

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

En niños con VIH, la isoniacida asociada a terapia antirretroviral disminuye la incidencia de tuberculosis

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Juesas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, agdrizos@hotmail.com

Palabras clave en inglés: HIV; tuberculosis: prevention and control; isoniazid.

Palabras clave en español: VIH; tuberculosis: prevención y control; isoniazida.

Fecha de recepción: 18 de julio de 2011 • **Fecha de aceptación:** 11 de agosto de 2011

Fecha de publicación en Internet: 14 de septiembre de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:83.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gimeno Díaz de Atauri A, Rivas Juesas C. En niños con VIH, la isoniacida asociada a terapia antirretroviral disminuye la incidencia de tuberculosis. Evid Pediatr. 2011;7:83.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:83>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

En niños con VIH, la isoniácida asociada a terapia antirretroviral disminuye la incidencia de tuberculosis

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Jueas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, agdrizos@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66:496-501.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la isoniácida (INH) reduce el riesgo de tuberculosis (TB) en los niños infectados con VIH que reciben tratamiento antirretroviral (ART).

Comentario de los revisores: el estudio tiene las limitaciones inherentes a un estudio de cohortes y algunas carencias metodológicas. Sin embargo, dada la importancia de los resultados obtenidos y el potencial impacto sobre la salud pública, parece recomendable el uso de INH asociada a ART para prevenir la TB en pacientes VIH positivos que habitan en zonas de alta prevalencia de ambas enfermedades. Son necesarios estudios que establezcan la pauta más adecuada y que valoren posibles efectos adversos, así como el efecto preventivo a más largo plazo.

Palabras clave: VIH; tuberculosis: prevención y control; isoniácida.

Isoniazid reduces tuberculosis incidence in HIV-infected children on antiretroviral therapy

Abstract

Authors' conclusions: Isoniazid (INH) reduces the risk of tuberculosis (TB) in children infected with HIV taking antiretroviral therapy (ART).

Reviewers' commentary: the study has the limitations inherent to cohort studies and some methodological weaknesses. However, given the importance of the results and the potential impact on public health, it seems advisable to use INH associated to ART for preventing TB in HIV patients living in areas of high prevalence of both diseases. More studies are needed to establish the most appropriate regimen and to assess potential adverse effects and the preventive effect in the longer term.

Keywords: HIV; tuberculosis: prevention and control; isoniazid.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de la isoniácida (INH) combinada con la terapia antirretroviral (ART) para la prevención de la tuberculosis (TB) en niños infectados por VIH.

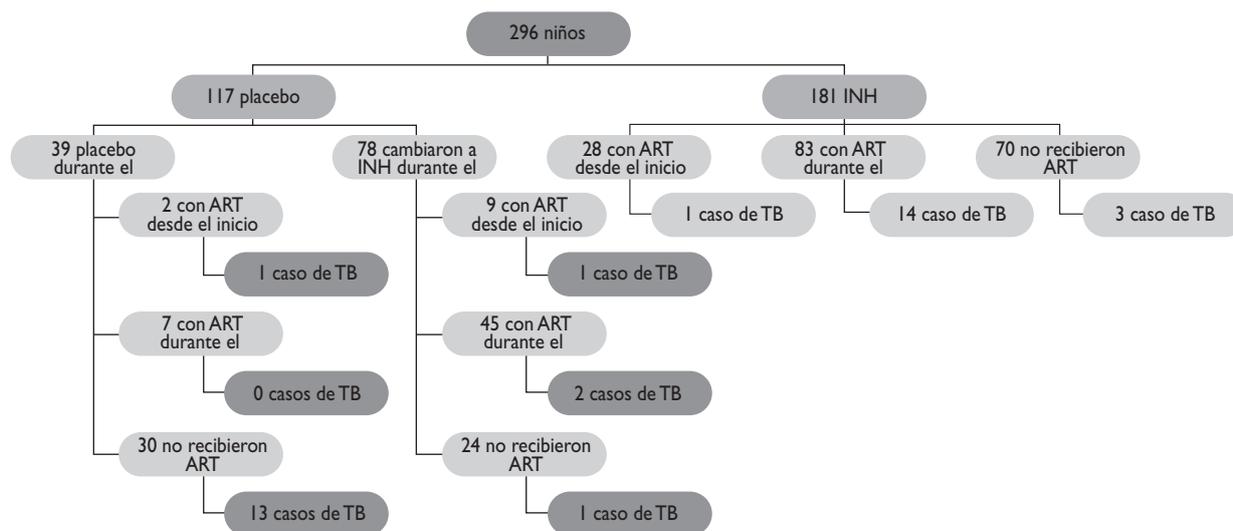
Diseño: estudio prospectivo de cohortes dentro de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego que comparaba INH frente a placebo para prevenir la infección tuberculosa en pacientes afectados de infección por VIH. Se llevó a cabo entre 2003 y 2007.

