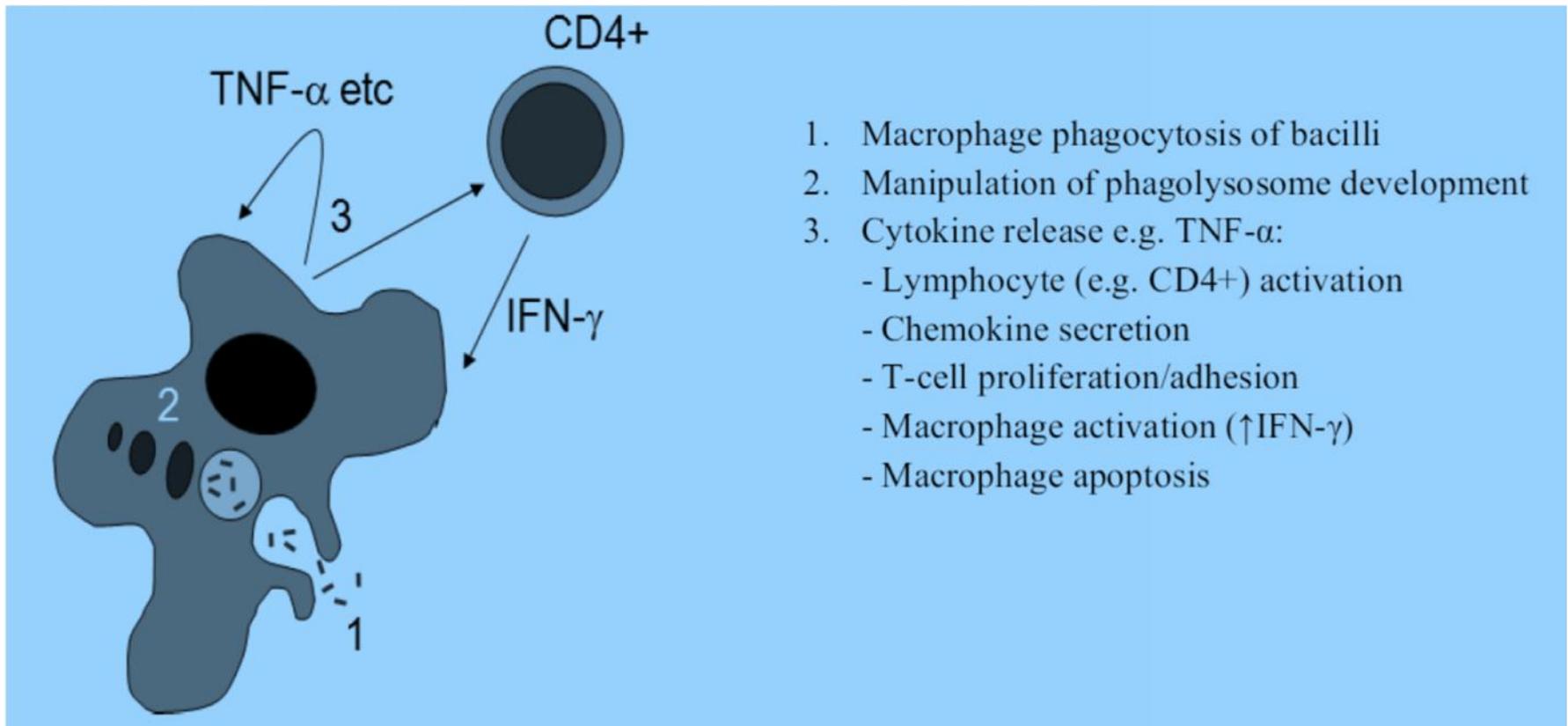


INMUNODEPRESIÓN Y TUBERCULOSIS

Prof. Dr. Domingo Palmero
Hospital Muñiz, UBA, USAL, OPS

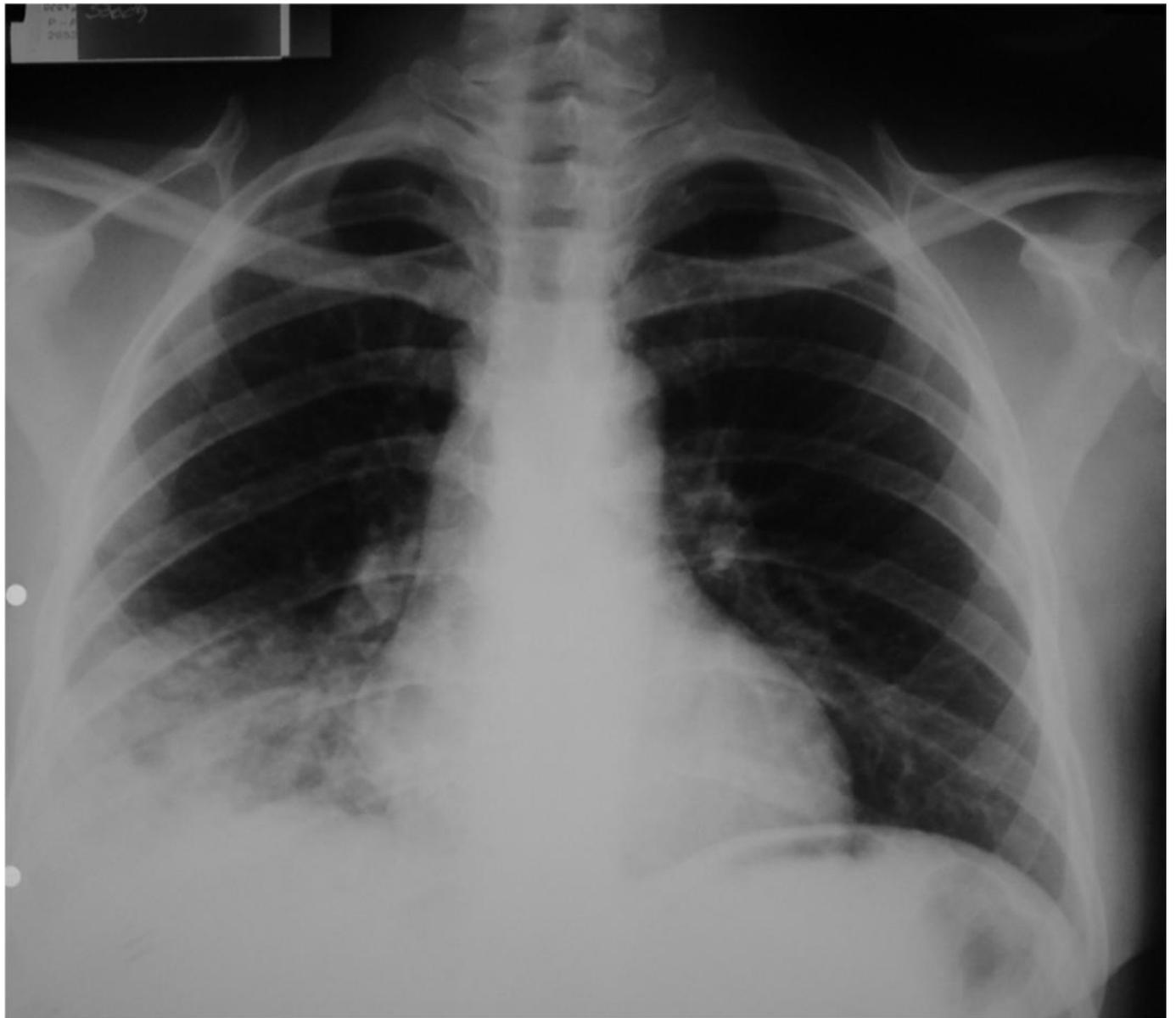


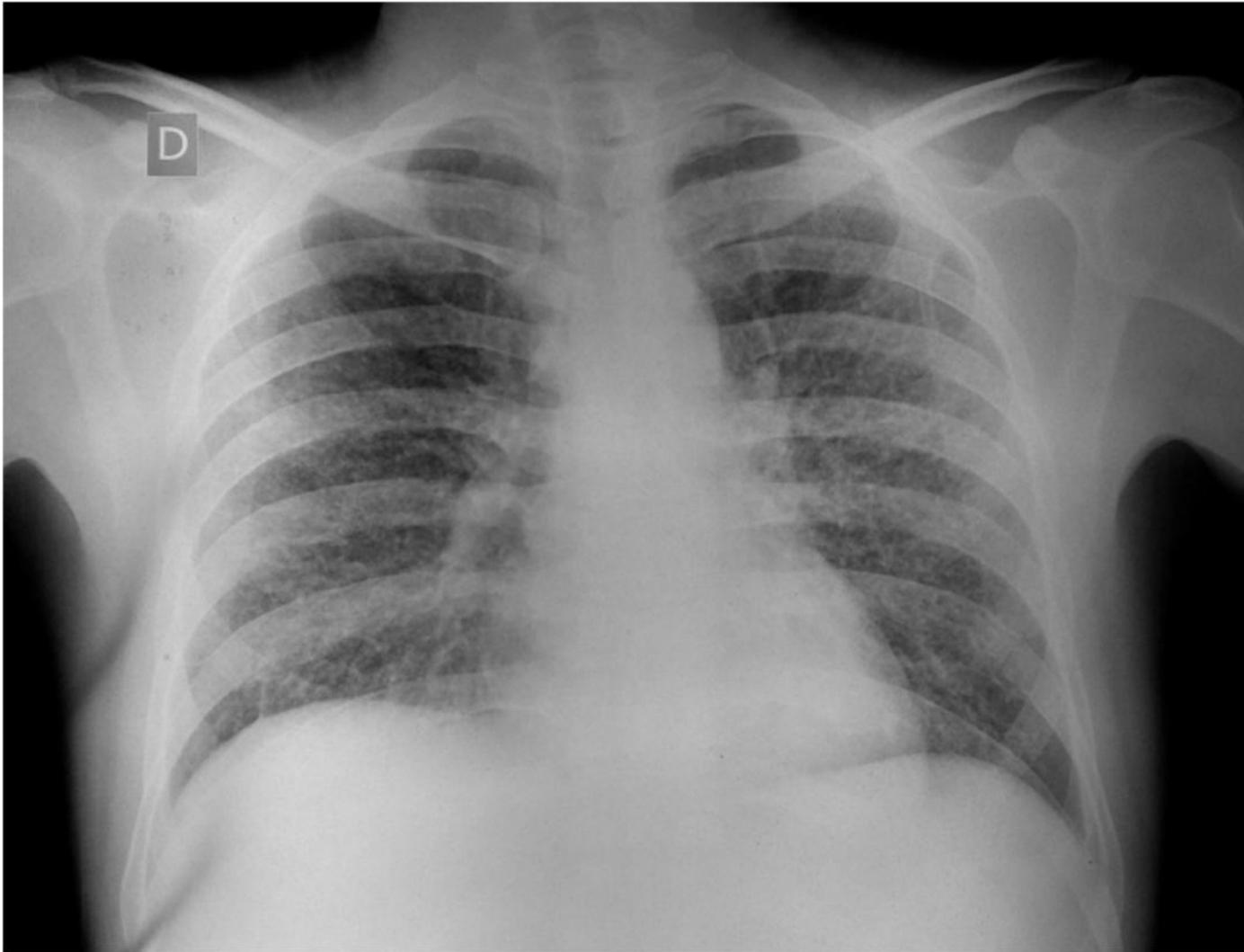
The Immunopathology of Tuberculosis – An Update. Brown CS, Price NM. Current Respiratory Medicine Reviews, 2013

Inmunodepresión y tuberculosis

- Diabetes
- VIH /sida
