

# ¿Cuándo empezar el tratamiento antirretroviral en pacientes con TB?

William J. Burman, MD

Clínica de Enfermedades Infecciosas,  
Departamento de Salud Pública de Denver  
Consortio para Ensayos en el Tratamiento de  
Tuberculosis (TBTC)

# Fiebre y tos en un paciente en la cárcel

---

Hombre de 38 años en la cárcel

- Fiebre y tos en una semana

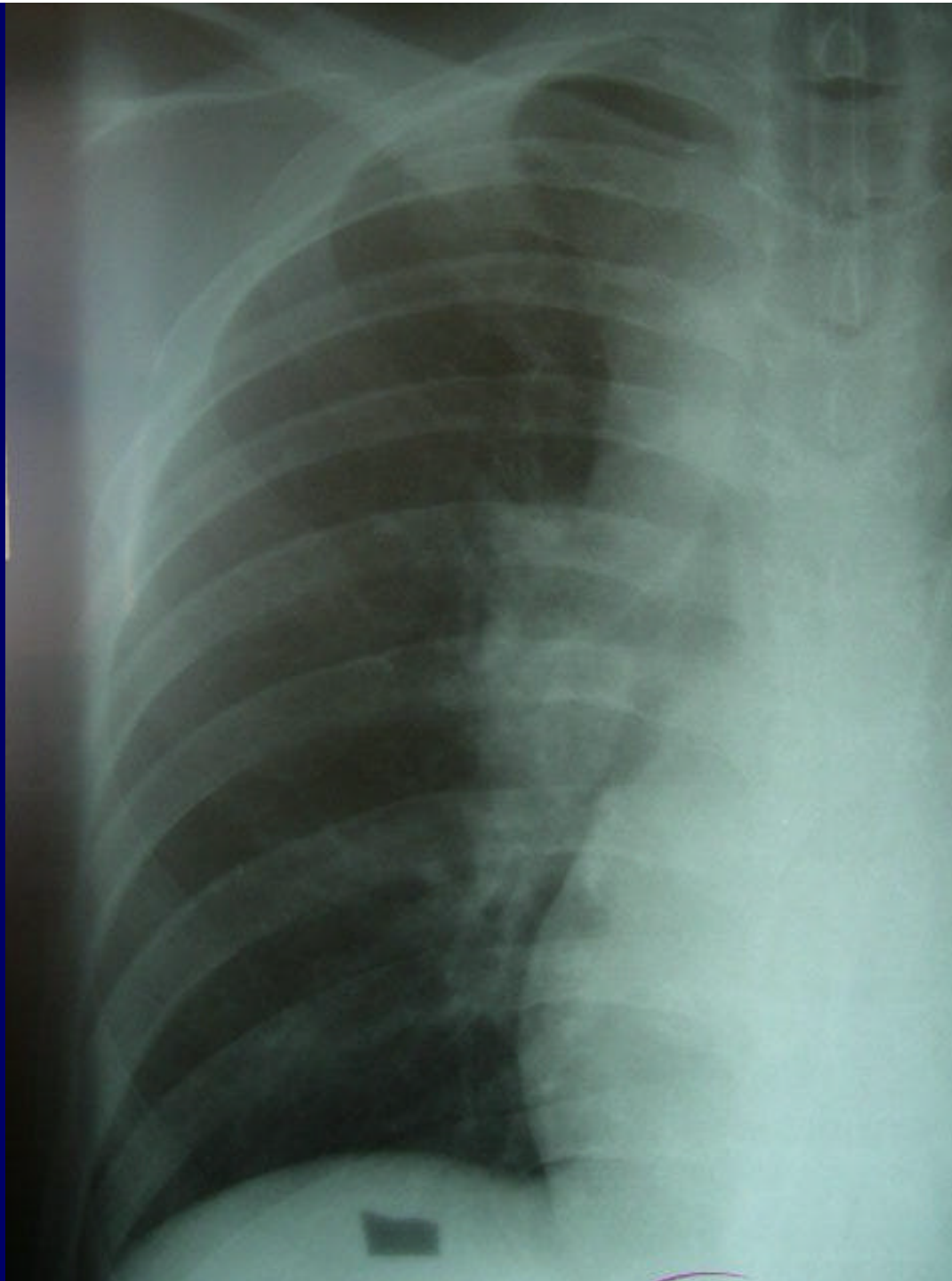
## Historia médica –

- SIDA: CD4 – 2, carga viral – 10,200
- Medicinas – cotrimoxazol, aciclovir
- Abuso de cocaína por muchos años
- La prueba tuberculina – negativa, hace 3 meses



BK +

Cultivo – *M. tuberculosis*,  
susceptible



## Caso 1 - En la clínica

---

- Primera cita en la clínica después del hospital
- Tratamiento actual - IRZE 5 días por semana, TDO
- Vivía en un hotel proporcionado por el programa de TB
- No consumía cocaína
- Le interesó la terapia antirretroviral, pero le preocupaban los efectos secundarios

## Caso 1 - historia del tratamiento antirretroviral

- Hace 1 año – tenofovir / 3TC / EFV
  - Carga viral se redujo hasta  $< 50$  copias/ml
  - CD4 subió de 4 hasta 24
  - 3 meses después – volvió a consumir cocaína y fracasó debido a adherencia inadecuada
  - Genotipo: M184V, K103N

