

# MESA: Guías de Práctica Clínica en TB/VIH

**Moderadores:** **Esteban Martínez.** *Hospital Clínic – IDIBAPS. Barcelona.*

**Hernando Knobel.** *Hospital del Mar. Barcelona.*

## Recomendaciones de Gesida sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo de 2018)

**Antonio Rivero y Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC)**

*Hospital Universitario Reina Sofía/IMBIC/Universidad de Córdoba.*

Correspondencia:

Antonio Rivero

E-mail: ariveror@gmail.com

La tuberculosis (TB) asociada a la infección por VIH es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial<sup>1</sup>. En 2015 de los nuevos casos de TB diagnosticados en el mundo, el 10% (más de un millón) ocurrieron en pacientes con VIH. En el mismo año 374.000 personas infectadas por VIH fallecieron por TB, lo que supuso el 22% de los casos de fallecimiento por TB en el mundo<sup>1</sup>. En la actualidad, la TB continúa siendo la principal causa de muerte de pacientes infectados por el VIH<sup>1</sup>.

El riesgo anual de reactivación de TB entre personas con VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) es del 3-16% por año, lo que supone aproximadamente el mismo riesgo (~5%) de desarrollar TB a lo largo de toda la vida de personas no infectadas por VIH con infección latente tuberculosa<sup>2</sup>. Su incidencia es mayor a medida que aumenta la inmunodepresión, pero a diferencia de otras infecciones oportunistas la TB puede ocurrir en cualquier paciente infectado por VIH con independencia de su cifra de linfocitos CD4<sup>+</sup><sup>3,4</sup>. Aunque el TAR reduce la incidencia de TB en pacientes con infección por VIH, el riesgo de TB entre estos continúa siendo mayor que en la población general<sup>5</sup>. Por último, el desarrollo de TB supone un factor independiente de aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y muerte en pacientes infectados por el VIH. Por todo ello, la TB, pese a ser una enfermedad prevenible y curable, continúa siendo uno de los principales problemas de salud en pacientes infectados por VIH.

En España y según un análisis de la cohorte española prospectiva CoRIS en la que se incluyó 6.811 pacientes con infección

por VIH (17.004 pacientes-año de seguimiento), la incidencia de TB fue de 15,2 por 1.000 personas-año<sup>6</sup>, lo que supone una incidencia 100 veces superior a la de la población general en España (10-15 por 100.000). Entre pacientes infectados por VIH que reciben TAR, la incidencia de TB es inferior (entre 3 y 8 por 1.000 personas-año) a la de pacientes sin TAR, sin embargo sigue siendo muy superior a la incidencia de TB en la población general<sup>7</sup>.

El objetivo y las bases del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados por VIH son similares a las de la población general, utilizándose las mismas pautas de tratamiento. Sin embargo, la presencia de la infección VIH confiere al tratamiento anti-TB algunas peculiaridades, fundamentalmente derivadas de la posible inmunodeficiencia asociada y de la interacción con el TAR, que obligan a realizar consideraciones y recomendaciones específicas.

Durante mi presentación presentaré la actualización de 2018 de las recomendaciones sobre tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH incluidas en el documento Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la TB en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana elaborado en 2013<sup>8</sup>. Estas recomendaciones pretenden facilitar el manejo y tratamiento de los pacientes con TB e infección VIH en España, haciendo especial referencia a la interacción con el TAR y va dirigido a todos aquellos profesionales que atienden o que en algún momento puedan atender a pacientes con infección por el VIH.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Ginebra (Suiza); 2017. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Acceso 25 de Mayo de 2018).
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545–50.
3. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1292–1297.
4. Post F, Wood R, Pillay G. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: Radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis*. 1995;76:518–21.
5. Machuca I, Vidal E, Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:366–74.
6. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:700–8.
7. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Perez-Eliás MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12: 1393–400.
8. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, Pérez-Camacho I. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:672–84.

## Nuevas estrategias de tratamiento de la TB y el impacto de los nuevos antirretrovirales

### Federico Pulido

Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre, imas12, Universidad Complutense de Madrid UCM).

#### Correspondencia:

Federico Pulido

E-mail: fedepulido@gmail.com

En la actualidad se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH (TAR) para todas las personas infectadas, con la menor demora posible, en cuanto se haya realizado el diagnóstico<sup>1</sup>. En los sujetos que presentan además una tuberculosis el abordaje terapéutico se complica. La administración conjunta de ambas terapias (TAR y tratamiento antituberculoso [TATB]) puede dar lugar al solapamiento de toxicidades y a interacciones medicamentosas que afecten a la eficacia y a la tolerancia de alguno de los tratamientos.