- Medicamentos biológicos: anti-TNF
- Trasplantes
- Medicaciones inmunodepresoras: corticoides, citostáticos.
- Inmunodeficiencias

41 años, fem,
DBT no dg
previamente.
Amoxi-clav.
Escasa
respuesta,
BK +





Enfermedad de Crohn, 34 años, adalimumab.

Y.M. 67 años.

Trasplantado renal.

Rapamicina + deltisona B

Dg por LB selectivo.

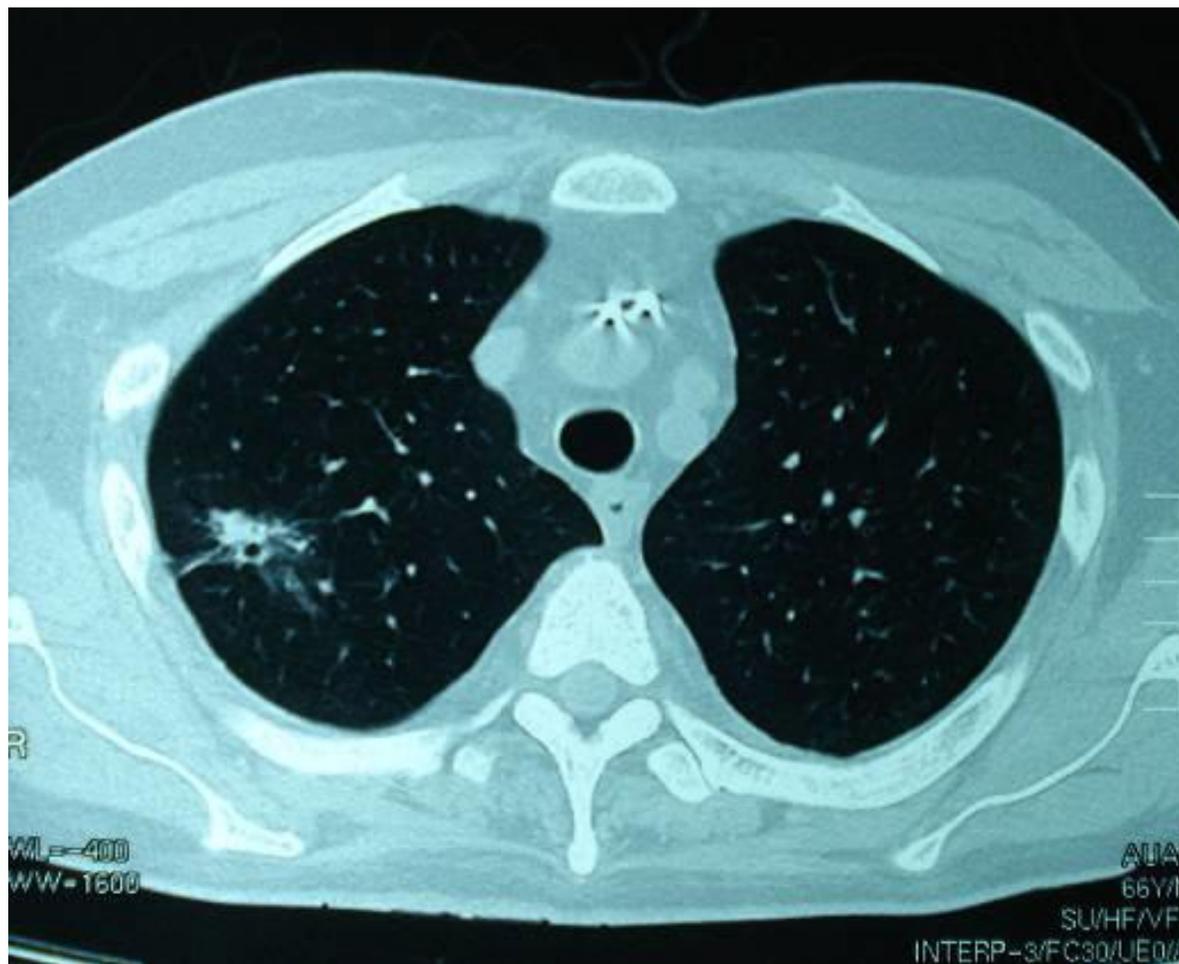
C: *M. tuberculosis*,
pansensible.