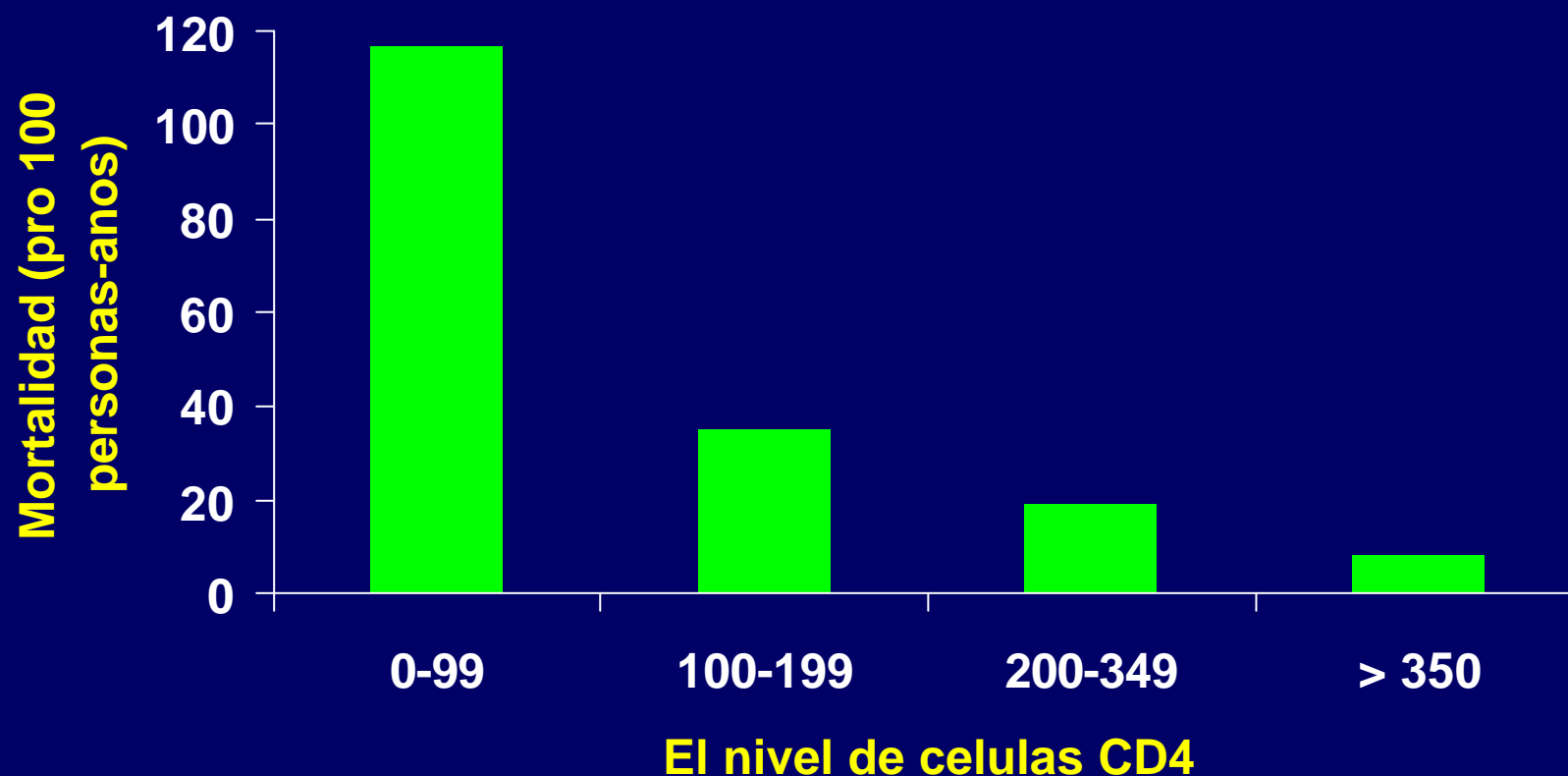
## Preguntas clínicas

- ¿Hay que tratar el VIH durante el tratamiento para la TB?
- El tenía una historia de adherencia mala a las medicinas. ¿Cómo podemos ayudarle en mejorar su adherencia, especialmente para el tratamiento de dos enfermedades?
- En ese caso, ¿cuándo es el mejor momento para empezar la terapia antirretroviral?