Emplazamiento: hospitalario (dos hospitales de Ciudad del Cabo, Sudáfrica).

Población de estudio: compuesta por 298 niños VIH positivos, mayores de ocho semanas, con peso superior a 2,5 kg y posibilidad de ser controlados en consultas. Quedaron excluidos aquellos que tomaban INH o la necesitaban en el momento de la inclusión, alergia a INH, fallo renal, anemia o neutropenia severas. La población seleccionada procede de un área de gran incidencia de TB. El 98% eran sudafricanos negros de bajo nivel socioeconómico. La mayoría padecía una enfermedad por VIH grave (82% en estadio 3 o 4 de la OMS).

Intervención: al inicio se trataba de un ECA doble ciego, donde unos pacientes fueron asignados a recibir INH (181) y otros placebo (117). En 2004, 78 de los 117 niños que recibían placebo (el resto se había perdido, había fallecido o tenía TB [14 niños]) cambiaron a INH sin romper el cegamiento, ya que en

FIGURA 1. Diagrama de flujo



un análisis intermedio la INH demostró disminuir la mortalidad. A partir de este momento, todos recibieron INH. Los pacientes tomaron ART progresivamente gracias a ensayos clínicos o donaciones, siendo esta una intervención no controlada. El 13% de los pacientes recibía ART al inicio del estudio, mientras que un 45% la recibió durante el seguimiento (figura 1). La media de seguimiento fue de 21,7 meses.

Medición del resultado: el resultado principal fue la incidencia de TB. Se define como TB confirmada: cultivo positivo para *M. tuberculosis* en esputo u otra muestra; TB probable: radiografía de tórax con hallazgos sugestivos y al menos una de las siguientes: test de tuberculina positivo, historia de contacto con un adulto con TB, pérdida de peso o falta de ganancia ponderal en los tres meses anteriores, o baciloscopia positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). En el análisis estadístico se utilizó el método de regresión de Cox, calculando la razón de tasas de incidencia (HR)* y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para que ocurra el evento, en este caso el diagnóstico de TB.

Resultados principales: durante el periodo estudiado, se presentaron 39 casos de TB (19 confirmadas y 20 probables). Después de ajustar por edad, estado nutricional e inmunodeficiencia, se constató que la INH sola, la ART sola y la combinación de INH y ART redujeron el riesgo de TB con una HR de 0,22 (IC 95%: 0,09 a 0,53), 0,32 (IC 95%: 0,07 a 1,55) y 0,11 (IC 95%: 0,04 a 0,32), respectivamente. Si solo consideramos los pacientes que recibieron ART, la INH redujo el riesgo de TB con un HR de 0,23 (IC 95%: 0,05 a 1,00).

* Nota metodológica: en un modelo de Cox la HR inferior a 1 indica efecto protector. Los niños en tratamiento con INH y ART tienen 0,11 veces el riesgo de padecer TB que los niños sin INH ni ART.

Es más fácil interpretar su inversa $1/0,11 = 9,1$. En este trabajo representa el riesgo de TB en pacientes sin INH ni ART. Es decir, los niños sin este tratamiento tienen 9,1 veces el riesgo de TB de los que sí lo toman.