Agosto 2009: HZELfx

Visión bultos (glaucoma +
EMB).

Polineuritis grave (INH).

Lfx Z Cs Eto + B6.



TUBERCULOSIS Y TRASPLANTES

- La magnitud del problema depende de la incidencia local de TB (países desarrollados: < 1%; India, Pakistán: > 10%).
- Más frecuente en trasplantes de órganos sólidos (TOS) que en los de células hematopoyéticas (TCH).
- Investigación de TB en el donante.
- Investigación de TB latente o activa en el receptor ¿cómo?
- TB adquirida posteriormente.
- Un problema: ¡la rifampicina y sus interacciones!

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Antibody deficiencies

- Congenital agammaglobulinemia
- X-linked agammaglobulinemia
- Common variable immunodeficiency
- IgA deficiency
- IgG subclass deficiency
- Transient hypogammaglobulinemia of infancy
- Non X-linked hyper IgM syndrome

T cell deficiencies

- DiGeorge syndrome

Phagocytic disorders

- Chronic granulomatous disease

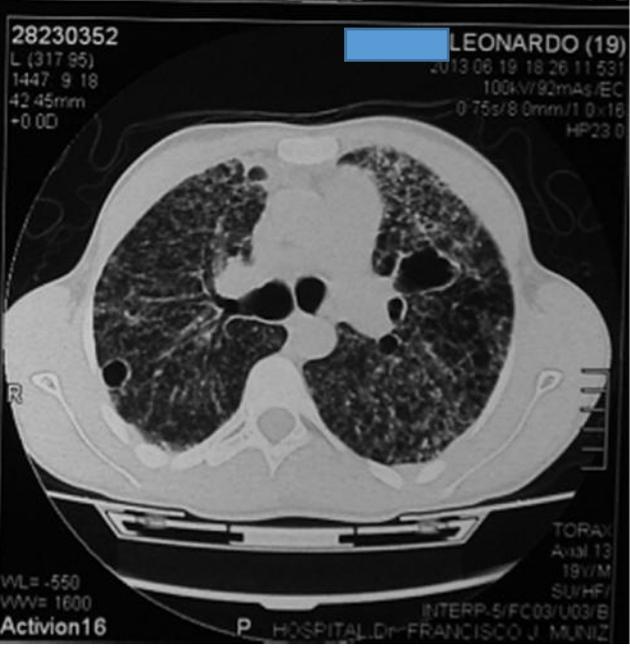
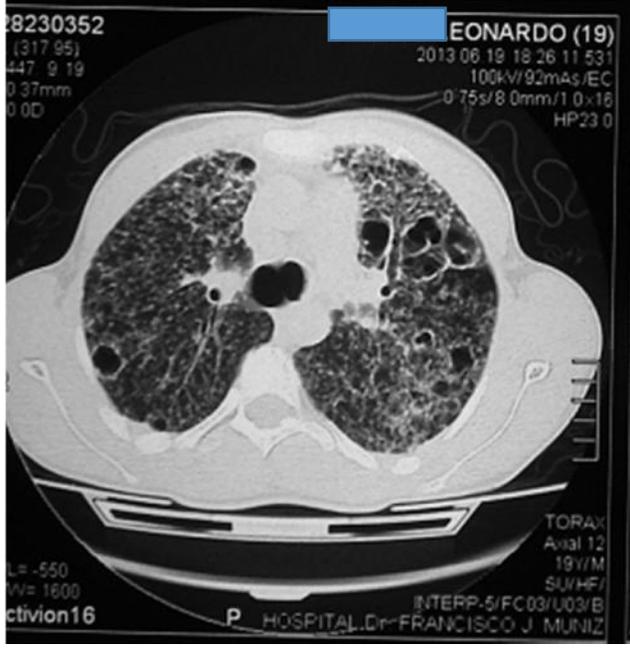
Combined immunodeficiencies

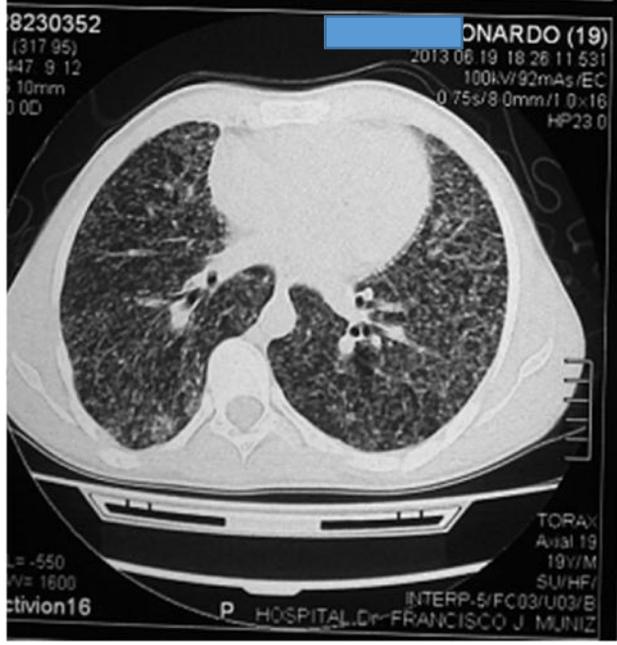
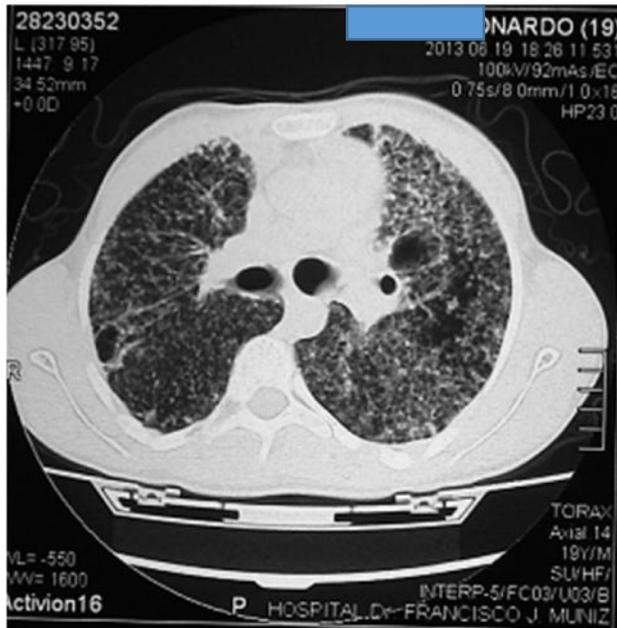
- Combined deficiencies
- X-linked SCID
- Other SCID
- X-linked hyper-IgM syndrome
- Wiskott-Aldrich syndrome
- Hyper-IgE syndrome

El síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE) fue descrito inicialmente como síndrome de Job (1966) y posteriormente por Buckley en 1972. Frecuentes infecciones estafilocócicas.



Síndrome de Job y tuberculosis miliar. Gamberale A, y col. Medicina (B Aires) 2014.





DIAGNÓSTICO DE INFECCION LATENTE EN TB (ILT)

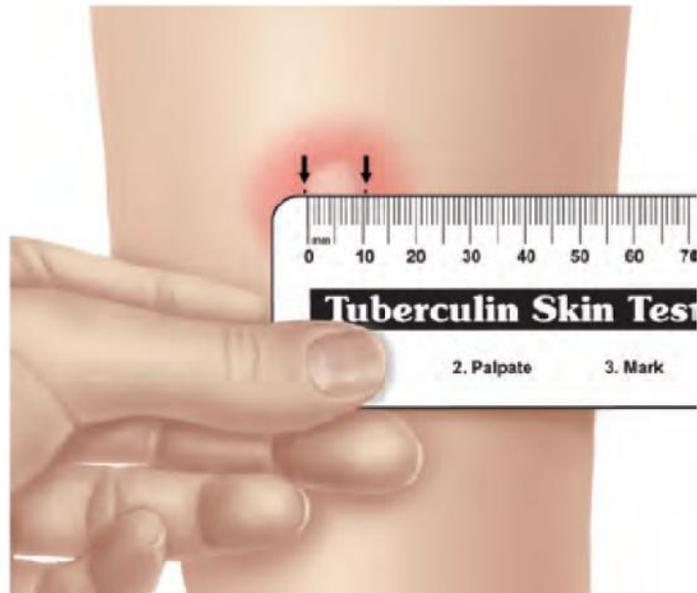
- Pruebas tuberculínicas: PPD (RT23) 2 UT, 5 mm se considera positiva en inmunodeprimidos.
- Ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs): Quantiferon y T-Spot. Más específicos.
- Ambos tienen bajo rendimiento en pacientes con CD4+ menores de 100 céls/ μ L (Mazurek GH MMWR, 2010 / 59(RR05);1-25).



QUIMIOPROFILAXIS (TILT)

- Isoniacida 6 a 9 meses.
- Rifampicina 4 meses (indicación restringida)
- INH + RMP 3-4 meses
- Rifapentina 900 + INH 900 12 dosis*****