## Las razones para usar los antirretrovirales durante el tratamiento para TB

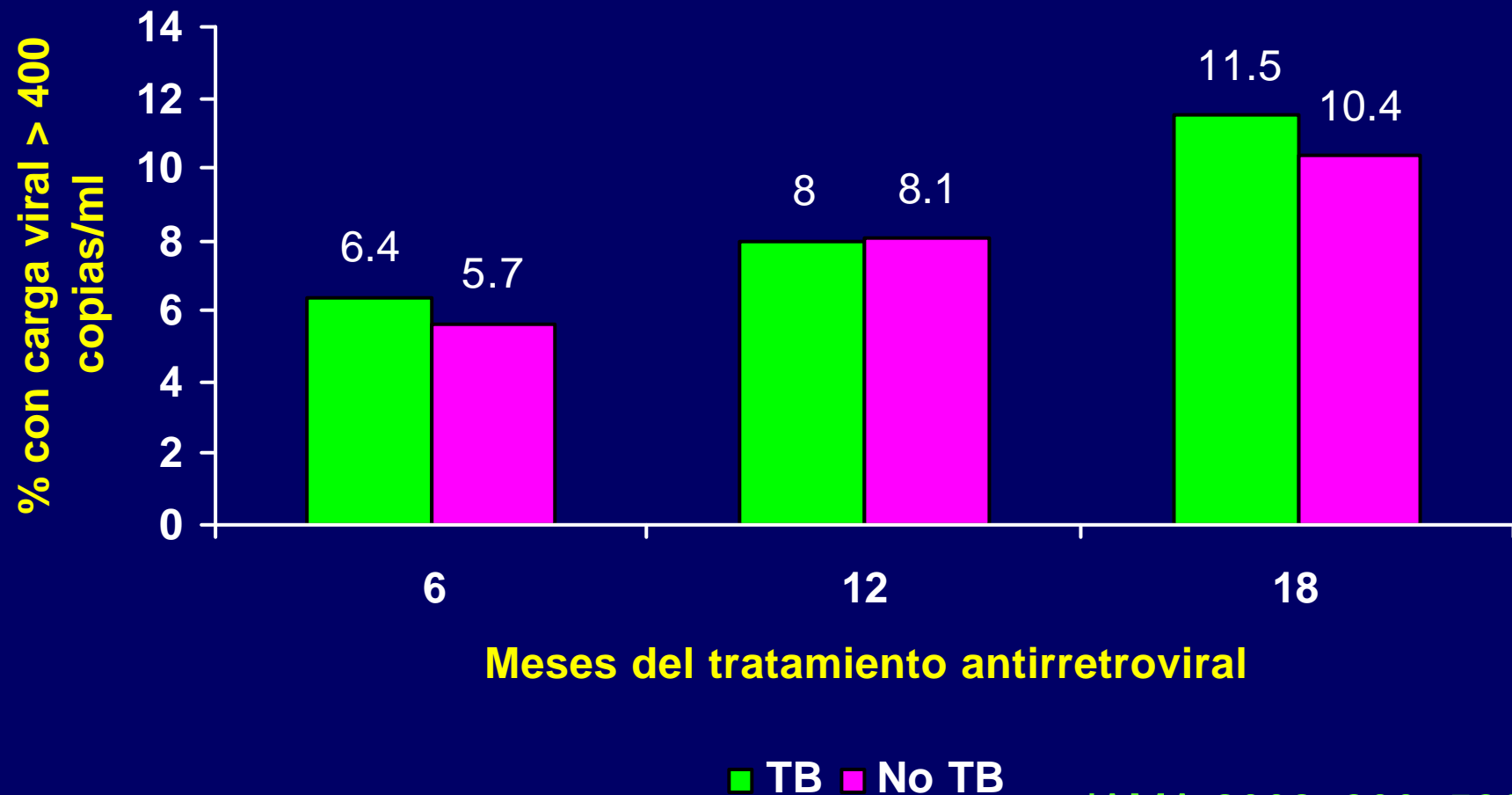
- La mayoría de los pacientes con VIH / TB tienen inmunodeficiencia avanzada
- Es alto el riesgo de la muerte o una nueva enfermedad oportunista durante el tratamiento para TB
- Aún es complicado, los antirretrovirales son eficaces entre los pacientes con VIH / TB

# La asociación entre la tasa de la mortalidad y el nivel de las células CD4 al momento de diagnosticar la TB (Cote d'Ivoire)