Diversos estudios han demostrado que retrasar el inicio del TAR hasta pasadas 2 semanas del inicio del TATB (en el caso de pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a 50/ $\mu$ L) u 8 semanas (si el recuento de CD4 es superior a 50/ $\mu$ L) puede facilitar el manejo terapéutico, al disminuir el riesgo de superposición de toxicidades y de aparición de cuadros inflamatorios asociados a la reconstitución inmune (SIRI)<sup>2</sup>. Pero eso no evita que TAR y TATB coincidan durante meses en un mismo paciente.

Cualquier estrategia de modificación del TATB, ya sea para acortar su duración, aumentar su eficacia o tolerancia o mantener la actividad frente a cepas resistentes, debe ser específicamente evaluada en el contexto de pacientes coinfectados con VIH bajo TAR.

Por otro lado, la evolución en el TAR, con incorporación de nuevos fármacos y combinaciones supone un reto añadido para el tratamiento de pacientes con tuberculosis, ya que se precisa de información adicional sobre interacciones, tolerancia y, en último extremo, eficacia.

Así por ejemplo, una nueva formulación de tenofovir (tenofovir alafenamida; TAF) se considera actualmente de elección sobre la formulación clásica (tenofovir disoroxilo; TDF) pues evita la disminución de la densidad mineral ósea y el riesgo de deterioro de la función renal que se asocian con TDF. Sin embargo, el uso de TAF está contraindicado en pacientes que reciben rifampicina (RIF), pues RIF disminuye los niveles plasmáticos de TAF.

**Tabla 1. Posibles interacciones entre antirretrovirales y antituberculosos\*.**

	TAF	TDF	BIC	DTG	RAL	EVG	CAB	DRV	RPV	DOR	EFV
Bedaquilina											■
Capreomicina	■	■		■		■		■	■		■
Delamanid		■						■			■
Estreptomicina		■									■
Etambutol		■						■			■
Etionamida								■			
Isoniazida	■	■		■				■	■		■
Moxifloxacin	■	■		■	■	■		■	■		■
PAS											■
Pirazinamida								■			■
Protionamida								■			■
Rifabutin	■	■	■			■	■	■	■	■	■
Rifampicina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rifapentina		■		■	■	■			■		■

No coadministrar  
 Interacción relevante  
 Potencial interacción

TAF: Tenofovir alafenamida; TDF: Tenofovir disoproxil; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; RAL: Raltegravir; EVG: Elvitegravir/cobicistat; CAB: Cabotegravir; DRV: Darunavir/cobicistat; RPV: Rilpivirina; DOR: Doravirina; EFV: Efavirenz.

\*Para una mayor información y actualización de la evidencia disponible recomendamos utilizar alguna de las páginas web especializadas en interacciones con TAR, como [interaccionesvih.com](http://interaccionesvih.com) o [hiv-druginteractions.org](http://hiv-druginteractions.org).

Aunque un estudio en voluntarios sanos indica que los niveles intracelulares de TAF permanecerían en valores suficientes para mantener su efecto antiviral<sup>3</sup>, la ausencia de datos en personas infectadas por VIH que toman RIF no permite recomendar su uso en este escenario.

Los inhibidores de la integrasa (InInt) del VIH se incluyen en todos en todos los regímenes de TAR considerados como preferentes en la actualidad. El más reciente y mejor posicionado es bictegravir, con elevada eficacia, excelente tolerancia y alta barrera a las resistencias. Pero este fármaco no se puede utilizar en pacientes con tuberculosis que reciban RIF, ya que sus niveles se reducen un 70% debido al efecto inductor de RIF. Esta interacción no puede compensarse con ajuste de dosis.

Raltegravir es otro InInt con el que hay alguna experiencia en el tratamiento de sujetos con tuberculosis tratados con RIF. Con objeto de facilitar el tratamiento, ha pasado a utilizarse de rutina en una nueva formulación que permite su administración una vez al día (en lugar de cada 12 horas). Esta nueva formulación no puede utilizarse junto a RIF, ya que los niveles de raltegravir disminuyen de forma pronunciada.

Dolutegravir es el el InInt más utilizado en este momento. Para compensar la disminución de sus niveles cuando se usa junto a RIF se debe duplicar la dosis administrándose dos veces al día en lugar de una (de 50 mg/día a 50 mg/12h). Aun así, en un ensayo clínico no logra superar la eficacia de un fármaco como efavirenz que fuera de esta situación se considera menos eficaz<sup>4</sup>. De forma sorprendente, la combinación de dolutegravir con rifapentina se ha contraindicado tras observarse que aunque los niveles de dolutegravir descienden menos que con RIF, se incrementa la toxicidad.