LECTURA CORRECTA DEL PPD: TODO UN PROBLEMA



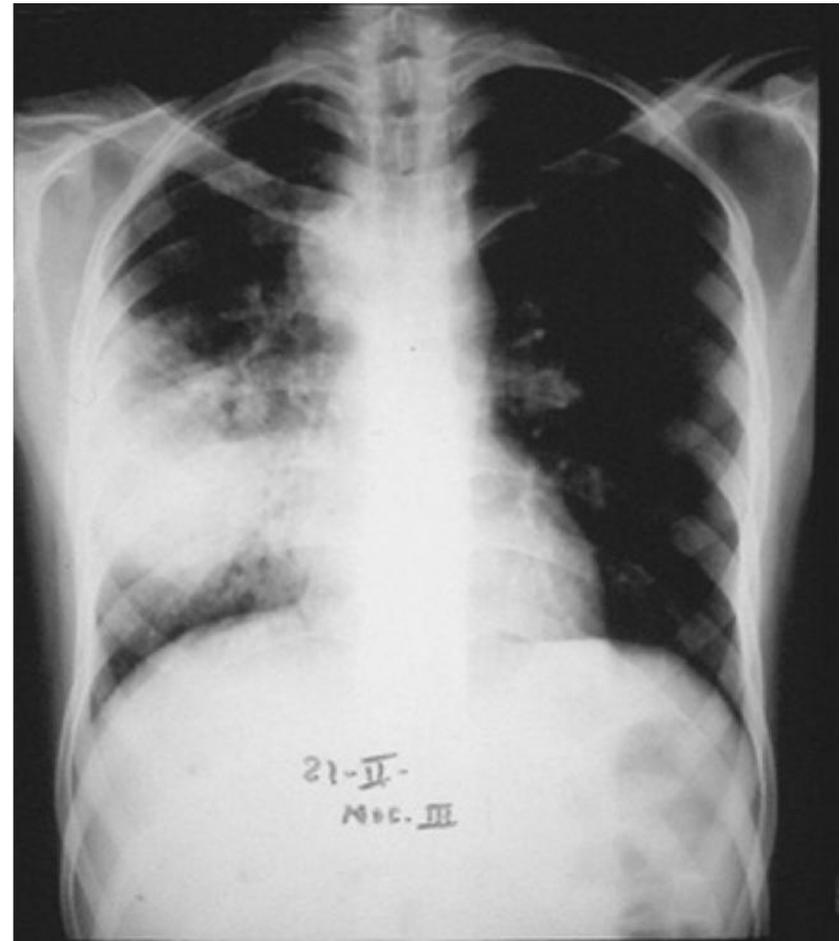
TUBERCULOSIS/Sida

+ 200 CD4



- 200 CD4

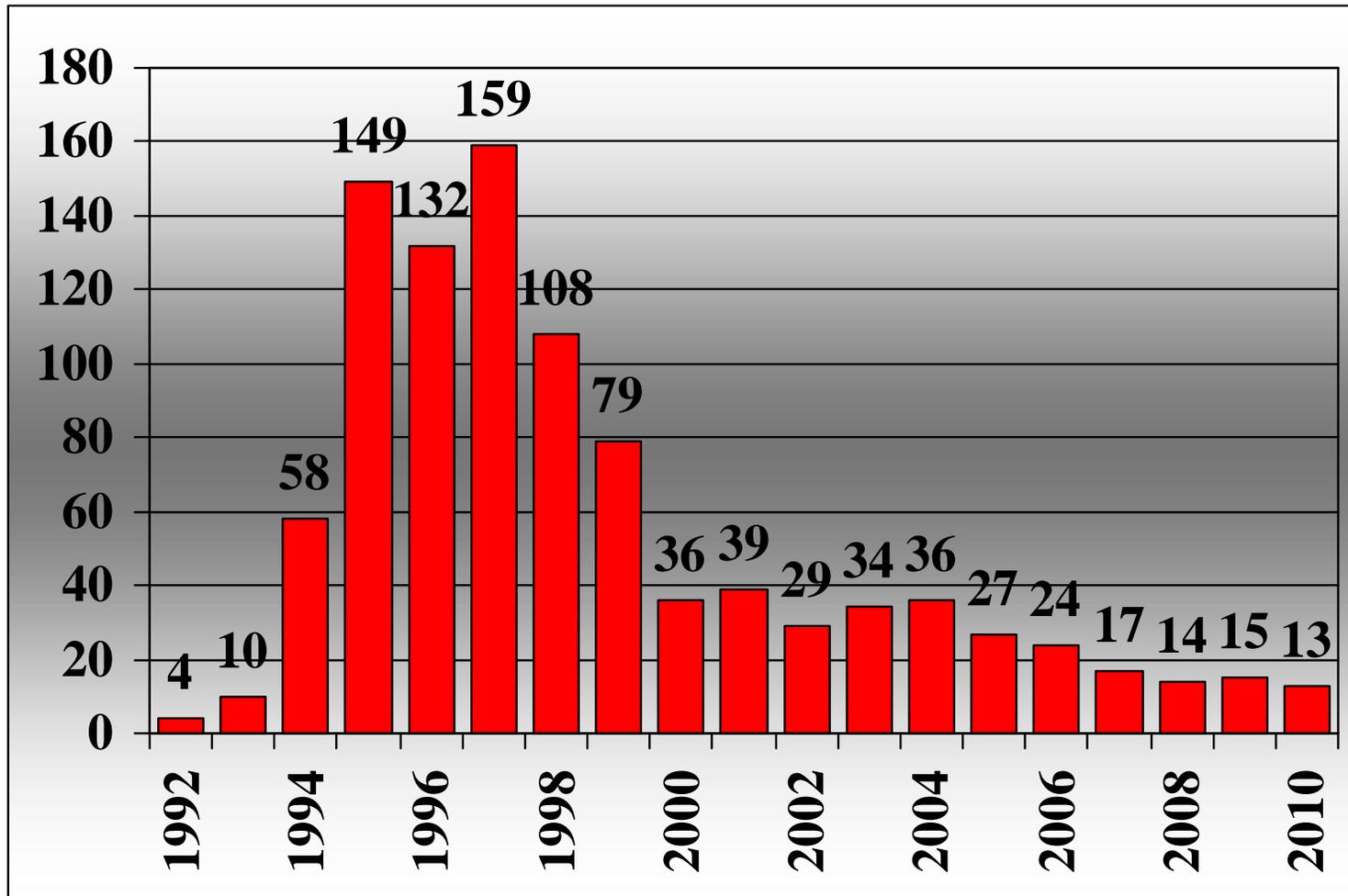
Formas diseminadas.
Compromiso de serosas.
Rx de tórax "atípicas".
Hemocultivos y/o PAMO +



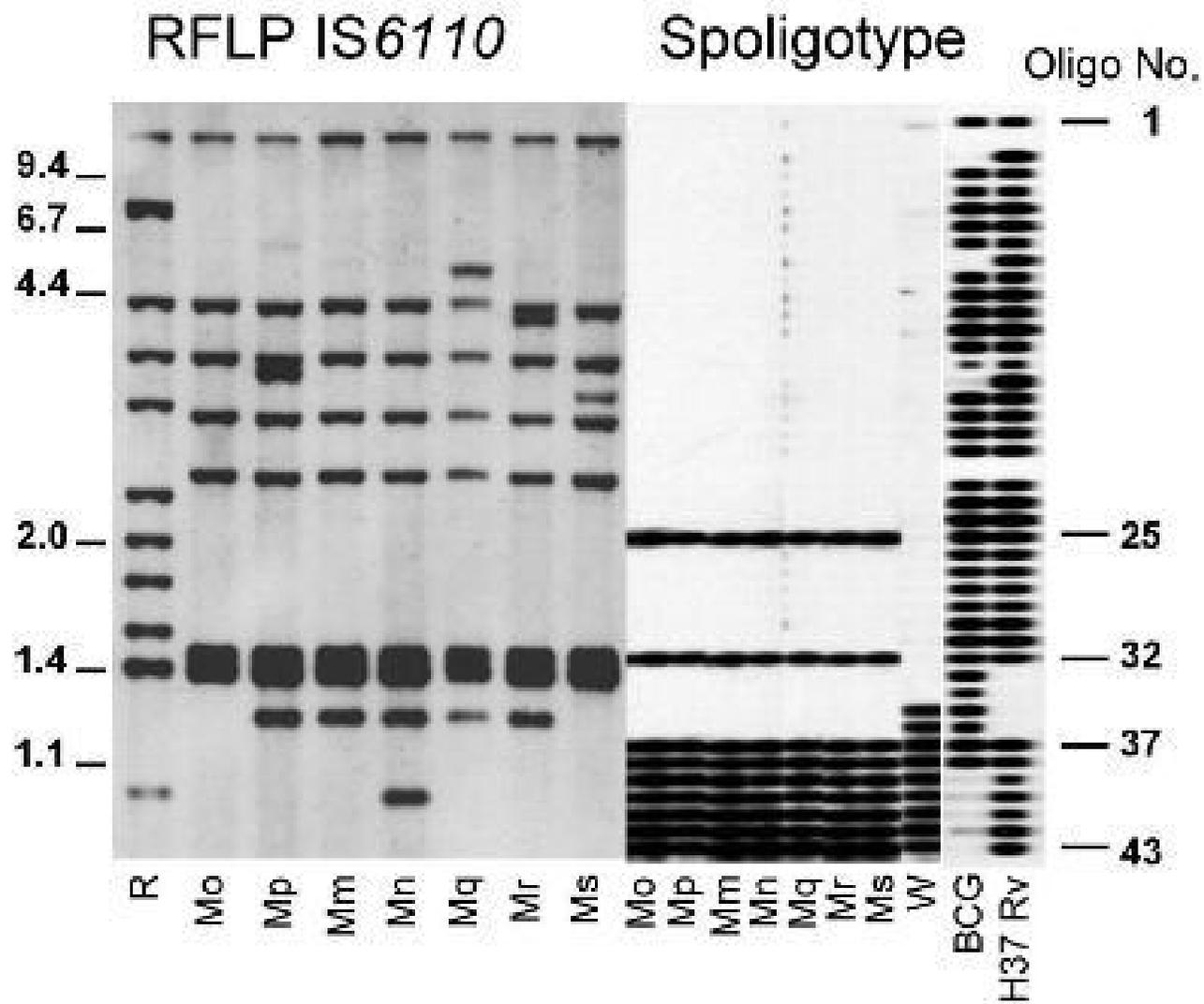
ALGUNOS DESAFÍOS EN TB/VIH

- Diagnóstico de enfermedad, de infección latente y diagnóstico diferencial con MNT.
- Mayor mortalidad en pacientes VIH/TB (30%) que TB solamente.
- Iniciación precoz del TARV en pacientes coinfectados (excepto meningitis).
- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
- Interacciones farmacológicas de rifampicina y algunos antirretrovirales (IP).
- Fármacorresistencia.
- ¿Mayor infecciosidad de los casos resistentes?