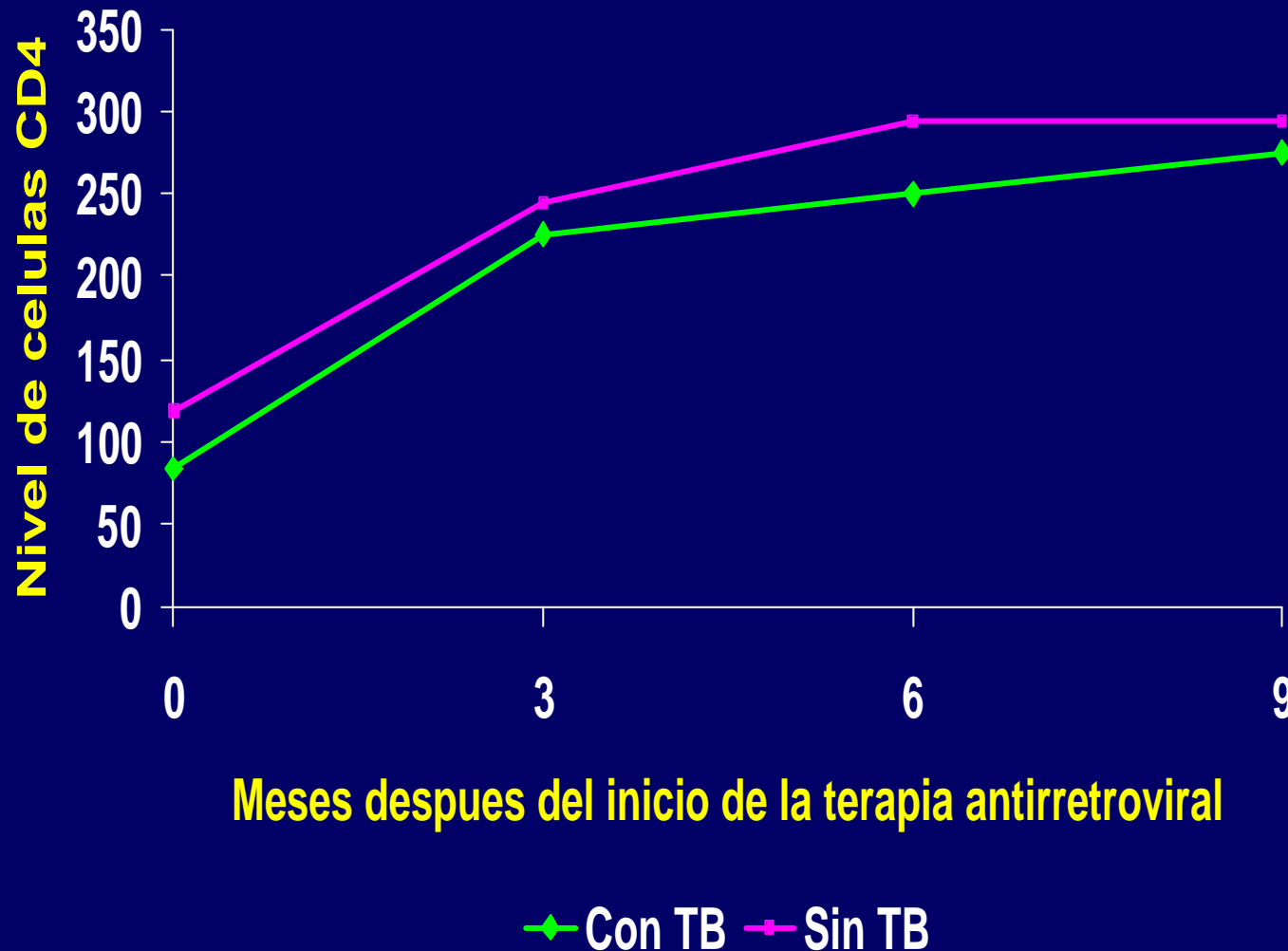


*Lancet* 1999;353:1469-1475

# Fracaso virológico del tratamiento con efavirenz y nucleosidos, por presencia o ausencia de TB concomitante (Khayelitsha cohorte, Suráfrica, 2001-6)



# Los resultados inmunológicos del tratamiento (efavirenz + AZT/3TC) entre pacientes con y sin la TB (La India)



## El estudio SAPIT: el inicio de los antirretrovirales entre pacientes con TB

- Lugar – Durban, Suráfrica; pacientes con TB pulmonar, BK-positiva
- 645 pacientes seleccionados al azar al inicio de antirretrovirales:
  - “Early integrated”, < 2 semanas
  - “Delayed integrated”, > 2 meses
  - “Sequential”, después del tratamiento para TB
- Evento principal – la supervivencia
- Se puso fin a la rama “sequential” – Septiembre 2008

# Los resultados del estudio SAPIT

- Tasa de la mortalidad (por 100 personas-año)
  - Ramas “Integrated” juntas – 5.1  
(431 pacientes, 24 muertos)
  - “Sequential” – 11.6 (214 pacientes, 26 muertos)
  - $P = 0.005$ , beneficioso para los pacientes con  $CD4 < 200$  y los pacientes con  $CD4 200-500$
  - Sigue la comparación entre las ramas “Integradas”
- Resumen
  - El inicio de los antirretrovirales durante el tratamiento para TB salva vidas
  - No se sabe el momento óptimo para empezar los antirretrovirales

# Retos para usar antirretrovirales entre personas con tuberculosis

---

- La separación del tratamiento para VIH y la TB
- Efectos secundarios de fármacos para tuberculosis son semejantes a los antirretrovirales
- Interacciones entre rifampicina y algunos antirretrovirales
- Reacciones cuando el sistema inmunológico se recupera (IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

## Caso 2 – Hepatitis durante el tratamiento de la tuberculosis y el VIH

- Hombre de 37 años, de Méjico – baciloscopia positiva con TB pulmonar y pleural
- VIH-positivo CD4 – 28 carga viral – 285,000
- Hepatitis C-positivo
- Tratamiento para TB, el mejoró rápido
- Día 3 – cotrimoxazol
- Día 14 – tenofovir / emtricitabine / efavirenz
- Día 31 – náuseas, falta de apetito
- GOT subió desde 52 hasta 360 (lo normal < 35)

## Caso 2 – Causas posibles

- Hepatitis debido a una medicina
  - Pirazinamida > isoniazida > rifampicina, efavirenz, cotrimoxazol
- IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)
  - Contra Hepatitis C
  - Contra la tuberculosis en el hígado
- Nueva enfermedad – sífilis, Hepatitis A

