

Taller UITB-2010

Novedades del año en TB-VIH

Dr. Antonio Rivero



.....

Indice

1. Prevención de la TB en pacientes infectados por el VIH
2. Diagnóstico de TB en pacientes infectados por el VIH
3. Timing del TAR en pacientes con TB

Indice

- 1. Prevención de la TB en pacientes infectados por el VIH**
2. Diagnóstico de TB en pacientes infectados por el VIH
3. Timing del TAR en pacientes con TB

Randomized, Placebo-controlled Trial of 6 vs 36 Months Isoniazid TB Preventive Therapy for HIV-infected Adults in

- **Objetivos:**
 - Evaluar la eficacia de tratamiento con INH de 6 meses (6H) en comparación con un tratamiento prolongado 36 meses (36H) en sujetos infectados por VIH.
 - Evaluar si el TAR añade algún beneficio en la prevención de la TB.
- **Diseño:**
 - Ensayo clínico randomizado doble ciego:
 - Todos los pacientes: Isoniazida 300 mg/día durante 6 meses.
 - Randomización:
 - Placebo durante 30 meses (6H).
 - Isoniazida 300 mg/día durante 30 meses (36H).
 - Tamaño muestral de 1000 sujetos por brazo.
 - Se excluyeron pacientes con IO activa, TB previa o sospecha actual y tratamiento previo con INH.

Resultados

N	989	1006
CD4 (mediana)	300	301
Inicio TAR	44%	46%
Tpo. hasta inicio TAR	6 meses	6 meses
Incidencia de TB*	1,31/ 100 pac-año	0.61/ 100 pac-año
Reducción TB PPD+**		92%
Reducción TB PPD-**		14%
Mortalidad PPD+***	2.07/100 pacientes-año (p = 0.06)	0.58/ 100 pacientes-año

Resultados: Efecto del TAR

	PPD (-)	PPD (+)
	HR (IC _{95%})	HR (IC _{95%})
6H, sin TAR (referencia)	1	1
6H, con TAR₁	0.50 (0.26-0.97)	0.50 (0.26-0.97)
36H, sin TAR	0.92 (0.40-2.1)	0.08 (0.01-0.6)
36H, con TAR₁	0.46 (0.16-0.13)	0.04 (0.01-0.36)

1 =TAR durante al menos 1 año

Conclusiones

- En una zona de alta prevalencia de TB 36H resultó globalmente más eficaz que 6H en sujetos PPD+
- En sujetos PPD- 36H no resultó más eficaz que 6H (incluso mayor mortalidad con 36H)
- El efecto del TAR sobre la

TAR asociado con disminución de la prevalencia de TB en South Africa

- Estudio transversal de prevalencia de TB y HIV antes (2005: n = 762, TAR 12%) y después (2008: n = 1251, TAR 25%) del uso de TAR a gran escala

TB Status According to HIV Status, %	2005 Study	2008 Study	P Value
HIV-infected pts	9.2 (n = 174)	3.6 (n = 306)	.02
HIV-uninfected pts	1.2 (n = 584)	1.1 (n = 899)	.98

Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis antituberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados

Ángela Camacho, Inés Pérez-Camacho, Antonio Rivero *, Clara Natera, Milagros García-Lázaro, Juan José Castón, Marina Gallo, José María Kindelán y Julián Torre-Cisneros

Autor, año referencia	Lugar	Régimen de tratamiento	Tiempo de seguimiento
Mwinda, 1998 ¹⁹	Zambia	RZ (600–3.500 mg) 2/sem durante 3 meses frente a H (900 mg) 2/sem durante 6 meses	24 meses
Gordin, 2000 ¹⁴	Estados Unidos, México, Haití y Brasil	RZ (600–20 mg/kg/d) c/24 h durante 2 meses frente a H+Piridoxina (300–50 mg) c/24 h durante 12 meses HZ	37 meses
Rivero, 2003 ¹¹	España	RZ (10 mg/kg/d–1.500, 2.000, 2.500 mg/d) c/24 h durante 2 meses frente a H (5 mg/kg/d) c/24 h durante 6 meses	24 meses
Rivero, 2006 ²⁰	España	RZ (10 mg/kg/d–1.500, 2.000, 2.500 mg/d ³) c/24 h durante 2 meses frente a H (5 mg/kg/d) c/24 h durante 6 meses	24 meses

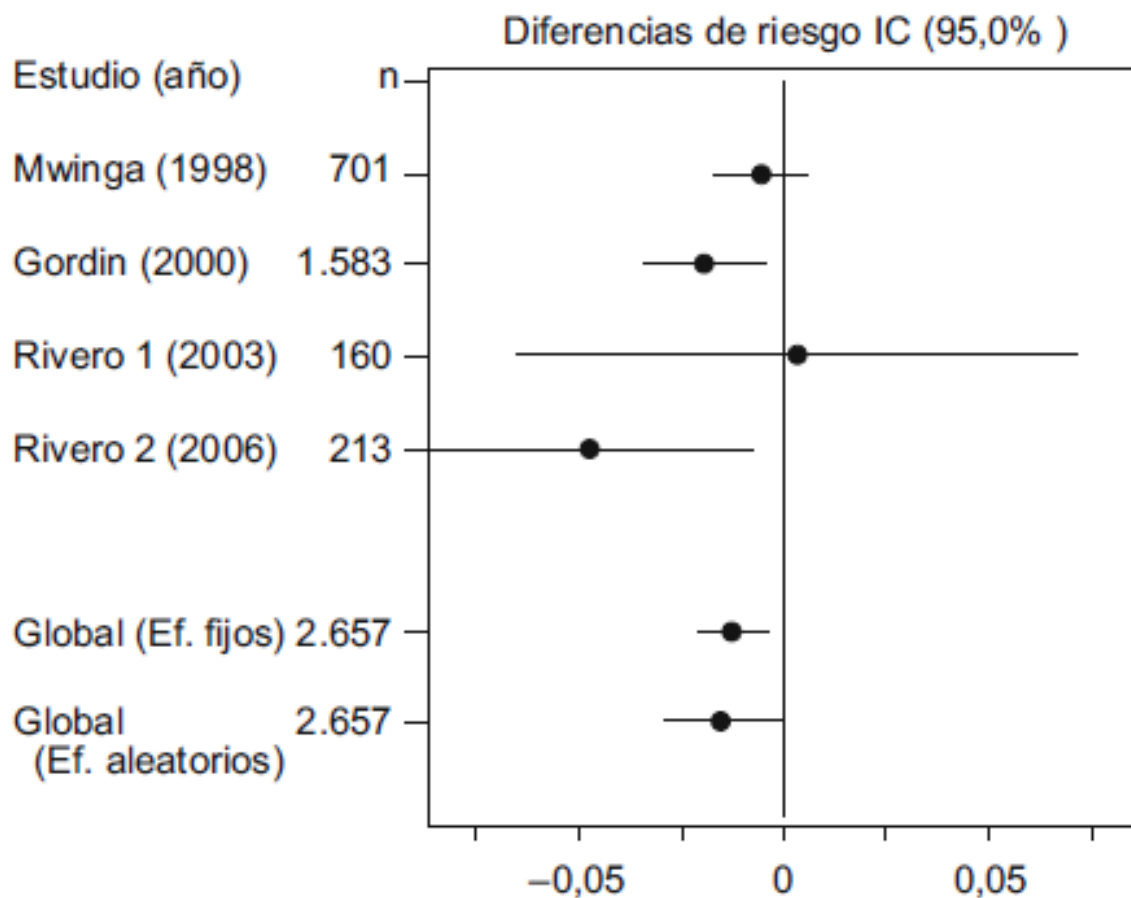
Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis antituberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados

Ángela Camacho, Inés Pérez-Camacho, Antonio Rivero *, Clara Natera, Milagros García-Lázaro, Juan José Castón, Marina Gallo, José María Kindelán y Julián Torre-Cisneros

Autor, año referencia	Lugar	Número de pacientes y sexo (varones/mujeres)	Edad media (años)	Definición de HTX grave	Pacientes con HTX grave
Mwinda, 1998 ¹⁹	Zambia	RZ: 351 (208/143)	RZ: 31	AST × 2 nivel basal	RZ: 1 (0,28%)
		H: 350 (194/156)	H: 30		H: 3 (0,85%)
Gordin, 2000 ¹⁴	Estados Unidos, México, Haití y Brasil	RZ: 791 (560/231)	RZ: 36,9	Hepatitis grado 4 o que provoque interrupción del tratamiento	RZ: 11 (1,39%)
		H: 792 (572/220)	H: 37,7		H: 26 (3,28%)
Rivero, 2003 ¹¹	España	RZ: 77 (52/25)	RZ: 32	AST o ALT × 3 nivel basal	RZ: 4 (5,19%)
		H: 83 (65/18)	H: 32		H: 4 (4,81%)
Rivero, 2006 ²⁰	España	RZ: 105 (85/20)	RZ: 33	AST o ALT × 3 nivel basal	RZ: 0 (0%)
		H: 108 (83/25)	H: 31,3		H: 5 (4,63%)

Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis antituberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados

Ángela Camacho, Inés Pérez-Camacho, Antonio Rivero *, Clara Natera, Milagros García-Lázaro, Juan José Castón, Marina Gallo, José María Kindelán y Julián Torre-Cisneros



Indice

1. Prevención de la TB en pacientes infectados por el VIH
2. Diagnóstico de TB en pacientes infectados por el VIH
3. Timing del TAR en pacientes con TB

ORIGINAL ARTICLE

An Algorithm for Tuberculosis Screening
and Diagnosis in People with HIV

Kevin P. Cain, M.D., Kimberly D. McCarthy, M.M., Charles M. Heilig, Ph.D.,
Patama Monkongdee, M.Sc., Theerawat Tasaneeyapan, M.Sc., Nong Kanara, M.D.,

- Estudio prospectivo diseñado para desarrollar un algoritmo clínico basado en la evidencia aplicable a personas infectadas por VIH de zonas con recursos limitados con utilidad para:
 1. Descartar TB
 2. Diagnosticar TB en sujetos en los que el algoritmo no la haya descartado

Metodo

- Objetivo de algoritmo: dividir la población en 2 grupos:
 - Pacientes sin TB
 - Pacientes que necesitan ser evaluados para confirmar la presencia o ausencia de TB.
 - Pacientes con diagnóstico de TB sin mas evaluaciones
 - Pacientes en los que se descartó TB
 - Pacientes en los que se requirió nuevas evaluaciones para diagnosticar TB
- Arbol de decisiones construido con estudio microbiológico para BAAR, RxT y analítica de sangre
- Tuberculosis: al menos una muestra positiva.
- No tuberculosis: al menos 1 cultivo de esputo y un cultivo de no-esputo negativo.