Casos de TBMR/sida (n:983).
Diagnosticados Hospital Muñiz, 1992-2010



Fuente: Laboratorio de Bacteriología de la Tuberculosis Dr. A. Cetrángolo



Cepa M: resistente a H,R,Z,E,S,Km (pre-XDR)

UN EJEMPLO:

▪ **Solange:** trabajador sexual travestido, 27 años, HIV + diagnosticado en 12/2004. Sin TARGA previo.

▪ Ingresa en mayo de 2005, sintomático respiratorio , con síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) de más de dos meses de evolución,

▪ Anémico, candidiasis orofaucial, siliconas (aceite) en: mamas, glúteos, caderas, escaras en ambos talones, uraco palpable, hepato y esplenomegalia.

▪ Signos meníngeos negativos.



CD4⁺: 11/μL

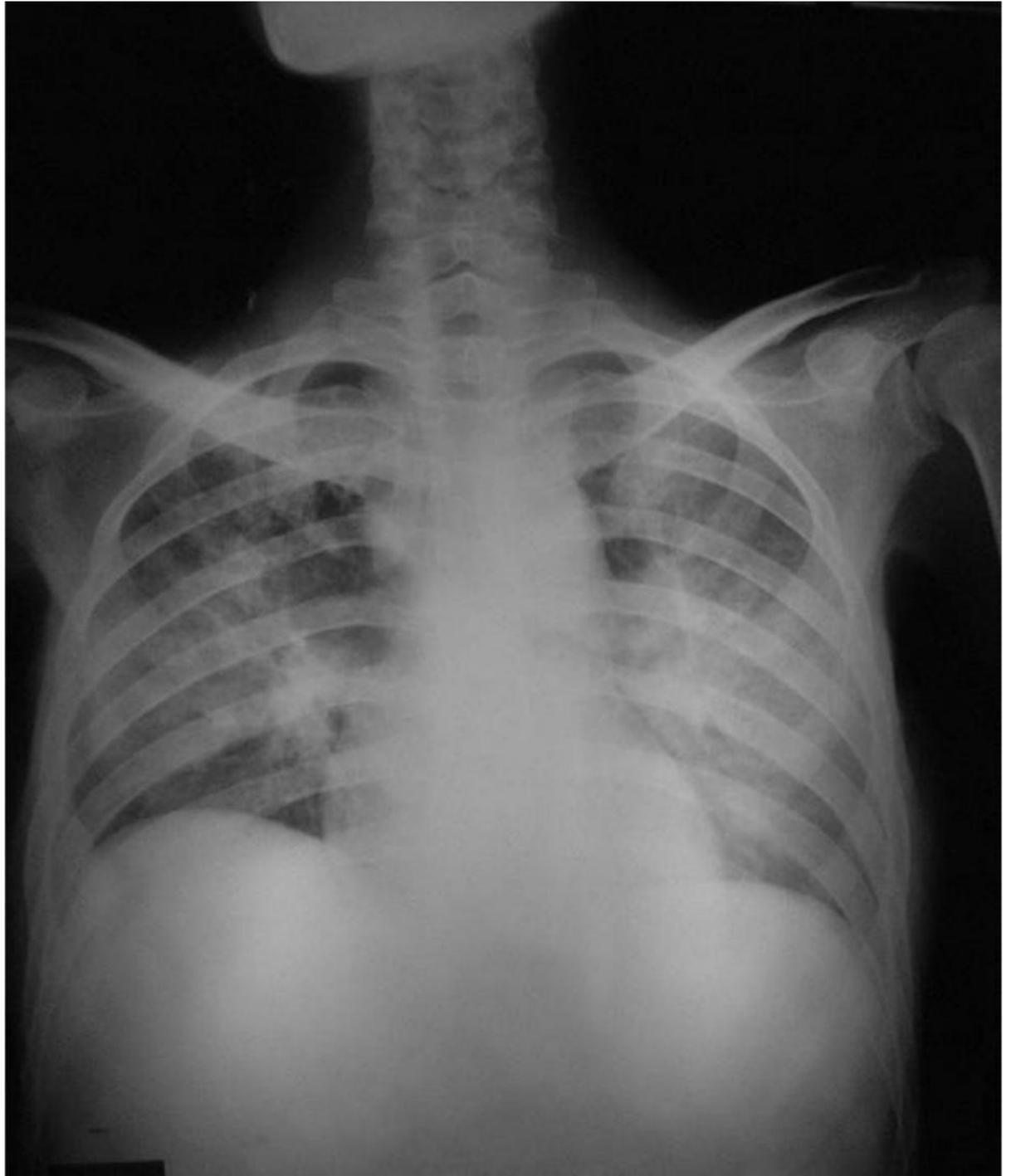
CD8⁺: 183 /μL

VDRL: 4 dils

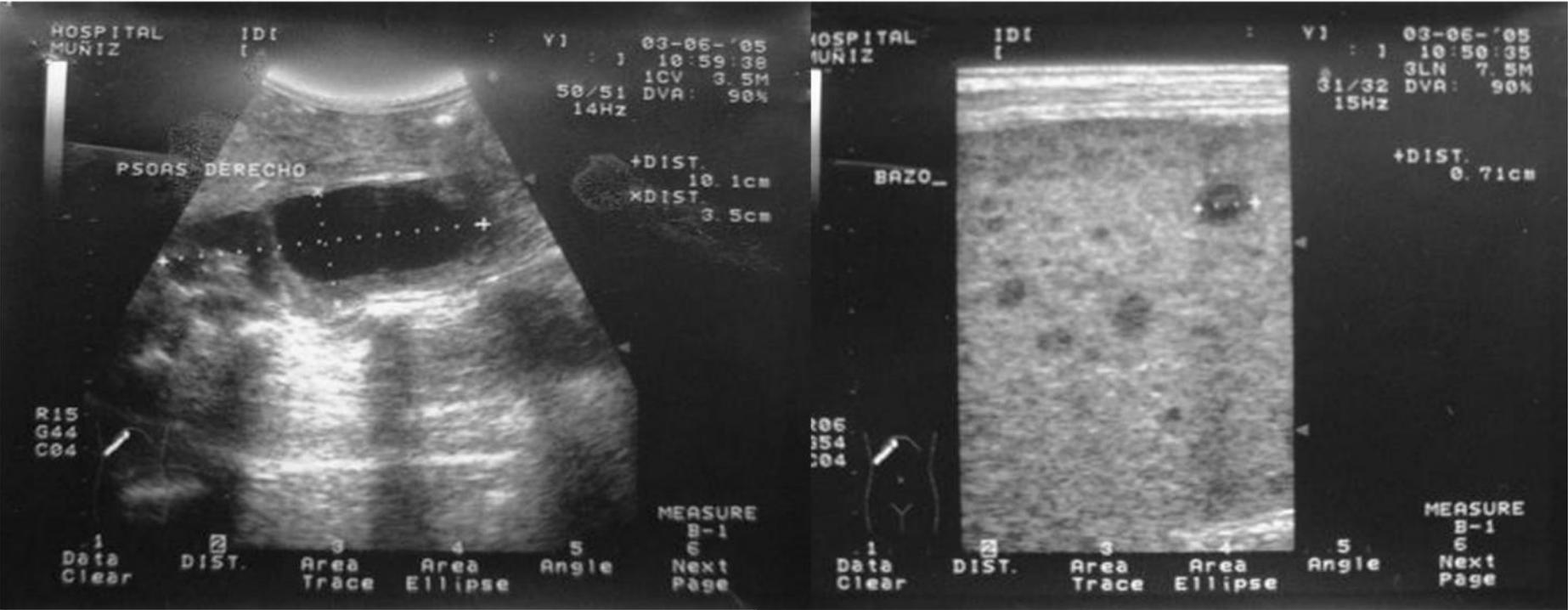
- **Esputo +10 baar x c**
- **PAMO: + 10 baar x c**
- **orina D + 1 baar x c,**
cultivo +