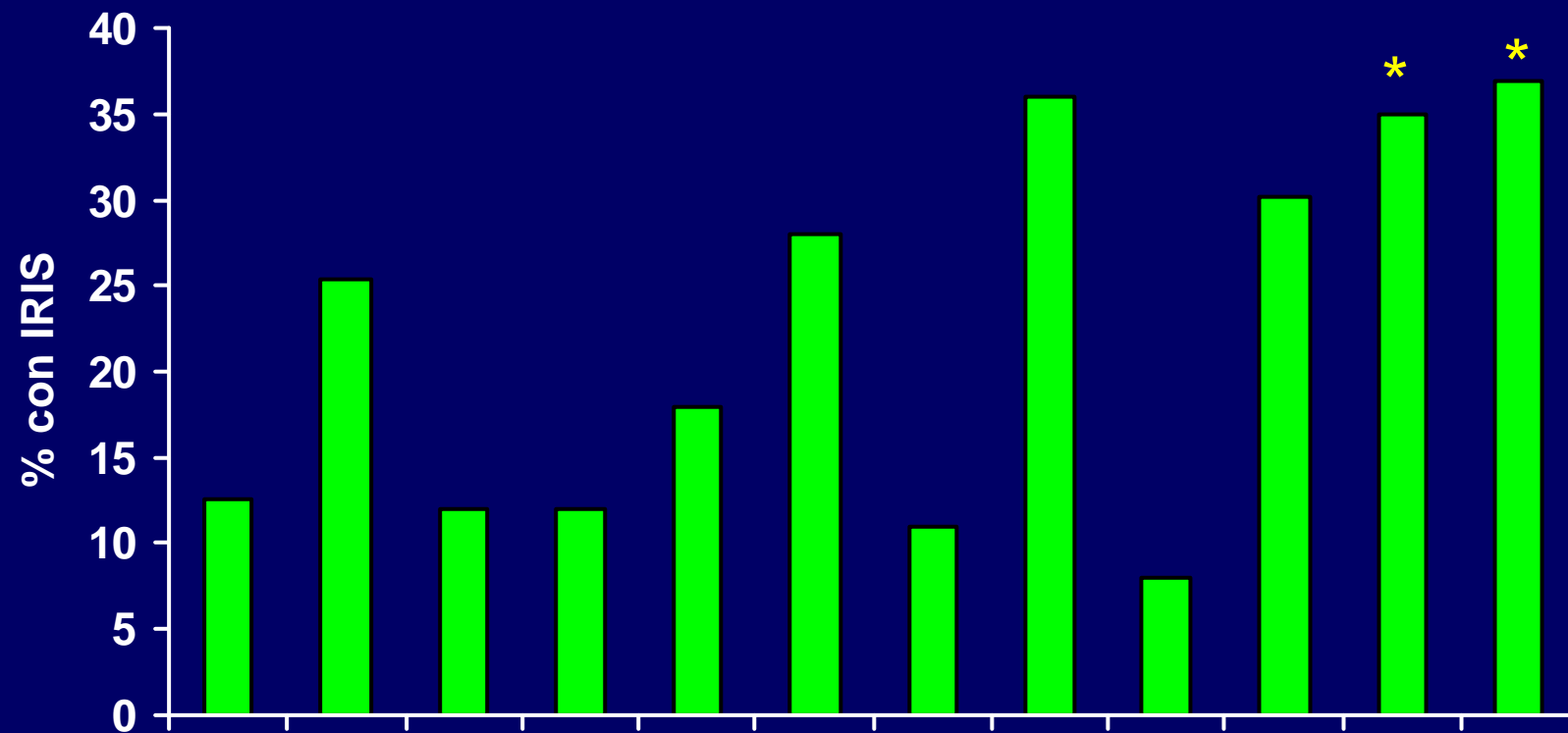
# La asociación entre el inicio de la terapia antirretroviral y los riesgos de efectos adversos (Brazil, 1999-2002)

	< 3 semanas (16 pacientes)	> 3 semanas (36 pacientes)
CD4	95 ± 98	103 ± 140
Carga viral	5.8 ± 0.4	5.5 ± 0.7
Hepatitis	4 (30%)	2 (6%)
Erupción de piel	1 (8%)	1 (3%)
IRIS	0	7 (19%)
Muerte	3 (23%)	1 (3%)

Un caso de IRIS (“Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome”) - fiebre recurrente y dolor abdominal