Protocolo aplicado a cada paciente

- Consentimiento informado
- Hª Clínica y exploración
- RxT
- Hemograma
- Linfocitos CD4+
- 3 muestras de esputo, 1 de orina, 1 de sangre y 1 de heces para tinción y cultivo a *Mycobacterias*
- Si ganglios linfáticos 1 cm (>2 cm):PAF

Table 1. Characteristics of Patients with HIV Infection According to Whether Tuberculosis Was Diagnosed.

Characteristic	All Patients (N= 1748)	Tuberculosis Diagnosed (N= 267)	Tuberculosis Not Diagnosed (N=1481)
Median age (range) — yr	31 (7–72)	31 (19–72)	31 (7–65)
Male sex — no. (%)	921 (53)	173 (65)	748 (51)
Country — no. (%)			
Cambodia	847 (48)	126 (47)	721 (49)
Thailand	501 (29)	31 (12)	470 (32)
Vietnam	399 (23)	109 (41)	290 (20)
Median CD4+ cell count (interquartile range) — per mm ³	242 (82–396)	104 (33–261)	266 (101–419)
Documented HIV risk factors — no. (%)*			
Sex with opposite-sex partner	1519 (87)	231 (87)	1288 (87)
Sex with same-sex partner	235 (13)	15 (6)	220 (15)
Sex with sex worker	459 (26)	82 (31)	377 (25)
Receipt of money, gifts, or favors for sex	98 (6)	9 (3)	89 (6)
Current HIV-infected sexual partner	583 (33)	61 (23)	522 (35)
Injection-drug use	236 (14)	77 (29)	159 (11)
Blood transfusion	74 (4)	16 (6)	58 (4)
Currently taking trimethoprim–sulfamethoxazole — no. (%)	54 (3)	9 (3)	45 (3)
Currently receiving antifungal treatment — no. (%)	20 (1)	6 (2)	14 (1)
Any lymphadenopathy — no. (%)†	222 (13)	81 (30)	141 (10)
Chest radiograph — no. (%)			
Normal findings	1314 (75)	85 (32)	1229 (83)
Abnormal findings consistent with tuberculosis	317 (18)	160 (60)	157 (11)
Abnormal findings not consistent with tuberculosis	73 (4)	13 (5)	60 (4)
Missing data	44 (3)	9 (3)	35 (2)
Abnormalities			
Cavity	35 (2)	27 (10)	8 (1)
Infiltrate or consolidation	243 (14)	123 (46)	120 (8)
Pleural effusion	35 (2)	25 (9)	10 (1)
Hilar or paratracheal adenopathy	66 (4)	37 (14)	29 (2)
Median Karnofsky score (interquartile range)‡	90 (80–90)	90 (80–90)	90 (90–100)

Table 2. Performance Characteristics of Indicators in Predicting Tuberculosis in All 1748 Patients.

Indicator	Prevalence no. (%)	Sensitivity %	Specificity %	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value	Likelihood Ratio*	
				%	%	Negative	Positive
Cough							
In previous 24 hr	622 (36)	58	68	90	25	0.61	1.83
In previous 4 wk							
Any	890 (51)	71	53	91	21	0.55	1.50
Lasting \geq 2 wk	355 (20)	33	82	87	25	0.82	1.83
Lasting \geq 3 wk	241 (14)	22	88	86	25	0.88	1.84
Lasting \geq 4 wk	194 (11)	17	90	86	24	0.92	1.72
With sputum production	688 (39)	52	63	88	20	0.76	1.40
Fever							
In previous 24 hr	374 (21)	42	82	89	30	0.70	2.40
In previous 4 wk							
Any	867 (50)	74	55	92	23	0.48	1.63
Lasting \geq 2 wk	297 (17)	39	87	89	35	0.71	2.95
Lasting \geq 3 wk	199 (11)	25	91	87	34	0.82	2.88
Lasting \geq 4 wk	165 (9)	21	93	87	33	0.86	2.78
Hemoptysis in previous 4 wk	56 (3)	4	97	85	20	0.99	1.35
Diarrhea in previous 4 wk	510 (29)	35	72	86	18	0.90	1.25
Drenching night sweats							
In previous 24 hr	285 (16)	33	87	88	31	0.77	2.52
In previous 4 wk							
Any	490 (28)	48	75	89	26	0.69	1.94
Lasting \geq 2 wk	188 (11)	20	91	86	28	0.88	2.18
Lasting \geq 3 wk	141 (8)	16	93	86	30	0.90	2.35
Lasting \geq 4 wk	118 (7)	11	94	85	25	0.94	1.89
Weight loss in previous 4 wk	879 (50)	73	54	92	22	0.50	1.58
Loss of appetite							
In previous 24 hr	445 (25)	51	79	90	31	0.61	2.47
In previous 4 wk	591 (34)	58	71	90	26	0.59	1.99
Fatigue in previous 4 wk	993 (57)	75	46	91	20	0.54	1.40
Difficulty sleeping in previous 4 wk	761 (44)	58	59	89	20	0.72	1.41
Previous treatment for tuberculosis	26 (1)	2	99	85	23	0.99	1.67
Household contact with tuberculosis in previous 2 yr	205 (12)	14	89	85	19	0.97	1.26
Body-mass index <18.5 †‡	492 (28)	50	76	89	27	0.66	2.05
Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ †	119 (7)	20	96	87	45	0.83	4.61
Lymphadenopathy†							
Any	222 (13)	30	90	88	36	0.77	3.19
Head and neck	175 (10)	27	93	88	42	0.78	3.97
CD4+ cell count $<200/\text{mm}^3$	743 (43)	68	61	91	24	0.52	1.76
Either of first 2 sputum smears positive for acid-fast bacilli	120 (7)	38	99	90	84	0.63	29.55
Abnormal chest radiograph	390 (22)	65	85	93	44	0.41	4.42

Table 3. Performance Characteristics of Combinations of Predictors.

Predictors	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value <i>percent</i>	Positive Predictive Value
Combination of 2 predictors				
Cough or fever of any duration in previous 4 wk	91	37	96	21
Cough in previous 24 hr or fever of any duration in previous 4 wk	88	44	95	22
Combination of 3 predictors				
Cough or fever of any duration or drenching night sweats for ≥ 3 wk in previous 4 wk	93	36	97	21
Cough, drenching night sweats, or loss of appetite of any duration in previous 4 wk	93	35	97	21
Cough in previous 24 hr or fever of any duration or drenching night sweats for ≥ 3 wk in previous 4 wk	90	43	96	22
Cough in previous 24 hr or drenching night sweats or loss of appetite of any duration in previous 4 wk	89	44	96	22
Combination of 4 predictors				
Cough of any duration or fever for ≥ 2 wk or drenching night sweats in previous 24 hr or loss of appetite of any duration in previous 4 wk	93	37	97	21
Cough or drenching night sweats or loss of appetite in previous 24 hr or lymphadenopathy of the head or neck in previous 4 wk	88	50	96	24
				1818

Algoritmo

¿ TOS ó FIEBRE ó SUDOR NOCTURNO?