Resistente a IRE

**(SM EV + Ievo EV +
Etio + Pz + PAS.)**



ECOGRAFÍA ABDOMINAL

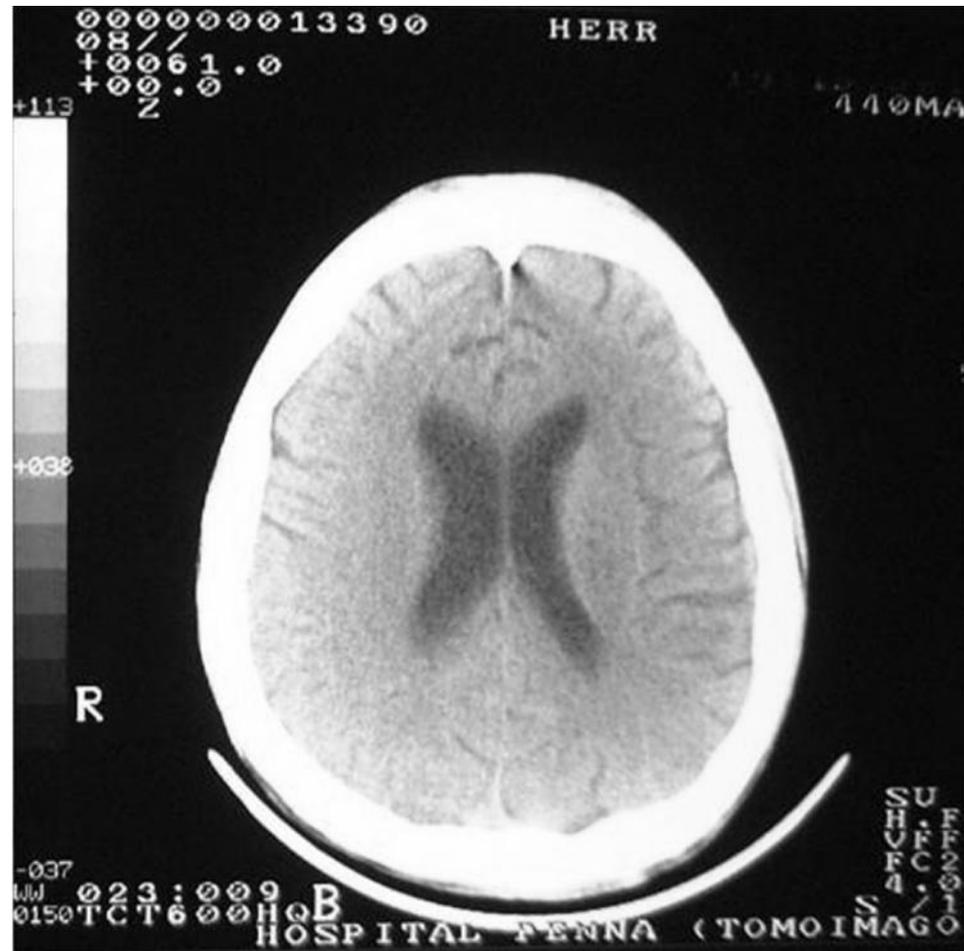


En junio/05
síndrome
meníngeo, se
efectúa PL:

LCR claro, gota
a gota,
glucorraquia:
0,35 g/dl,
proteíorraquia
: 0,88 g/dl,
5 linfocitos.



Panel viral: producción intratecal de ATC contra CMV.
Rp/ganciclovir+foscarnet.
Fallece.



HIV Infection and Geographically Bound Transmission of Drug-Resistant Tuberculosis, Argentina

Viviana Ritacco, Beatriz López, Marta Ambroggi, Domingo Palmero, Bernardo Salvadores, Elida Gravina, Eduardo Mazzeo, National TB Laboratory Network,¹ Susana Imaz, and Lucía Barrera

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 11, November 2012

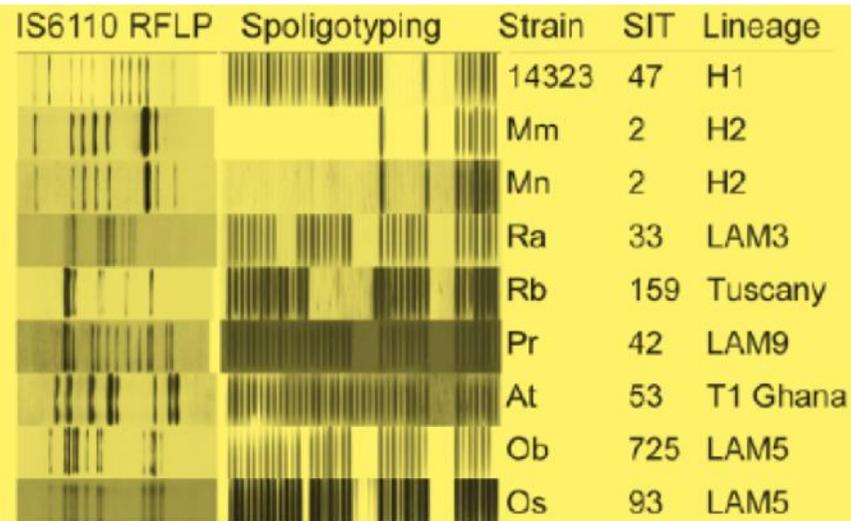


Figure 2. IS6110 restriction fragment length polymorphism (RFLP) patterns and spoligotypes of 7 major cluster strains, including 2 main variants of M strain, and reference strain Mt 14323. SIT,

During 2003–2009, the National Tuberculosis (TB) Laboratory Network in Argentina gave 830 patients a new diagnosis of multidrug-resistant (MDR) TB and 53 a diagnosis of extensively drug-resistant (XDR) TB. HIV co-infection was involved in nearly one third of these cases. Strain genotyping showed that 7 major clusters gathered 56% of patients within restricted geographic areas. The 3 largest clusters corresponded to epidemic MDR TB strains that have been undergoing transmission for >10 years. The indigenous M strain accounted for 29% and 40% of MDR and XDR TB cases, respectively. Drug-resistant TB trends in Argentina are driven by spread of a few strains in hotspots where the rate of HIV infection is high. To curb transmission, the national TB program is focusing stringent interventions in these areas by strengthening infection control in large hospitals and prisons, expediting drug resistance detection, and streamlining information-sharing systems between HIV and TB programs.

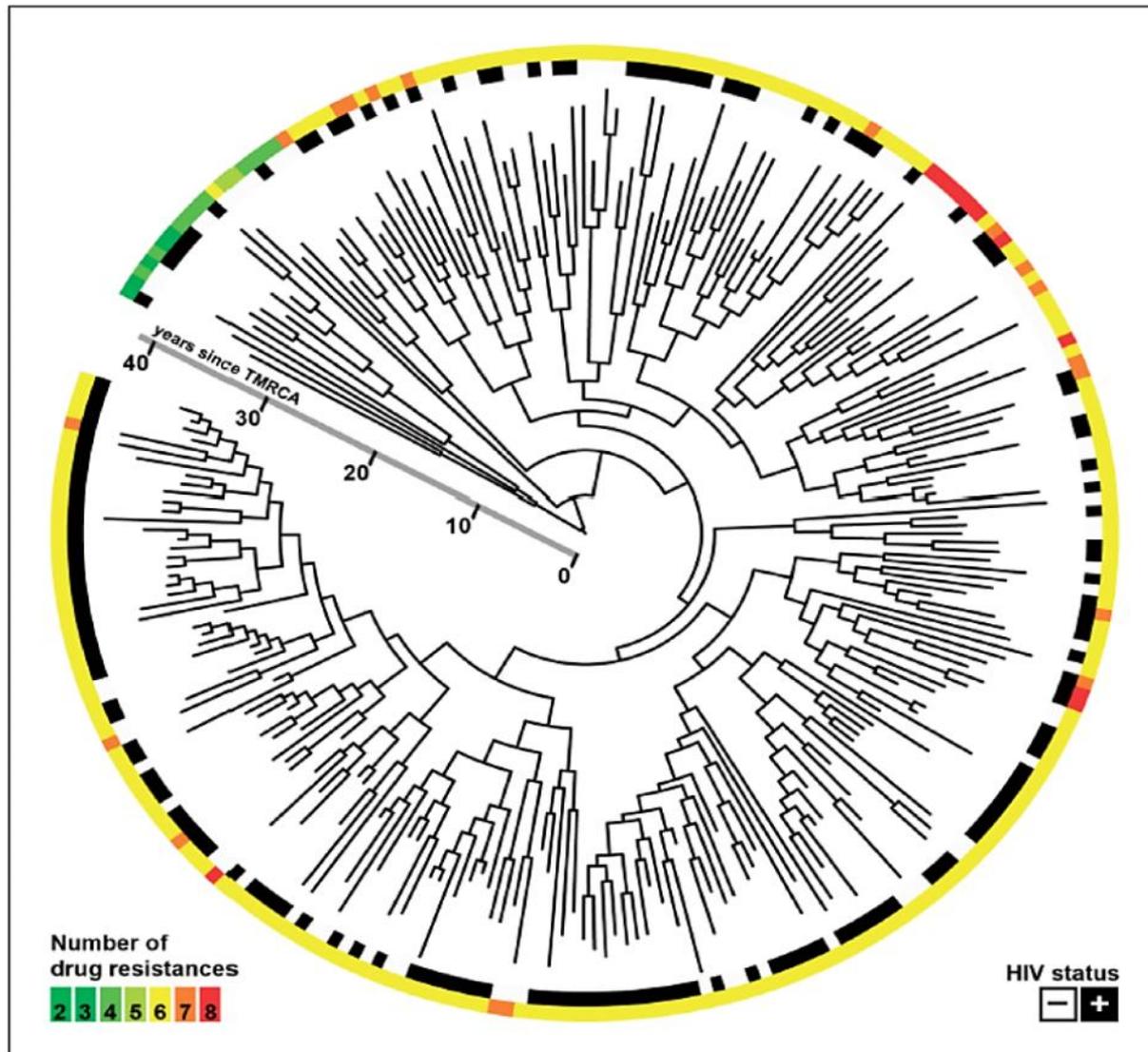


Figure 1. Whole-genome Bayesian evolutionary phylogeny of the M outbreak. The peripheral color strips indicate the HIV status of patients from which the clinical isolates were collected and the resistance burden of the isolate. The scale bar is given in years since the most recent common ancestor of the outbreak.

DOI: [10.7554/eLife.16644.003](https://doi.org/10.7554/eLife.16644.003)

Impact of HIV co-infection on the evolution and transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Helholm V, et al. *Elife* 2016.

TRATAMIENTO DE LA TB ASOCIADA AL VIH/SIDA:

- ❖ Todos los pacientes con TB bacteriológicamente confirmada/VIH + deben contar con pruebas de sensibilidad a drogas anti-TB (mínimo: R o H+R).
- ❖ El tratamiento estándar es 2 HRZE (con compromiso meníngeo, HRZS) + 7 HR. La TB-MDR se trata igual en VIH + o negativos.
- ❖ El uso de RMP está fuertemente asociado con la supervivencia.
- ❖ Puede utilizarse tratamiento intermitente (trisemanal) en la segunda fase solamente si $CD4 > 200$ cel/ μ L.
- ❖ Los efectos adversos se describen como más frecuentes por las múltiples medicaciones que reciben y otras comorbilidades (hepatitis C).
- ❖ Estar atentos al SIRI.

TARV precoz en TB/VIH o no suspenderlo

- El estudio **CAMELIA** (Camboya) demostró la necesidad de iniciar precozmente el TARGA en pacientes con menos de 200 CD4 (a las 2 semanas de iniciado el tratamiento anti-TB), so pena de un aumento de la mortalidad si se inicia a los dos meses.

*Blanc L et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. NEJM 2011.

- El mismo número del NEJM (20/10/2011) publica los resultados del estudio ACTG A5221 (USA) y SAPIT (Sudáfrica) que muestran la misma idea pero con menos contundencia (significativo para CD4 < 50).

SINDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE: un diagnóstico de descarte.

- Un SIRI leve a moderado ocurre en hasta 1/3 de los pacientes con TB que inician TARV Las formas graves son raras. Pero tiene mortalidad asociada
- El SIRI puede presentarse como fiebre, agrandamiento ganglionar, empeoramiento de infiltrados pulmonares, abscesos, aparición de nuevas localizaciones de la TB.
- Ocurre habitualmente dentro de los 3 meses de iniciado el TARV siendo más común en pacientes con CD4+ < 50.
- El tratamiento con AINE y corticoides es beneficioso.
- Usualmente no es necesario suspender el TARV.

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. April 10, 2009 / 58(RR04);1-198

PREVENCIÓN DE LA TB EN HIV + = TPI + TARV + CI

- Para personas VIH+ PPD + la reducción de TB confirmada o probable con TPI (terapia preventiva con isoniácida) es del 64%. En PPD negativos o sin prueba tuberculínica es del 14%.

Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. WHO 2011.

- El TARV reduce 60% a nivel poblacional la incidencia de TB en VIH/Sida.

Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. Current Opinion in HIV and AIDS 2009; 4: 325-33.

djpalmero@intramed.net