# Frecuencia de casos de IRIS entre pacientes que empezaron los antirretrovirales durante el tratamiento contra la TB



\* Estudios en España

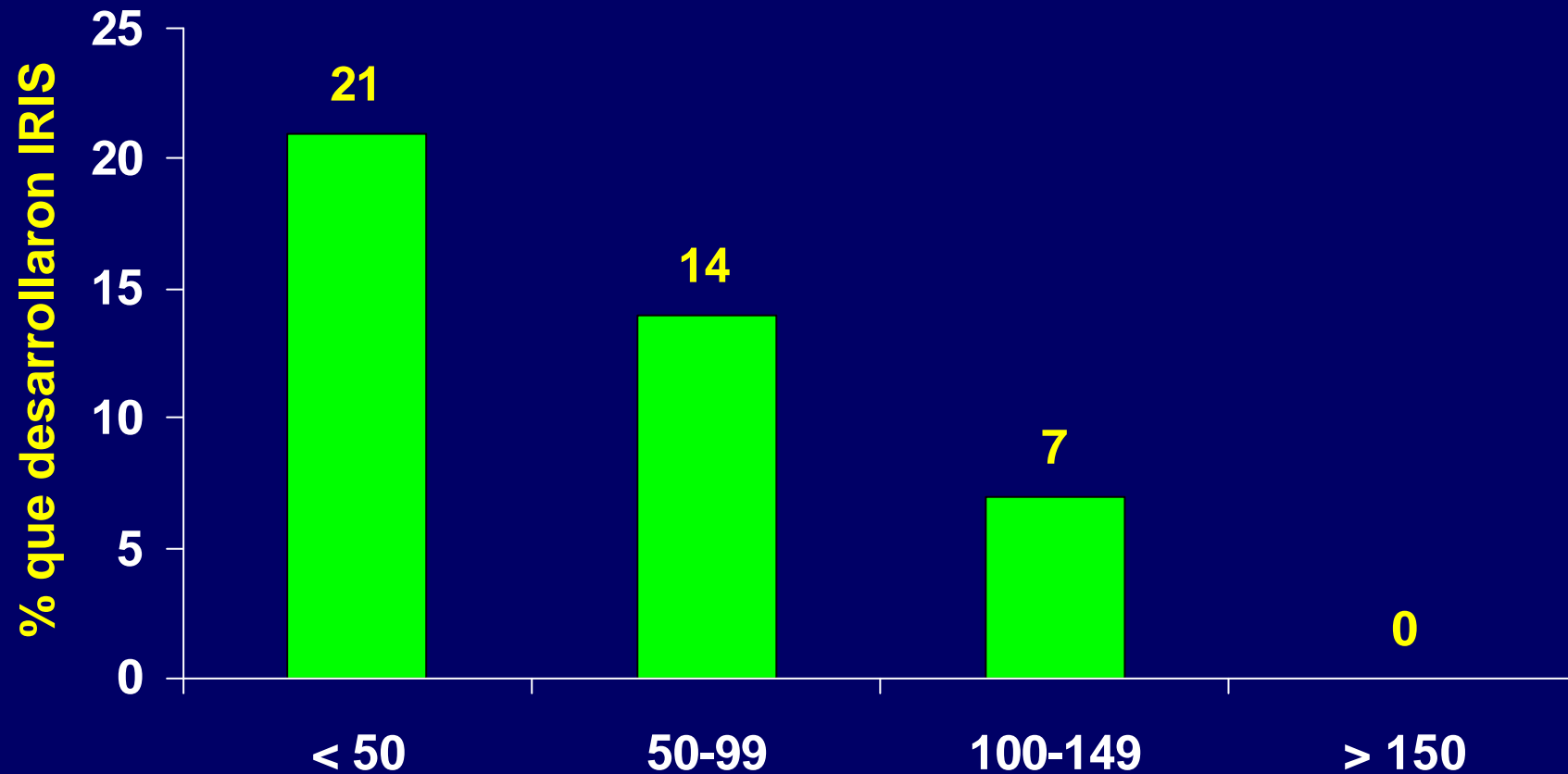
## Tipos de casos de IRIS (Estados Unidos, 1999-2002)

	# (%)
Fiebre, malestar	16 (64%)
Linfadenopatía (por primera vez o recurrente)	12 (48%)
Un lugar anatómico	8
Más de un lugar	6
La pulmonía empeoró	10 (40%)
Otras complicaciones	1 (4%)
Más de una complicación	18 (72%)