Tampoco es posible utilizar junto a RIF, por los mismos motivos, ni el otro InInt comercializado (elvitegravir/cobicistat) ni cabotegravir (que se encuentra en estudio para evaluar su administración intramuscular cada uno o dos meses).

Como alternativa a los InInt en el TAR, se utilizan o bien un inhibidor de proteasa potenciado (darunavir) o un inhibidor de transcriptasa no nucleósido (ITINN). El uso de darunavir está también contraindicado con RIF, que induce su metabolismo. En cuanto a los ITINN, ya no se recomienda el uso de efavirenz por su mayor toxicidad. Sin embargo los ITINN alternativos, sin

los problemas de tolerancia de efavirenz (rilpivirina y doravirina) tampoco pueden utilizarse con RIF.

Por último, si bien RIF es el antituberculoso que más problemas de interacciones genera con el TAR, el riesgo no se limita a este fármaco sino que existen múltiples interacciones potenciales que deben reconocerse y cuyo impacto no siempre está adecuadamente estudiado (ver tabla). En este sentido, es recomendable acudir a alguna de las páginas web especializadas en interacciones con antirretrovirales (como [interaccionesvih.com](http://interaccionesvih.com) o [hiv-druginteractions.org](http://hiv-druginteractions.org)) para tener un mayor conocimiento de la evidencia disponible sobre una interacción potencial.

## Bibliografía

1. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, *et al.* Treatment and prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320:379-96.
2. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, *et al.* Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:672-84.
3. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke M.A, Parsons T, Owen A, *et al.* Rifampin effect on tenofovir alafenamide (TAF) plasma/intracellular pharmacokinetics. [abstract #28LB] Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, Massachusetts, USA, March 4-7, 2018.
4. K. Dooley, R. Kaplan, T. Mwelase, B. Grinsztejn, E. Ticona, M. Lacerda, *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV co-infected adults at week 48 [Abstr# TUAB0206]. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018) Amsterdam, Netherlands. 23-27 July 2018.

---

## New Trials for Treating LTBI in HIV-infected Patients

**Timothy R. Sterling**

*Vanderbilt Tuberculosis Center. EEUU.*

Correspondencia:

Tim Sterling

E-mail: [timothy.sterling@vumc.org](mailto:timothy.sterling@vumc.org)

There are several areas of importance for the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in HIV-positive persons: the potential for sub-clinical or incipient tuberculosis, effective short-course treatment regimens, the role of antiretroviral therapy in decreasing tuberculosis risk, the effect of LTBI treatment combined with antiretroviral therapy, and the optimal duration of isoniazid preventive therapy in high TB burden settings.

In the past year some important trial results have been made public:

- Compared to 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin is:
  - As effective
  - Associated with a higher treatment completion rate
  - Safer
  - Effective and safe in both adults and children
  - Limitations of recent studies:

- Low number of TB cases in these studies
  - Few HIV+ participants
    - Diallo T. *N Engl J Med*. 2018;379:454-463
    - Menzies D. *N Engl J Med*. 2018;379:440-453.
  - Compared to 9 months of isoniazid, 1 month of isoniazid plus rifapentine is:
    - As effective
    - Associated with a higher treatment completion rate
    - As safe
    - Limitations of recent study
      - ~80% of study population did not have a positive interferon gamma release assay
      - There was a composite endpoint of TB, death due to TB, and death due to unknown cause
- Swindells S, Chaisson RE. CROI March 2018.

## References

1. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Hoepfner V, Elwood K, Al-Jahdali H, Gninafon M, Apriani L, Koesoemadinata RC, Kritski A, Rolla V, Bah B, Camara A, Boakye I, Cook VJ, Goldberg H, Valiquette C, Hornby K, Dion MJ, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):440-53.
  2. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Elwood K, Zielinski D, Gninafon M, Wulandari DA, Apriani L, Valiquette C, Fregonese F, Hornby K, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A, Menzies D. Safety and side effects of rifampin vs. isoniazid in children. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):454-63.
  3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Chaisson RE, and the TB Trials Consortium. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for the treatment of latent M. tuberculosis infection (PREVENT TB). *N Engl J Med*. 2011; 365:2155-66. PMID: 22150035.
  4. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; IMPAACT, TB Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55. PMID: 25580725.
  5. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, Chen MP, Benator DA, Gordin F, Benson CA, Chaisson RE, Villarino ME, the Tuberculosis Trials Consortium, and the AIDS Clinical Trials Group. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of M. tuberculosis infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016 June 19;30(10):1607-15. PMID: PMC4899978
-