1748

N
O

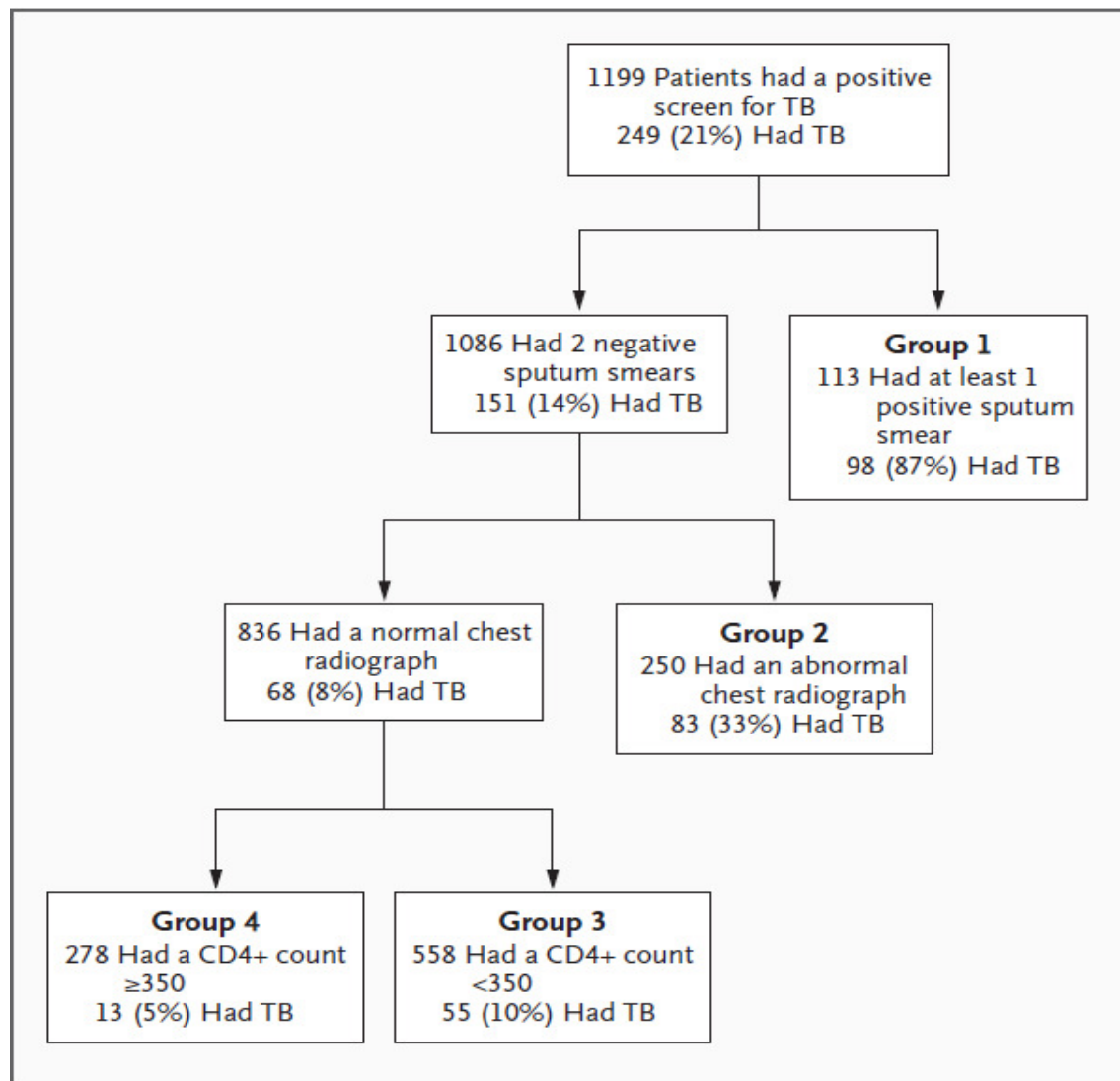
549 (31%)

TB: 18
(3%)

S
I

1199 (69%)

TB: 249
(21%)



En caso de existir alguno de estos síntomas la presencia de 2 tinciones negativas de esputos + RxT normal + CD4+ > 350₂₀₂₀ ayudan a descartar el diagnóstico de TB

CONCLUSION

- En personas con infección por el VIH el cribaje de TB debe incluir la evaluación de una combinación de síntomas que incluye tos, pérdida de peso y fiebre. .
- En personas sin ninguno de estos síntomas se puede iniciar TAR o terapia preventiva con INH de forma segura.
- En las personas con presencia de alguno de esos síntomas se requiere descartar TB mediante cultivos.

Indice

1. Prevención de la TB en pacientes infectados por el VIH
2. Diagnóstico de TB en pacientes infectados por el VIH
3. **Timing del TAR en pacientes con TB**

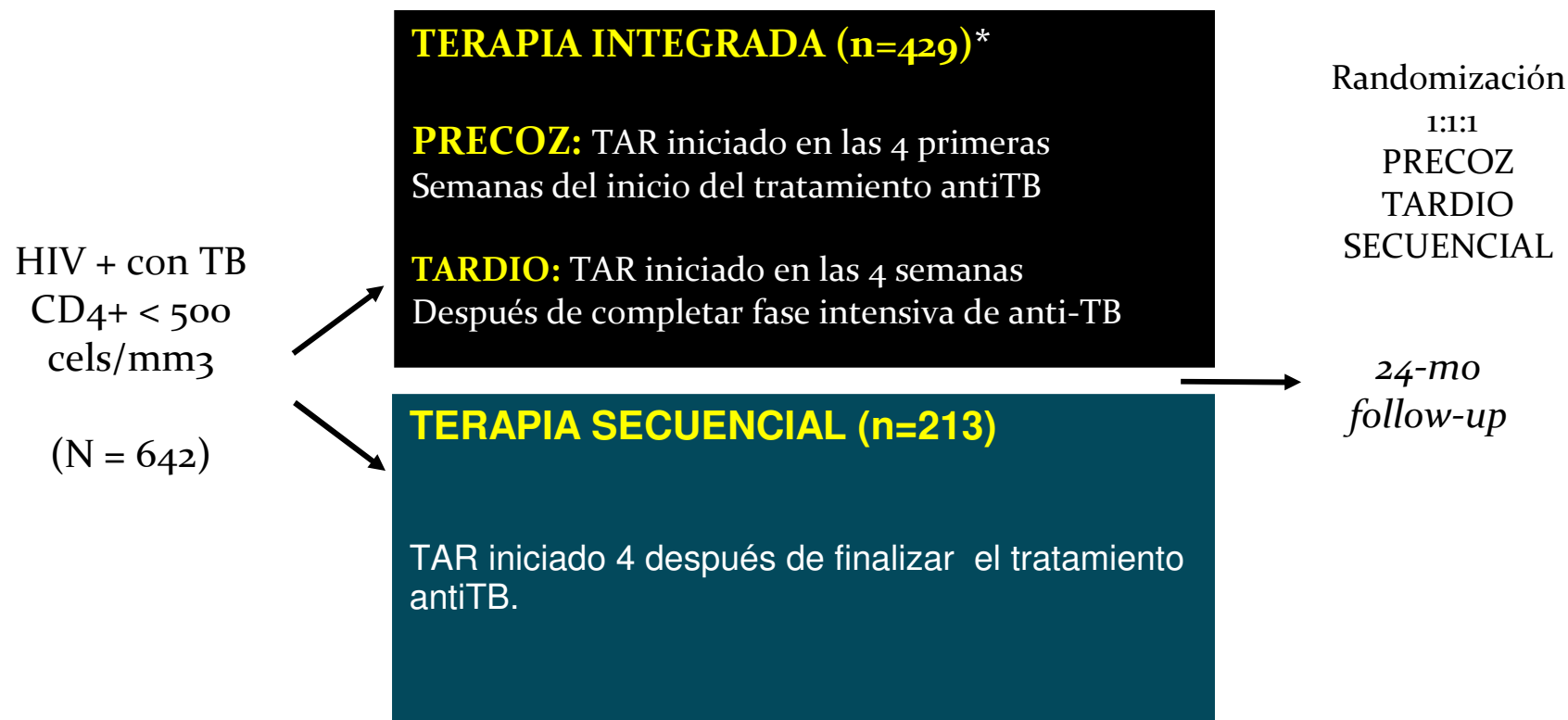
ORIGINAL ARTICLE

Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs
during Tuberculosis Therapy

ESTUDIO SAPIT (Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in Tuberculosis)

- Objetivo: Comparar mortalidad de TAR iniciado durante vs después del tratamiento de la TB
- EC, aleatorizado, abierto y controlado en South Africa

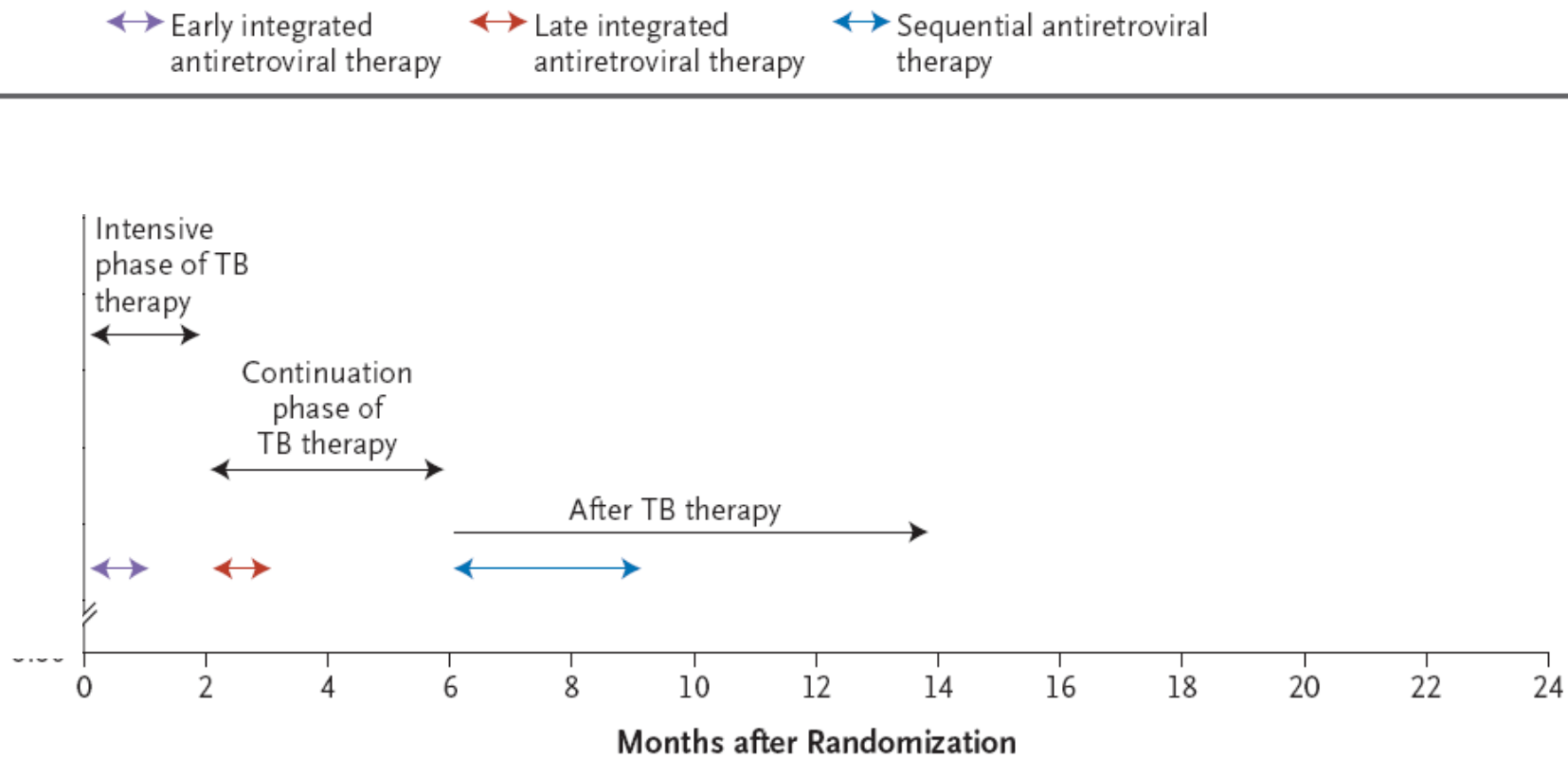
ESTUDIO SAPIT:Diseño



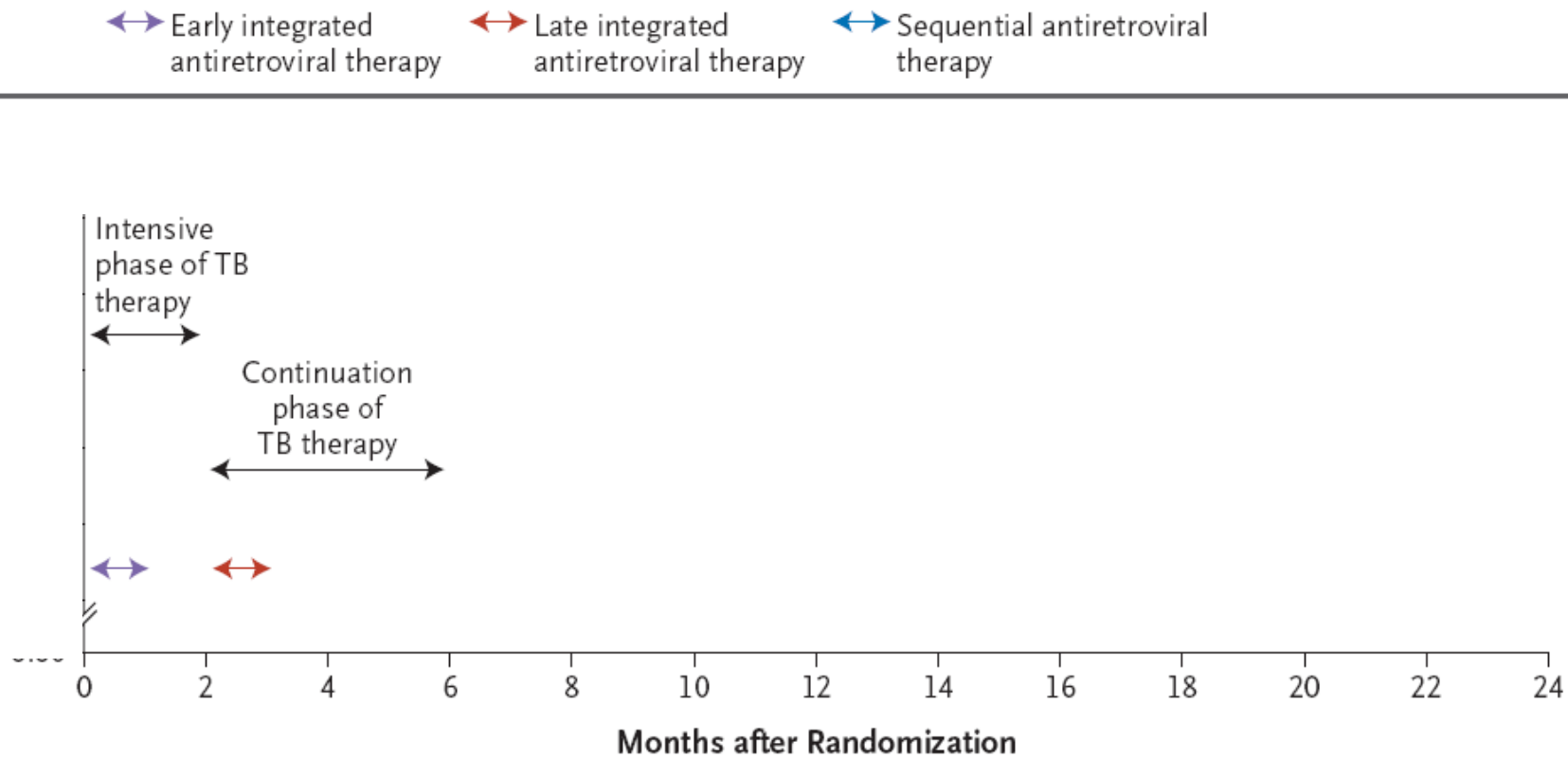
TAR: DDI + 3TC + EFV

Anti-TB: 2RHZE/4RH

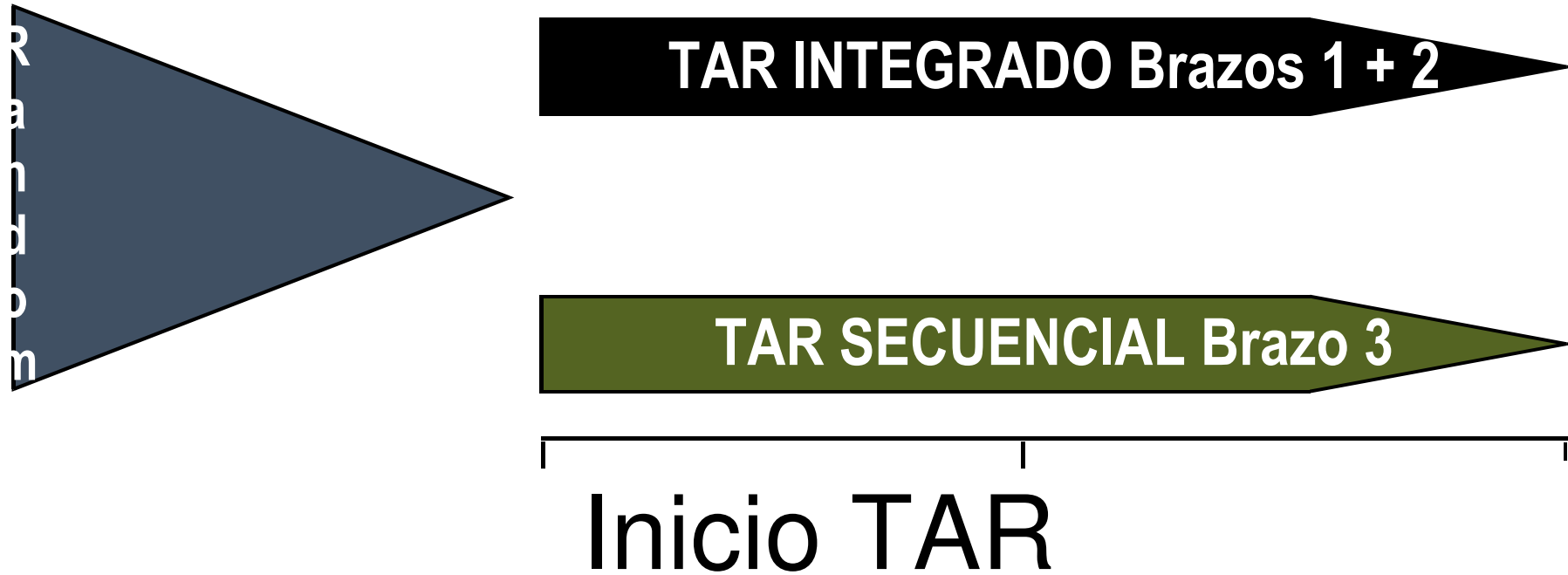
DISEÑO



DISEÑO



ANALISIS INTERINO



Descripcion de análisis

- ITT: TAR integrado global vs TAR secuencial
- Variable de medida primaria: Muerte por cualquier causa
- Variables de medida secundarias
 - Discontinuaciones por AE
 - AE
 - HIV-RNA
 - TB evolución
 - Desarrollo de IRIS

Características basales

Characteristic	Integrated Therapy (n = 429)	Sequential Therapy (n = 213)
Male, %	48.7	52.1
Mean age, yrs (range)	34.4 (19-72)	33.9 (19-60)
Completed secondary school, %	30.4	39.9
Employed, %	58.6	54.5
Tuberculosis history, %	33.6	30.0
Karnofsky score 90 or 100, %	59.1	63.2
Median CD4+ cell count, cells/mm ³ (IQR)*	150 (77-254)	140 (69-247)
CD4+ cell count ≤ 200 cells/mm ³ , %	63.6	64.8
Median HIV-1 RNA level, log ₁₀ copies/mL (IQR)†	5.2 (4.5-5.6)	5.2 (4.7-5.6)
WHO stage 4 infection, %	4.9	4.7

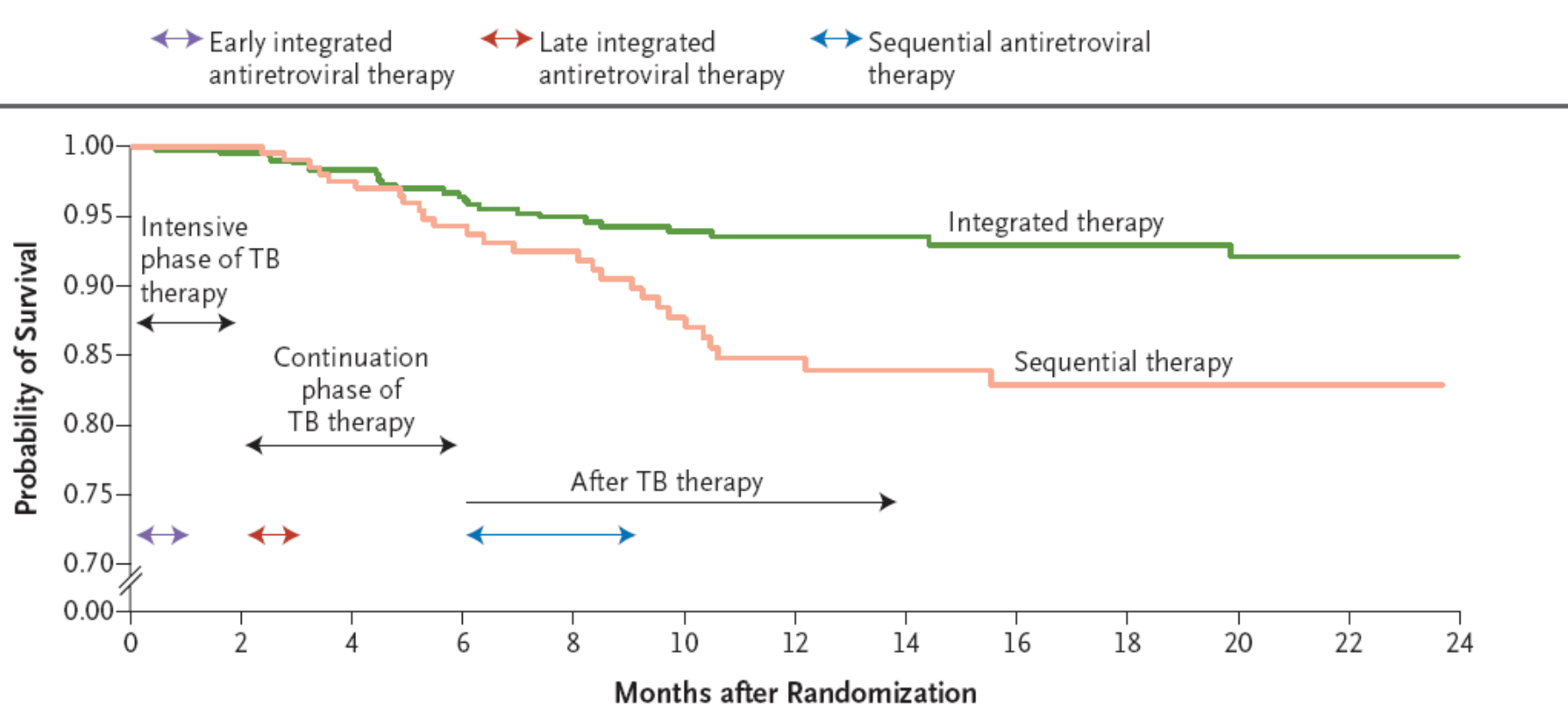
IQR, interquartile ratio.

*16 patients enrolled with CD4+ cell count above enrollment criteria of < 500 cells/mm³.

†HIV-1 RNA baseline levels measured in 397 patients assigned to integrated therapy, 201 patients assigned to sequential therapy.

Abdool Karim SS, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:697-706.

RESULTADOS



DSMB

- Suspensión de la rama de tratamiento secuencial en septiembre 2008
- Continúan los dos brazos integrados

RESULTADOS:

Outcome	Integrated Therapy (n = 429)	Sequential Therapy (n = 213)	HR (95% CI)	P Value
All patients ▪ Death rate per 100 person-yrs ▪ Deaths, n	5.4 25	12.1 27	0.44 (0.25-0.79)	.003
CD4+ cell count \leq 200 cells/mm ³ ▪ Death rate per 100 person-yrs ▪ Deaths, n	8.2 23	15.3 21	0.54 (0.30-0.98)	.04
CD4+ cell count $>$ 200 cells/mm ³ ▪ Death rate per 100 person-yrs ▪ Deaths, n	1.1 2	7.0 6	0.16 (0.03-0.79)	.02

- TAR integrado reducción del 56% de riesgo de muerte respecto a secuencial.
- TAR integrado factor independiente asociado a menor riesgo de muerte (HR: 0.43; 95% CI: 0.25-0.77;

RESULTADOS

	INTEGRADO	SECUENCIAL
Mortalidad de MDRTB	20%	71%
IRIS	12,4	3,8

- No diferencias entre los 2 brazos
 - Evolución de la TB
 - Duración del tratamiento anti-TB
 - AE (No muertes relacionadas con TAR)
 - Adherencia

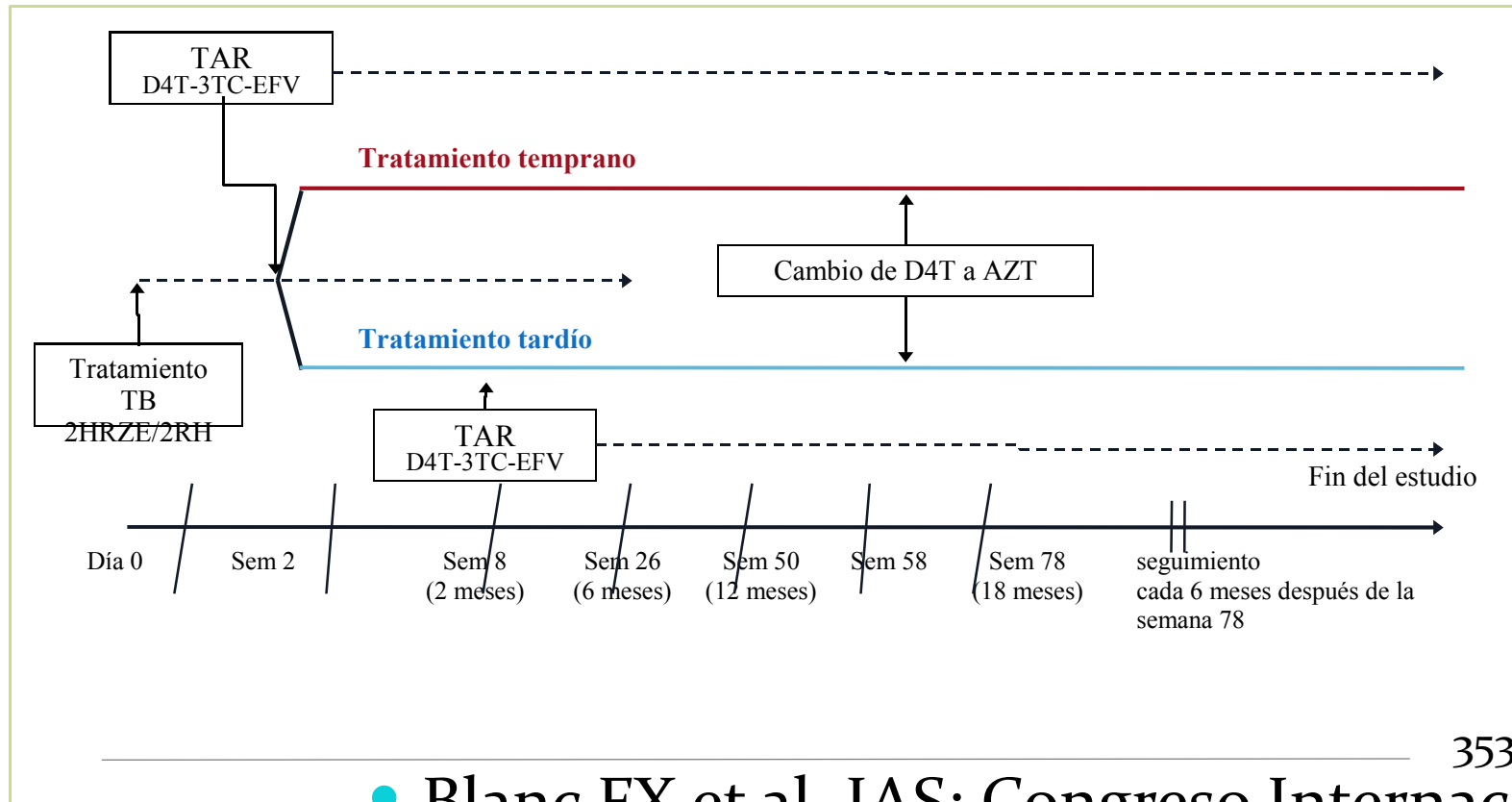
Conclusiones

- En adultos infectados por el VIH y TB iniciar TAR durante el tratamiento de la TB se asocia a una reducción del riesgo de muerte del 56% vs iniciar TAR tras finalizat el tratamiento.
- Este beneficio se observa en todos los estratos de CD4
- La incidencia de efectos adversos fue similar en ambas estrategias
- La teraspia integrada se asoció a mayor incidencia de IRIS pero no requirió cambios en el TAR.

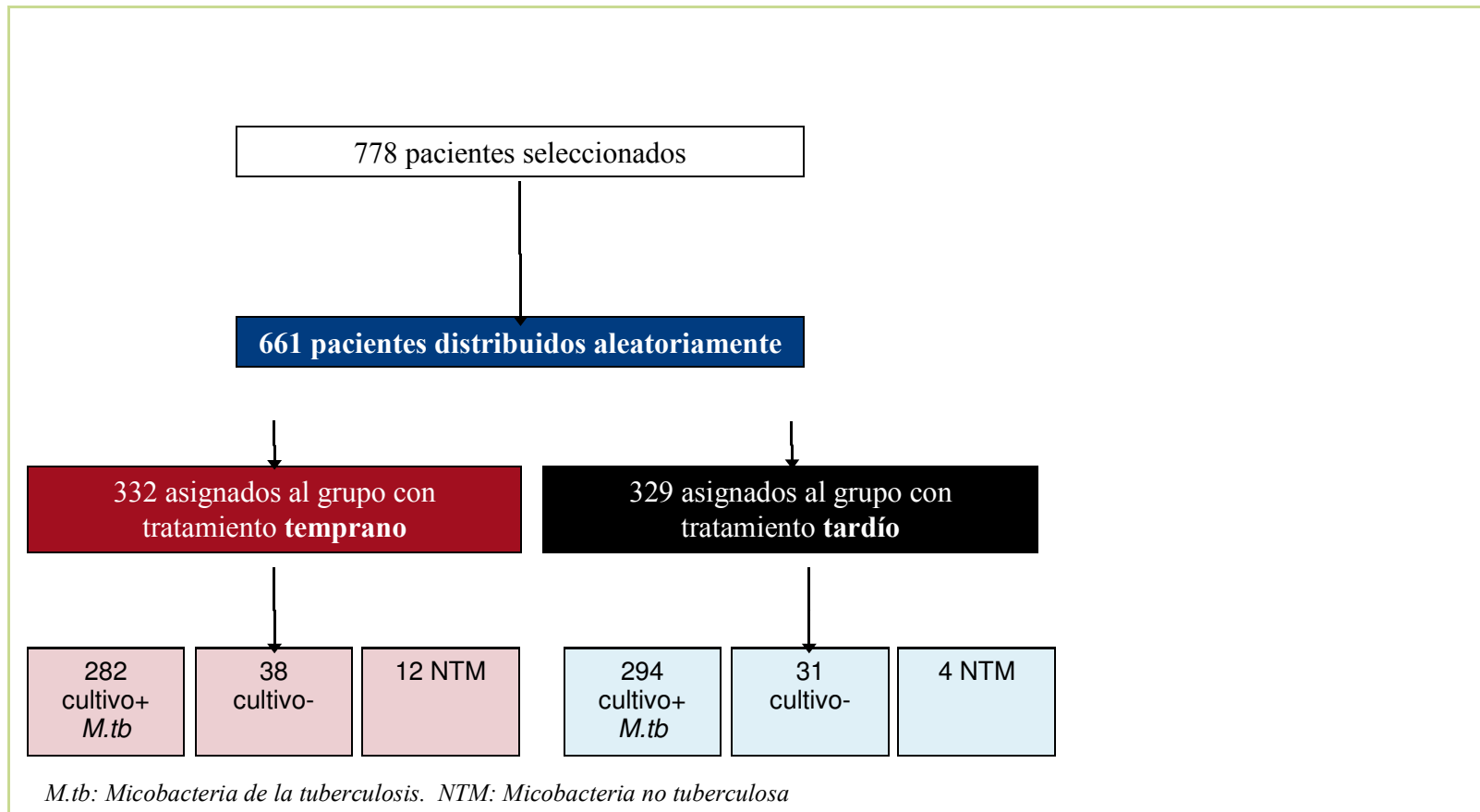
ESTUDIO CAMELIA: DISEÑO

(TAR temprano vs. tardío en VIH+ gravemente inmunosuprimidos con TB)

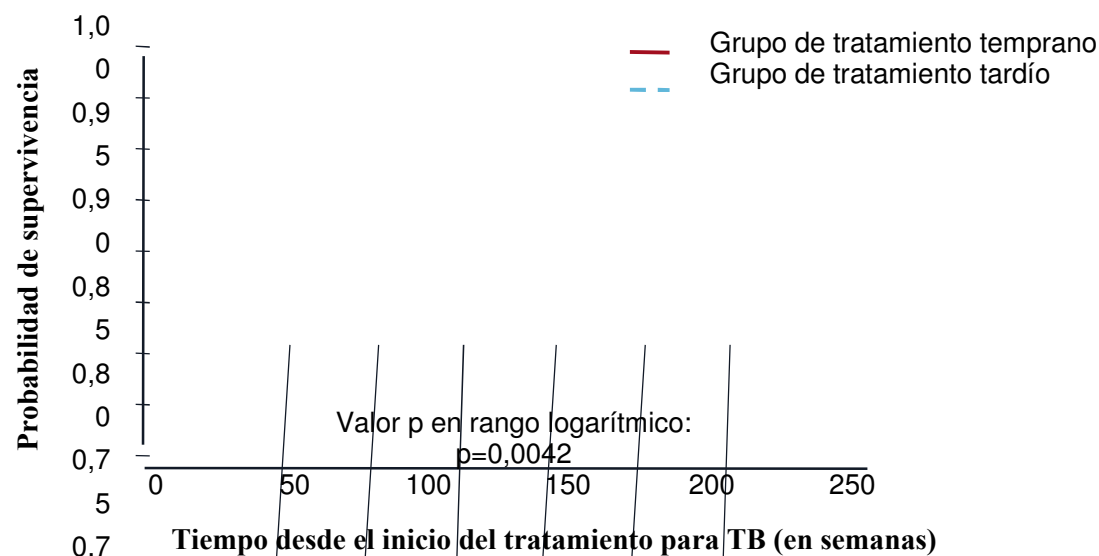
- Ensayo aleatorizado, prospectivo, abierto, en Camboya
- T₄ ≤ 200 en Camboya (mediana= 25 cels/mL).
- Variable principal: supervivencia al final del estudio (ITT).



ESTUDIO CAMELIA: Reclutamiento



Estudio CAMELIA: Resultados



Probabilidad de supervivencia (IC 95%)	Grupo de tratamiento temprano	Grupo de tratamiento tardío	Log-rank valor p
Semana 50	86,1 (81,8 - 89,4)	80,7 (76,0 - 84,6)	0,07
Semana 100	82,6 (78,0 - 86,4)	73,0 (67,7 - 77,6)	0,006
Semana 150	82,0 (77,2 - 85,9)	70,2 (64,5 - 75,2)	0,002

Reducción significativa de la mortalidad con TAR temprano.

Estudio CAMELIA: Factores asociados a mortalidad

		Cociente de riesgos instantáneos ajustados por el análisis de multivariantes (IC 95%)*	p
Grupo de tratamiento	Temprano	1	0,007
	Tardío	1,52 (1,12 - 2,05)	
IMC (índice de masa corporal)	≤16	1,68 (1,07 - 2,63)	0,01
	16-17	0,93 (0,53 - 1,60)	
	17-18,5	1	
	>18,5	1,11 (0,66 - 1,87)	
Puntuación según Karnofsky	≥80	1	<0,001
	50-70	1,78 (0,97 - 3,26)	
	≤40	4,96 (2,42 - 10,16)	
Identificación y localización de la TB*	Pulmonar	1	<0,001
	Extra-pulmonar	1,19 (0,68 - 2,07)	
	Pulmonar y extra-pulmonar	2,26 (1,62 - 3,16)	
	NTM	2,84 (1,13 - 7,13)	
Resistencia a fármacos	No**	1	<0,001
	Sí	0,98 (0,63 - 1,51)	
	Sí, MDR	8,02 (4,00 - 16,07)	

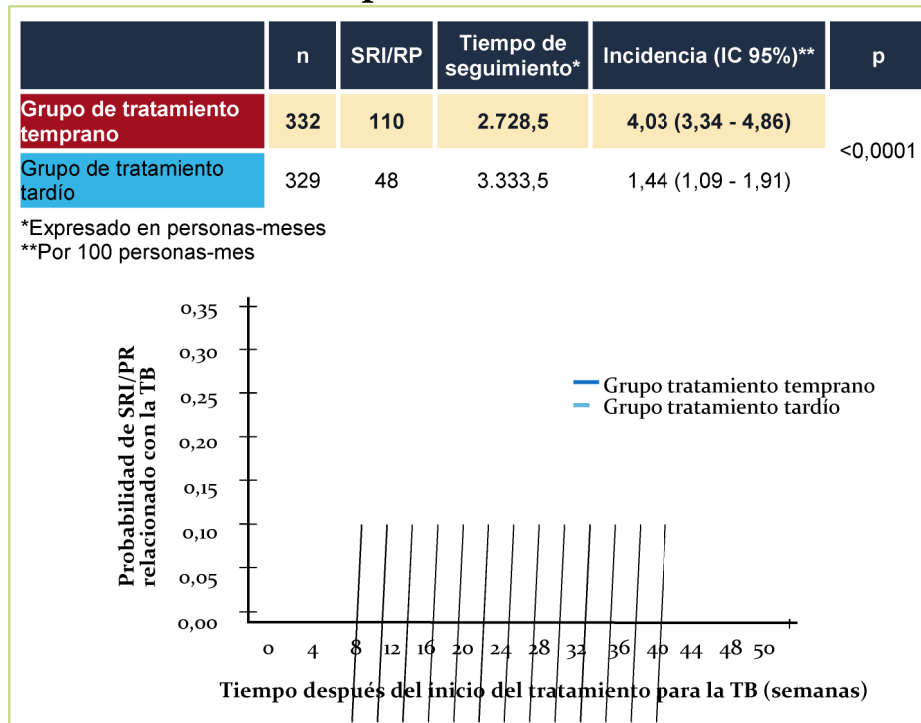
Estudio CAMELIA: Resultados

	N	Muertes	Índice de mortalidad** Por 100 personas-año (IC 95%)	p
Tratamiento temprano	332	59	8,28 (6,42 - 10,69)	0,002
Tratamiento Tardío	329	90	13,77 (11,20 - 16,93)	

- 12 pacientes (1,8%) “perdidos” para el seguimiento.
- 8.995 visitas de protocolo (< 2% visitas perdidas).

Estudio Camelia: IRIS

Aparición de SRI



IRIS + frecuente de TAR temprano pero fácil de manejar.

Estudio Camelia: conclusiones

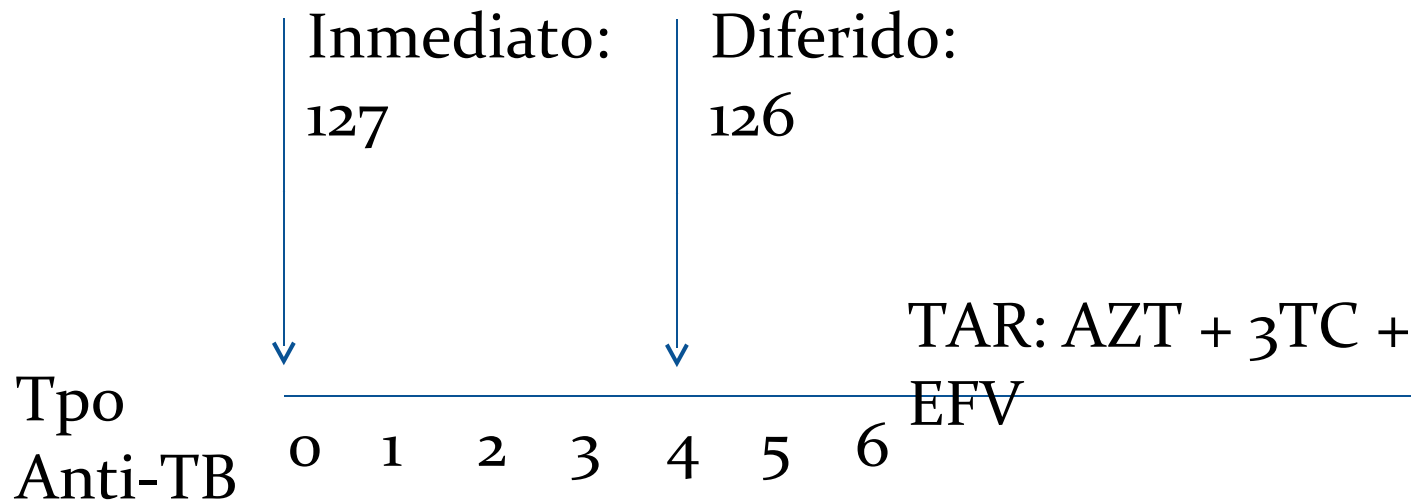
- En pacientes infectados por el VIH gravemente inmunodeprimidos con TB el inicio del temprano del TAR (2 sem) se asoció a una reducción del 34% de la mortalidad vs. el inicio tardío (8 sem).
- En ambos brazos el TAR resultó muy eficaz a pesar de estar severamente inmunodeprimidos.
- El inicio del TAR a las 2 semanas de iniciar tratamiento anti-TB podría evitar 150.000 de las 450.000 muertes anuales debidas a TB-VIH.

EL MOMENTO OPTIMO DE INICIAR EL TAR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON MENINGITIS TUBERCULOSA

EC, fase IV, doble-ciego (placebo).

Randomización de 253 pacientes a :

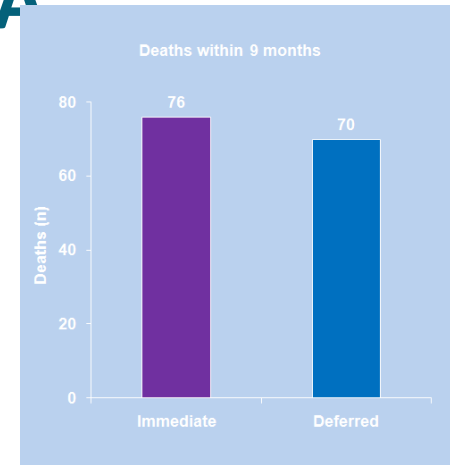
- Iniciar el TAR inmediatamente (inmediato)
- Iniciar TAR a los 2 meses (diferido).



Torok ME, et al . ICAAC 2009⁴²⁴²

EL MOMENTO OPTIMO DE INICIAR EL TAR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON MENINGITIS TUBERCULOSA

- Mortalidad
 - Inmediato: 76
 - Diferido: 70 (OR) 1.12, 95% IC 0.81 a 1.55)
- SAEs:
 - Inmediato vs Diferido: 90% vs. 89%, p=0.84
- SAEs en los primeros 2 meses (86% vs. 75%, p=0.04)
- **Conclusión:** El TAR inmediato no mejora el pronóstico de pacientes infectados por el VIH con Meningitis tuberculosa y provoca mayor incidencia de SAEs en los 2 primeros meses.



Torok ME, et al . ICAAC 2009

- OBJETIVO: Evaluar el momento de inicio del TAR en pacientes con TB
- DISEÑO: Estudio retrospectivo, Kenia.
- METODO: Pacientes se agruparon para el análisis según el inicio del TAR:

Siika et al. Estudio Retrospectivo en Kenia

- 0-2 semanas
 - 2-8 semanas
 - 8-16 semanas
 - 16-35 semanas
 - Nunca TAR.
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN: >18 años, TAR naïve y CD4 0-350 céls/mL

Riesgo relativo de IO y HR de mortalidad según grupo

	IO nueva	Mortalidad
Categoría	RR (IC 95%)	CRI (IC 95%)
TAR (2,8) vs. (0,2) semanas	1,03 (0,70 - 1,52)	1,25 (0,96 - 1,64)
TAR (8,15) vs. (0,2) semanas	1,07 (0,72 - 1,59)	1,41 (1,02 - 1,84)
TAR (16,35) vs. (0,2) semanas	1,45 (0,98 - 2,14)	2,49 (1,92 - 3,23)
Nunca TAR (0,35) vs. (0,2) semanas	1,80 (1,29 - 2,52)	1,88 (1,47 - 2,41)

SIIKA et al. Estudio Retrospectivo en Kenia

Riesgo relativo al año de IO y Ccociente de riesgos instantáneos de mortalidad (CRI)

Conclusiones: los resultados de este estudio sugieren que el inicio temprano del

TAR se asocia a un menor riesgo de infecciones oportunistas y

Impacto sobre resultados clínicos y microbiológicos de TB del TAR inmediato vs iniciado según CD4 en adultos VIH+ con CD4 altos: Resultados de un del EC aleatorizado

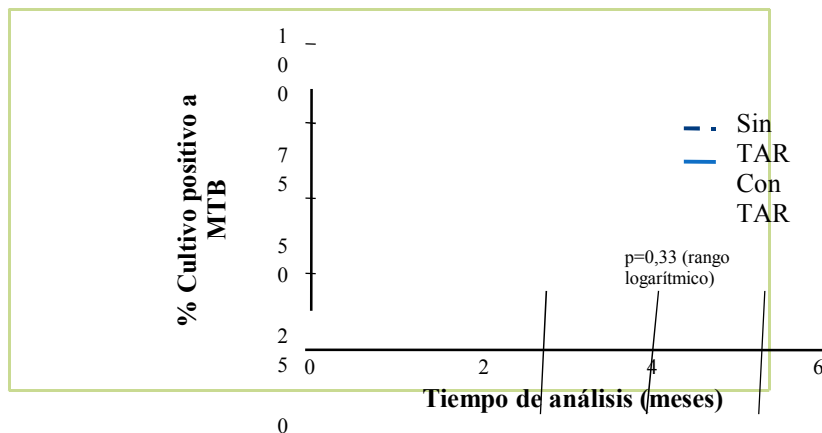
- OBJETIVO: Evaluar impacto sobre la evolución de la TB de TAR inmediato o diferido en pacientes con TB pulmonar y T4 > 350 cels/mL.
- LOCALIZACION: Uganda
- DISEÑO: Aleatorización a:
 - Iniciar TARGA a la vez que tratamiento anti-TB, o
 - Iniciar TAR cuando CD4 < 250 (control).

Impacto sobre resultados clínicos y microbiológicos de TB del TAR inmediato vs iniciado según CD4 en adultos VIH+ con CD4 altos: Resultados de un del EC aleatorizado

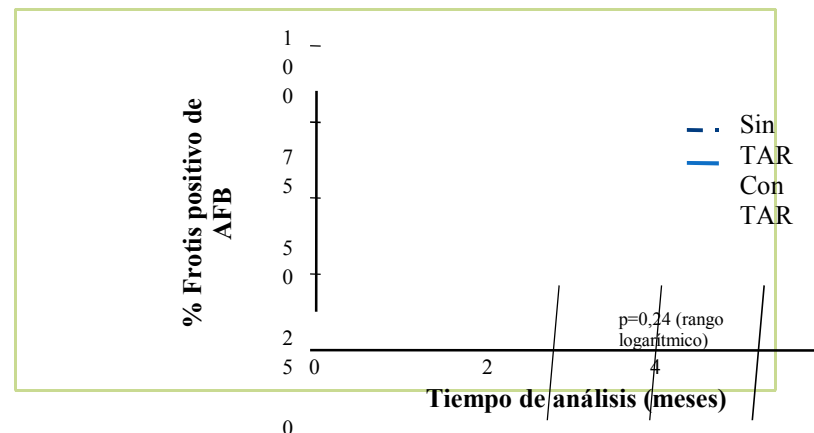
Negativización del cultivo de esputo (mediana: TARGA-37 días vs. control-29 días; $p=0,37$)

Negativización de los Baar del esputo (mediana: ART-43 días vs. control-42 días; $p=0,27$).

Tiempo hasta la negativización del cultivo de MTB con el uso de TAR



Tiempo hasta la negativización del frotis de AFB con el uso de TAR



Conclusión: el TAR no acelera la mejoría microbiológica, clínica o radiográfica

durante el tratamiento anti-TB en pacientes con CD4 altos

Randomized Placebo-controlled Trial of Prednisone for the TB IRIS

Objetivo

- Evaluar la eficacia y seguridad de un tto de 4 semanas de corticoides para atenuar los síntomas del SRI tuberculoso (SRI-TB).
 - End-point primario: Número de días de hospitalización y necesidad de intervención médica ambulatoria.

Pacientes y Métodos

- Ensayo clínico randomizado doble ciego (junio 2005-diciembre 2007):
 - Prednisona 1.5 mg/kg/día durante 2 semanas, 0.75 mg/kg/día durante 2 semanas.
 - Placebo.
 - Si deterioro, a criterio del médico, prednisona abierta.

Definición de caso de SRI-TB

- Antes de comenzar ART:
 - Evidencia de TB (micro, AP, clínica).
 - Mejoría inicial con tto TB.
 - En tto TB al iniciar ART.
- En los tres primeros meses de ART:
 - Síntomas recurrentes o nuevos de TB.
 - Al menos ≥ 1 :
 - Crecimiento de adenopatías.
 - Absceso frío.
 - Derrames en serosas.
 - Infiltrados pulmonares en Rx.

Características basales

	Placebo N=55	Prednisona N=55	P
Edad*	31	31	0.8
Género masculino	23 (42%)	17 (31%)	0.2
TB previa	10 (18%)	15 (27%)	0.3
SIDA	33 (60%)	29 (53%)	0.4
Tiempo entre tto anti-TB y ART*, días	44	66	0.02
Tiempo entre ART y SRI-TB*, días	10	14	0.2
CD4 pre-ART*	48	56	0.2
CD4 basal*	109	138	0.07
Hospitalización basal	19 (35%)	14 (25%)	0.3

*Mediana

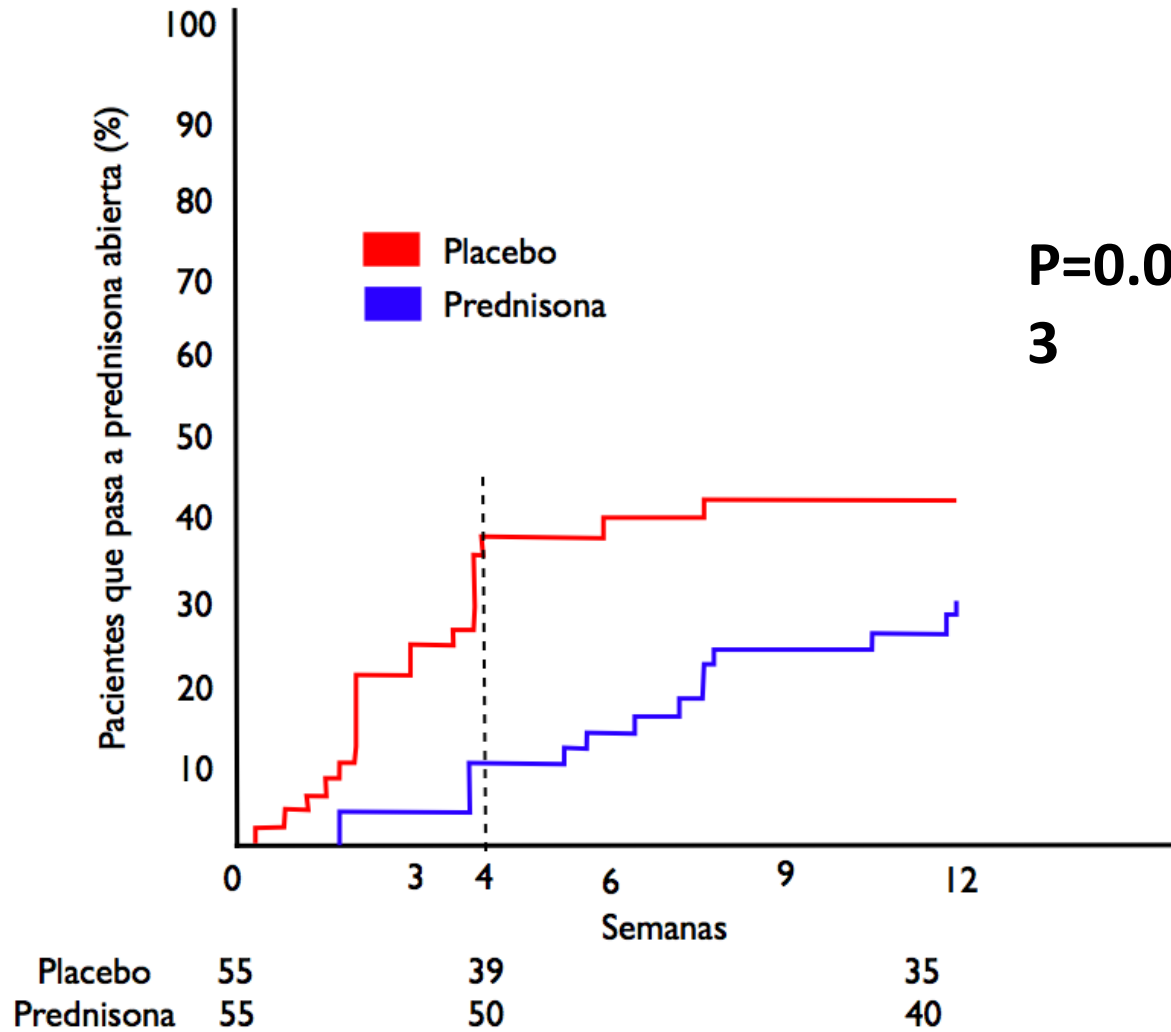
Resultados

	Placebo N=55	Prednisona N=55	P
Muertes	2 (4%)	3 (5%)	0.65
E. adversos de corticoides	3 (5%)	8 (15%)	0.11
Infecciones	30 (55%)	36 (65%)	0.24
Infecciones graves*	4 (7%)	2 (4%)	0.4
Días de hospitalización	463	282	
Procedimientos ambulatorios	31	27	
Mediana (RIQ) de días hospitalización	3 (0-9)	1 (0-3)	0.046

*Enfermedades dx de sida o infecciones bacterianas invasivas

5252

Tiempo hasta el inicio de prednisona abierta



Conclusiones

- La prednisona redujo la necesidad de intervenciones médicas y de hospitalización en pacientes con SRI-TB.
- El uso de corticoides para aminorar el SRI-TB fue seguro, sin provocar un exceso de efectos adversos graves.
- Paso a prednisona abierta del grupo placebo: Disminución de las diferencias entre brazos.

RESUMEN

1. El TAR previene la TB
2. En pacientes infectados por el VIH con TB iniciar el TAR durante el tratamiento antituberculoso reduce la mortalidad
3. El momento óptimo de iniciar el TAR en pacientes con TB está aun por definir.
4. Los resultados de un ensayo clínico sugieren que en pacientes muy inmunodeprimidos iniciar el TAR a las dos semanas mejora la supervivencia.
5. El IRIS es una complicación mas frecuente del inicio precoz del TAR cuyo impacto de aminora con el uso de esteroides.