# Gravedad de casos de IRIS

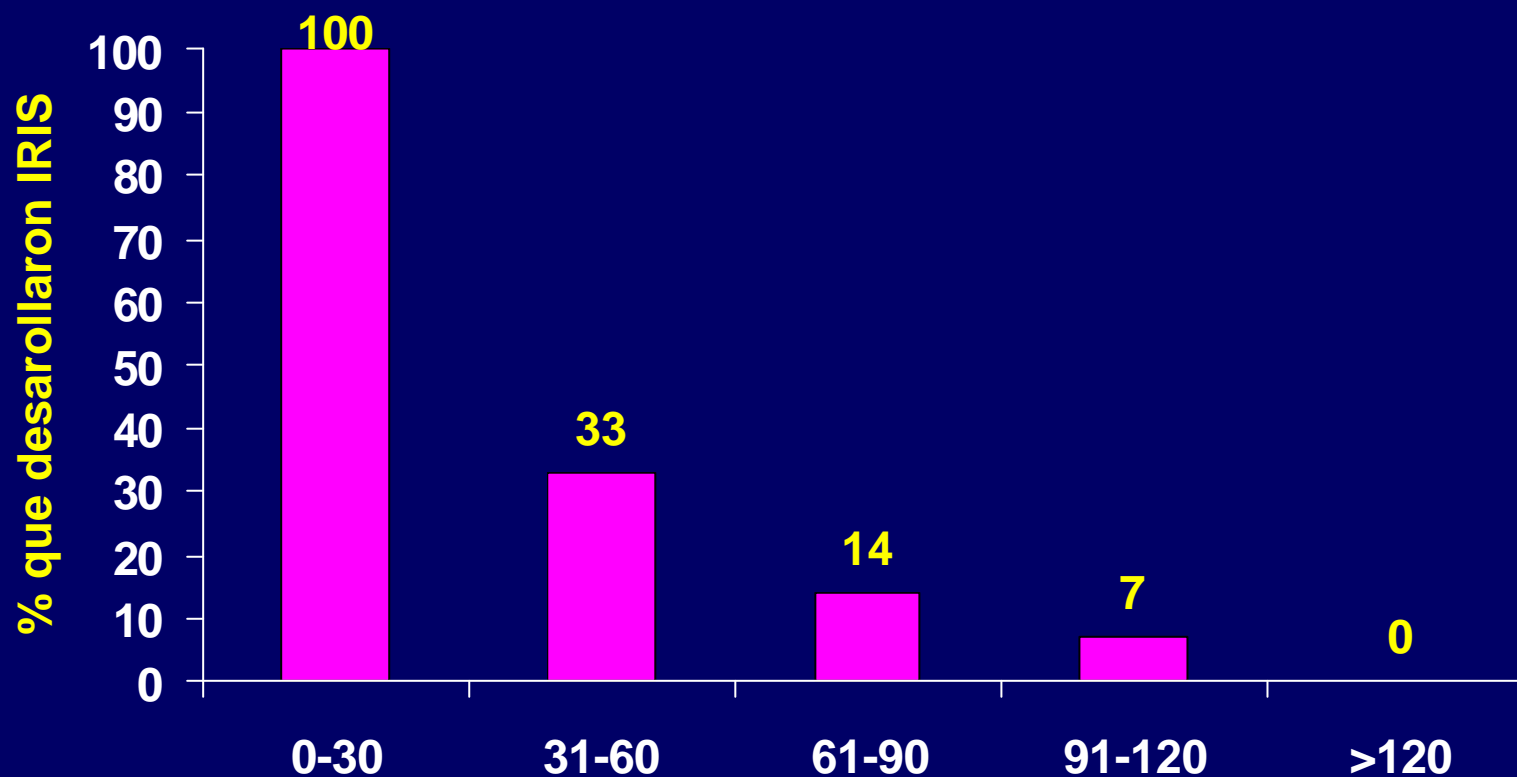
Escala de toxicidad de NCI	# (%)
Grado 1 ó 2	7 (28%)
Grado 3	9 (36%)
Grado 4	8 (32%)
Muerte	1 (4%)
Hospitalización	12 (48%)
Duración (la mediana), días (rango intercuartilico)	64 (44 – 99)

# Asociación entre el nivel de las células CD4 y el riesgo de un caso de IRIS (Suráfrica, 2002-5)



El nivel de las células CD4 al momento del diagnóstico de la TB

## Asociación entre el momento del inicio del tratamiento antirretroviral y el riesgo de un caso de IRIS (Suráfrica, 2002-5)



Días del inicio del tratamiento para TB hasta el inicio de los antirretrovirales

## Casos de IRIS - implicaciones para el uso de los antirretrovirales durante el tratamiento para la TB

- Pacientes que más necesitan la terapia antirretroviral (TB extrapulmonar, nivel bajo de células CD4) tienen un riesgo alto de IRIS
- Quizás al retener la terapia antirretroviral disminuya el riesgo de IRIS, pero retener la terapia aumenta el riesgo de otra infección oportunista

# ¿Cuándo empezar el tratamiento antirretroviral en pacientes con TB?

## 2-3 semanas

### Beneficio:

- ?riesgo de enfermedades oportunistas

### Riesgos:

- ? efectos secundarios
- ? casos de IRIS



## 2 meses

### Beneficio:

- ? riesgo de IRIS

### Riesgo:

- ? riesgo de enfermedades oportunistas

# Necesitamos ensayos clínicos aleatorios

## 2-3 semanas

### Beneficio:

- ? riesgo de enfermedades oportunistas

### Riesgos:

- ? efectos secundarios
- ? casos de IRIS



## 2 meses

### Beneficio:

- ? riesgo de IRIS

### Riesgo:

- ? riesgo de enfermedades oportunistas

# ¿Qué está sucediendo en la clínica? Inicio de los antirretrovirales entre pacientes con VIH / TB (Londres, 1998-2007)

- Recomendaciones Británicas
  - CD4 < 100 – a 2 semanas
  - CD4 100-200 – a 2 meses
  - CD4 > 200 – después del tratamiento para TB
- 83 pacientes elegibles a empezar los antirretrovirales (sin tratamiento previo)

# ¿Qué está sucediendo en la clínica? Inicio de los antirretrovirales entre pacientes con VIH / TB (Londres, 1998-2007)

- Recomendaciones Británicas
  - CD4 < 100 – a 2 semanas
  - CD4 100-200 – a 2 meses
  - CD4 > 200 – después del tratamiento para TB
- 83 pacientes elegibles a empezar los antirretrovirales (sin tratamiento previo)
  - 20 pacientes (24%) empezaron al momento de las recomendaciones

# Razones por la demora en empezar antirretrovirales entre pacientes con VIH / TB y CD4 < 100

	# (%)
• Por parte del paciente:	
– Rehusó empezar	7 (21%)
– Miedo a los efectos adversos	2 (6%)
– Adherencia mala	3 (9%)
• Por parte del médico:	
– Efecto adverso grave del tratamiento TB	8 (24%)
– Miedo a los efectos adversos / IRIS	6 (18%)
– Otra enfermedad	4 (12%)
– Gravedad del caso de la TB	5 (15%)

# Medidas requeridas para empezar la terapia antirretroviral, por orden cronológico

1. Empezar el tratamiento para TB, tratar los efectos secundarios
2. El paciente necesita tiempo y ayuda en hacerle frente a 2 enfermedades graves y con estigma
3. Empezar cotrimoxazol, tratar los efectos secundarios
4. Evaluar la necesidad y la disposición del paciente sobre la terapia antirretroviral
5. Coordinar el comienzo de la terapia con los otros médicos
6. Hablar sobre el riesgo de IRIS con el paciente

# Inicio de los antirretrovirales durante el tratamiento de TB

---

- Empezar los antirretrovirales
  - por lo menos, 2 semanas después del comienzo del tratamiento contra la TB
  - generalmente, 2 meses después
- Usar TDO en los antituberculosos para aumentar la adherencia a los antirretrovirales
- Anticipar y tratar un caso de IRIS, si ocurre

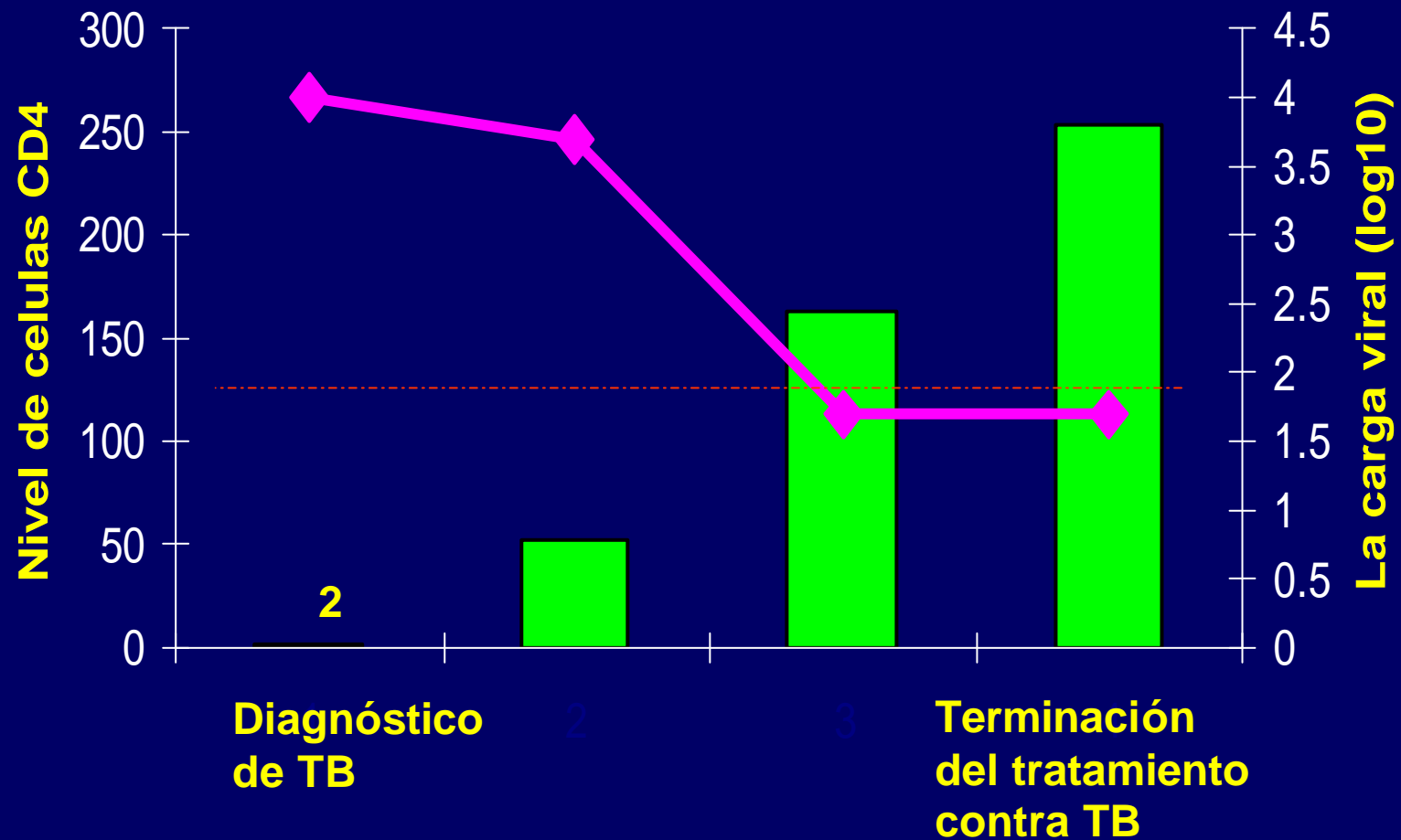
# Inicio de los antirretrovirales durante el tratamiento de TB

- Empezar los antirretrovirales
  - por lo menos, 2 semanas después del comienzo del tratamiento contra la TB
  - generalmente, 2 meses después
- Usar TDO en los antituberculosos para aumentar la adherencia a los antirretrovirales
- Anticipar y tratar un caso de IRIS, si ocurre

**“Vísteme despacio que voy de prisa.”**

Napoleón Bonaparte

# Caso 1 - tratamiento directamente observado contra la TB y el VIH



# Dos enfermedades, Un paciente

Gracias a  
Jose Miro  
Marithza Vargas-Torres