Conclusión: la INH reduce el riesgo de TB en niños con VIH en tratamiento con ART.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Fundación Rockefeller (EE. UU.), Medical Research Council (Sudáfrica) y Department of Health (Sudáfrica).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en niños infectados por VIH existe un riesgo aumentado de padecer TB y el pronóstico de la misma es peor que en niños no infectados por VIH¹. En zonas de alta prevalencia de ambas enfermedades son fundamentales estrategias de prevención de la TB. En una revisión sistemática reciente de la Colaboración Cochrane² se concluye que la INH puede tener un importante papel en este sentido, aunque la evidencia es insuficiente en niños con ART concomitante.

Validez o rigor científico: la selección inicial de los pacientes se realizó en el contexto de un ECA³ que comparaba INH frente a placebo y en el que los criterios de inclusión quedaban claramente definidos. En la cohorte se comparan grupos distintos que en el ECA inicial, por lo que se podría incurrir en un sesgo de clasificación. Los autores destacan el hecho de que hubo cegamiento en el estudio aunque no se describe cómo se llevó a cabo. La variable principal está correctamente definida y analizada. En el estudio no se exponen las características basales de los grupos comparados ni si hubo diferencias entre los mismos en cuanto a posibles factores de confusión, aunque sí se realizó un análisis multivariable para tenerlos en cuenta en el análisis estadístico. Algunas variables, como la exposición a casos de TB bacilíferos, no fueron valoradas. No existió uniformidad en el orden de introducción de los dos

tratamientos (ART antes, después o simultáneo a INH), en la pauta de la administración de la INH ni en la duración del tratamiento sin que quede claro si esto pudo o no tener repercusión en los resultados. Como fortalezas de este estudio, pueden señalarse el tamaño muestral y el largo tiempo de seguimiento. No se analizan otras variables que podrían ser de interés como mortalidad, ingresos por TB, efectos adversos de los fármacos o resistencia a INH en los pacientes que sí desarrollaron TB.

Importancia clínica: el riesgo de enfermedad tuberculosa en niños con VIH que no toman INH y ART es 9,1 veces el de los niños que sí reciben este tratamiento. En un estudio previo en Ciudad del Cabo en niños de seis a nueve años en el que no se tenía en cuenta el VIH, se estimó una prevalencia de infección tuberculosa del 26,2%. Aunque no se dan datos suficientes en el estudio, se puede calcular de forma aproximada, con los resultados del mismo, que en zonas con esta elevada prevalencia habría que tratar aproximadamente a cuatro niños con VIH para evitar un caso de TB (NNT: 4; IC 95%: 4 a 6). En otros estudios se ha demostrado mayor gravedad y mortalidad de la TB en pacientes VIH positivos, por lo que esta medida podría ser de gran impacto, aunque habría que conocer sus efectos a más largo plazo.

Aplicabilidad a la práctica clínica: serían necesarios ECA bien diseñados para confirmar los resultados de este estudio, aunque plantearían problemas éticos dada la evidencia de los beneficios demostrados por la INH y la ART por separado. En espera de estudios que definan adecuadamente la duración y la pauta más adecuadas de tratamiento con INH, así como sus posibles efectos adversos, parece razonable realizar programas para facilitar ambos tratamientos a los niños afectados de VIH que habitan en zonas de alta prevalencia de TB. En una guía de práctica clínica publicada recientemente por la OMS⁵ se recomienda terapia preventiva de seis meses con INH en estos pacientes (aunque en menores de 12 meses solo en caso de contacto con sujeto bacilífero), siempre refiriéndose a zonas de alta

prevalencia, ya que se desconoce el efecto de esta medida en otros entornos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of tuberculosis in HIV-infected children: Recommendations for a public health approach [en línea] [fecha de publicación: III-2010] [fecha de consulta: 25-VII-2011]. Disponible en: <http://www.theunion.org/index.php/en/resources/scientific-publications/item/759-guidance-for-national-tuberculosis-and-hiv-programmes-on-the-management-of-tuberculosis-in-hiv-infected-children-recommendations-for-a-public-health-approach>
2. Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006418.
3. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334(7585):136.
4. Kritzinger FE, Den Boon S, Verver S, Enarson DA, Lombard CJ, Borgdorff MW et al. No decrease in annual risk of tuberculosis infection in endemic area in Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2009;14:136-42.
5. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [en línea] [fecha de publicación: 2011] [fecha de consulta: 25-VII-2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf