



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

Año 2021 Trabajo Final de Carrera (Tesis)

¿Cuál es la incidencia e impacto del SIRI-TBC respecto al inicio de la TAR durante el tratamiento antituberculoso en pacientes adultos coinfectados con TBC y HIV?

¿What is the incidence and impact of IRIS –TB regarding the initiation of ART, during anti-tuberculosis treatment in adult patients co-infected with TB and HIV?

Alumno:

Saida Estefani Basilio La Rosa

sidaestefani.basiliolarosa@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

¿Cuál es la incidencia e impacto del SIRI-TBC respecto al inicio de la TAR durante el tratamiento antituberculoso en pacientes adultos coinfectados con TBC y HIV?

¿What is the incidence and impact of IRIS –TB regarding the initiation of ART, during anti-tuberculosis treatment in adult patients co-infected with TB and HIV?

Basilio La rosa S, Estrin Marcelo A

Resumen

*La terapia antirretroviral (TAR) es clave fundamental de la lucha contra el HIV, permite que el paciente tenga una vida prolongada y de alta calidad, sin embargo en la coinfección con enfermedades oportunistas como la tuberculosis el inicio de la TAR puede generar un mayor riesgo de Síndrome Inflamatorio de reconstitución inmune cuando se asocia al tratamiento antituberculoso generando una respuesta inflamatoria exacerbada en los tejidos ricos en Mycobacterium Tuberculosis caracterizado por el empeoramiento clínico del paciente. El cuadro oscila desde síntomas leves y auto limitados hasta efectos más graves e incluso la muerte. **Objetivos:** Esta revisión sistemática pretende describir y evaluar el impacto, la incidencia, la gravedad y morbilidad que el Síndrome de reconstitución inmune (SIRI) genera sobre la condición del paciente HIV positivo teniendo en cuenta el momento del inicio de la TAR durante el tratamiento antituberculoso. **Material y métodos:** Se evaluaron estudios clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, cohortes prospectivos y retrospectivos de los últimos 11 años, sin límites idiomáticos, obtenidos de bases de búsquedas como Pubmed, Cochrane, Embase realizados en humanos adultos coinfectados con Mycobacterium Tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). **Resultados:** Se seleccionaron y analizaron un total de 22 artículos científicos, 8 de los cuales informan que el TAR temprano, inmediato e integrado del HIV en pacientes coinfectados con TB mejoró la supervivencia a pesar de la mayor incidencia de TB- SIRI, por otro lado 5 estudios clínicos afirman que el TAR integrado generó cuadros clínicos graves de SIRI-TBC y aumentó la mortalidad, sin embargo 5 estudios observaron que es más beneficioso iniciar la TAR en cualquier momento del tratamiento anti-tuberculoso, que no iniciarla. **Conclusión:** nuestro análisis considera necesario implementar el tratamiento antirretroviral (TAR) de manera temprana en los pacientes coinfectados con HIV y TBC independientemente del recuento de CD4+ células/mm a pesar del riesgo de desarrollar una complicación más como lo es el SIRI asociado a la TBC, teniendo en cuenta el manejo adecuado de la prevención con el tratamiento correspondiente de la infección oportunista que le precede, así como el diagnóstico precoz del SIRI-TBC y su consecuente tratamiento que en esta revisión no se aborda.*

Palabras Clave: “immune reconstitution syndrome”, “tuberculosis-HIV coinfection”, “antiretroviral therapy”, “Tuberculosis AND AIDS-Related Opportunistic Infections”, “tuberculosis”.

Abstract

*Antiretroviral therapy (ART) is a fundamental key in the fight against HIV, it allows the patient to have a prolonged and high quality life, however in coinfection with opportunistic diseases such as tuberculosis, the initiation of ART can generate a greater risk of immune reconstitution inflammatory syndrome when associated with antituberculosis treatment, generating an exacerbated inflammatory response in tissues rich in Mycobacterium tuberculosis, characterized by the clinical worsening of the patient. The picture ranges from mild and self-limited symptoms to more severe effects and even death. **Objectives:** This systematic review aims to describe and evaluate the impact, incidence, severity and morbidity of immune reconstitution syndrome (IRIS) on the condition of HIV-positive patients, taking into account the time of ART initiation during antituberculosis treatment. **Material and methods:** Randomized clinical studies, case-control studies, prospective and retrospective cohorts of the last 11 years, without language limits, obtained from search bases such as Pubmed, Cochrane, Embase, performed in adult humans co-infected with Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) were evaluated. **Results:** A total of 22 scientific articles were selected and analyzed, 8 of which report that early, immediate and integrated ART of HIV in patients co-infected with TB improved survival despite the higher incidence of TB- SIRI, on the other hand 5 clinical studies affirm that integrated ART generated severe clinical pictures of SIRI-TB and increased mortality, however 5 studies observed that it is more beneficial to initiate ART at any time of anti-tuberculosis treatment, than not to initiate it. **Conclusion:** our analysis considers it necessary to implement antiretroviral treatment (ART) early in patients coinfected with HIV and TB regardless of the CD4+ cell/mm count, despite the risk of developing another complication such as LRTI associated with TB, taking into account the adequate management of prevention with the corresponding treatment of the opportunistic infection that precedes it, as well as the early diagnosis of LRTI-TB and its consequent treatment, which is not addressed in this review.*

Keywords: “immune reconstitution syndrome”, “tuberculosis-HIV coinfection”, “antiretroviral therapy”, “Tuberculosis AND AIDS-Related Opportunistic Infections”, “tuberculosis”.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años y con el avance de la ciencia se ha logrado encontrar tratamientos eficaces para disminuir la mortalidad y las complicaciones de la Tuberculosis (TBC) y el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sin embargo, la concomitancia de ambas patologías demanda la necesidad de asociar tratamientos con la consecuencia de una complicación: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a la TBC. Buscando el mejor momento del inicio de la Terapia antirretroviral (TAR) en estos pacientes, varios ensayos clínicos de magnitud como CAMELIA (introducción temprana versus tardía de los medicamentos antirretrovirales en Camboya (1), SAPiT y ACTG 5221 (grupo de ensayo clínico de SIDA 5221), determinaron cuál fue el retraso óptimo entre el inicio del tratamiento antituberculoso y el de TAR (2).

Un estudio con meta-análisis confirmó que el inicio temprano de la TAR se asoció con una mayor incidencia de SIRI-TBC en comparación con el inicio tardío, independientemente del recuento de células T CD4+ (3), mientras que algunos estudios más recientes han demostrado altas tasas de incidencia de TB-IRIS (19-57%) en pacientes adultos con bajos recuentos de CD4+ (<50 cel. / mm³) (4) y que el inicio temprano de la TAR en pacientes con estos recuentos bajos estaría asociado a una disminución de la mortalidad (2).

Por otro lado, la Organización mundial de la salud (OMS) recomienda iniciar con TAR de manera temprana independientemente de la cantidad de células T CD4+ (dentro de las 2 primeras semanas en los que tiene CD4+ <50cel/mm³), mientras que un ensayo aleatorizado, controlado con placebo realizado entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de abril de 2013 refutó ese enunciado recomendando que el inicio de la TAR se retrase hasta 6 meses después de completar el esquema de tratamiento antituberculoso en aquellos que tienen recuentos de células CD4 superiores a 220 células/mm³ y se demostró que la incidencia de SIRI-TBC no aumentó en este grupo, esto se podría explicar por el alto recuento de células T CD4+(5).

Entonces, los pacientes con bajos niveles de células T CD4+ que inician la TAR temprana se benefician con la disminución de la mortalidad, pero están más propensos a sufrir SIRI-TBC, teniendo en cuenta que el nivel de mortalidad que supone esta complicación es baja, en esta revisión sistemática planteamos la hipótesis de que iniciar la TAR de manera temprana no generaría un mayor impacto negativo con respecto al SIRI-TB en el paciente independientemente del número de células TCD4+ al momento del inicio del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una Revisión sistemática elaborada con búsquedas en plataformas digitales, se consultaron los siguientes términos Mesh: “Inflammatory immune reconstitution syndrome”, “tuberculosis”, “HIV-1 infection”, “acquired immunodeficiency syndrome” en tres bases de datos diferentes: PUBMED, EMBASE, COCHRANE.

La estrategia de búsqueda bibliográfica comenzó con la adquisición y estudio de artículos científicos que aborden de cerca el tema de la actual investigación, en la base de datos “pubmed” se buscó en un principio el término mesh : “Inflammatory immune reconstitution syndrome”, del que se obtuvo 1073 resultados que con los filtros aplicados (revisiones sistemáticas, ensayo clínico, meta análisis, ensayo controlado aleatorizado) se redujo a 48 artículos publicados, los cuales se leyeron detenidamente y se seleccionaron 22 de ellos para el estudio primario de la investigación. Posteriormente se hizo una búsqueda más minuciosa agregando el “boleano” “AND”, seguido de otro termino mesh: “tuberculosis”, de esta búsqueda se obtuvo 260 resultados que se filtraron con el término “ensayos clínicos” y “ensayo controlado aleatorizado” con 16 resultados. Posteriormente se usó términos mesh como: “HIV-1 infection”, “acquired immunodeficiency syndrome”.Se realizó la misma búsqueda en “COCHRANE LIBRARY”, con los mismos términos mesh y el boleano “AND”, se obtuvo 68 resultados de los cuales 36 pertenecían a la base de datos PUBMED y 35 a la base de datos EMBASE, de CT.GOV se obtuvieron ocho resultados y de ICTRP dos.

Se tuvo en cuenta las siguientes variables para la selección de los artículos:

Descripción operacional de las variables

- i. Se consideraron variables asociadas a comorbilidades de la población de estudio como: Diabetes mal controlada, hipertensión arterial, antecedente de infarto agudo al miocardio(IAM), antecedente de ACV, obesidad, dislipemia de larga data. Estos factores pueden condicionar el estado inmunológico del paciente y por lo mismo pueden variar los resultados de persona a persona.
- ii. Variables culturales: Se consideraron los diferentes ámbitos culturales de la población, sus costumbres, su alimentación, el estilo de vida diverso de cada etnia o cultura porque tenemos en cuenta que estas variantes podrían influir en los resultados de cualquier esquema terapéutico con respecto no solo al

- cumplimiento del mismo sino también al estado nutricional de cada paciente.
- iii. *Variable de supervisión:* Debido a que posiblemente la ubicación demográfica de cada paciente sea distinta, así como las condiciones en las que cada uno vive y con los recursos tecnológicos que cuenta (celular, teléfono, internet), una variable a considerar es nuestro estudio es la frecuencia y la eficacia de la supervisión (online, vía telefónica, presencial) del cumplimiento de los esquemas terapéuticos propuestos.
- iv. *Esquemas terapéuticos variados:* los estudios son seleccionados independientemente de cualquier combinación de TAR y medicamentos antituberculosos utilizados, consideramos que los diferentes esquemas terapéuticos podrían influir en los resultados.

Se seleccionaron finalmente 28 artículos entre estudios clínicos, ensayos controlados aleatorizados, estudios de casos y controles, cohortes prospectivas y retrospectivas de los últimos 11 años sin límites idiomáticos, que describen pacientes adultos HIV positivos coinfectados con TBC y con Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) confirmado o probable y que fueron asignados a un grupo de inicio temprano de la TAR, un grupo de inicio tardío de la TAR o un grupo de inicio diferido durante el tratamiento antituberculoso, independientemente de cualquier combinación de TAR y medicamentos antituberculosos utilizados. Se excluyeron aquellos pacientes HIV+ con más de una coinfección además de la TBC, aquellos con TBC extra pulmonar, pacientes con comorbilidades que reflejan un pronóstico sombrío como: enfermedades auto inmunitarias no controladas, pacientes oncológicos de larga data, y pacientes con enfermedades en estado terminal o de mal pronóstico. Los estudios seleccionados deben informar los efectos clínicos del SIRI en los diferentes grupos de pacientes teniendo en cuenta el inicio de la TAR y la cantidad de células T CD4+ del paciente al momento del inicio de la TAR, la mediana de tiempo desde el inicio de la terapia antirretroviral hasta el desarrollo de SIRI, entre otros.

RESULTADOS

El TAR temprano, inmediato e integrado del HIV en pacientes coinfectados con TB mejoró la supervivencia a pesar de la mayor incidencia de TB- SIRI

Algunos estudios seleccionados para la presente revisión sistemática justifican la implementación integrada,

temprana y/o inmediata de la TAR en pacientes HIV positivos coinfectados con tuberculosis (6), (7),(2), (8),(9),(10),(11),(12) (tabla 1), concluyen que, aunque la incidencia es mayor en comparación con el inicio tardío/secuencial y/o diferido de la TAR, los beneficios de supervivencia y calidad de vida son más relevantes, sobre todo para los pacientes con recuentos de CD4+<50 células/mm³.

En un ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta realizado en Durban, Sudáfrica se estudiaron 429 pacientes en el grupo de terapia integrada combinada y 213 en el grupo de terapia secuencial (Inicio del TAR al finalizar el tratamiento antituberculoso), la incidencia de SIRI –TBC fue significativa en el brazo de terapia integrada, sin embargo, no hubo registro de muerte relacionada a ese evento. Se notificaron 140 y 71 eventos adversos no relacionados con el IRIS en los brazos de tratamiento integrado y secuencial, respectivamente (6)

Dos estudios aleatorizados y abiertos respaldan el inicio temprano del TAR en pacientes con recuentos de CD4 + <50 células / mm³ y el inicio diferido del TAR cuando los recuentos de CD4 + son más altos, el primero es un estudio prospectivo de 48 semanas en el que se comparó la TAR inmediata (2 semanas posteriores al inicio del tratamiento anti TBC) con el TAR temprano (8-12 semanas) se encontró que el SIRI-TB fue más común con el TAR inmediato, sin embargo para las personas con linfocitos CD4 + <50 células / mm³ significó un 42% menos de enfermedades definitivas de SIDA y muerte en comparación con el TAR temprano(7). El segundo presentó los resultados del grupo de terapia temprana (TAR iniciado dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento antituberculoso) y del grupo de terapia tardía (TAR iniciado dentro de las primeras 4 semanas de la fase de continuación del tratamiento antituberculoso). El SIRI se produjo 4,7 veces más frecuente en pacientes con recuento de CD4 + por debajo de 50 células / mm³ y 2,2 veces más frecuente en pacientes con recuentos de CD4 + ≥ 50 células / mm³. En ninguno se asoció muertes por SIRI TB (2).

En un estudio prospectivo, se analizaron 661 pacientes y se les dio seguimiento durante 25 meses, se encontró mayor tasa de incidencia en el TAR temprano (2 semanas después del inicio del tratamiento antituberculoso) que en el TAR tardío (8 semanas después), sin embargo, el riesgo de muerte se redujo significativamente en el grupo que recibió TAR antes y solo ocurrieron 6 muertes relacionadas con SIRI-TB (8). Bajo la misma conclusión, otro estudio de cohorte prospectivo demostró que el inicio de TAR durante el tratamiento de la TB se asoció con una mejor supervivencia a un año. Los casos con SIRI tuvieron una tasa mayor de re hospitalización (49% frente a 4) y hospitalización prolongada frente a pacientes sin SIRI, sin embargo, la tasa de mortalidad fue menor entre los pacientes con SIRI que entre los que no lo tenían (9)

En una cohorte retrospectiva 131 pacientes (47,64%) recibieron TAR dentro de 2 a 8 semanas (inicio temprano de TAR) y 144 (52,36%) pacientes recibieron TAR > 8 semanas después del tratamiento de TB (inicio tardío de TAR), fue mayor la mortalidad del primer grupo, este estudio concluyó que el efecto del inicio del TAR es fundamental en la fase intensiva (2-8 semanas) de la

medicación antituberculosa para aumentar la supervivencia (10).

Un ensayo aleatorizado de TAR anterior (dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento de la TB) versus TAR posterior (8-12 semanas después del tratamiento de la TB) encontró que la TB IRIS fue leve (sin hospitalización / procedimientos / esteroides) en el 27,9%, moderada (uso de corticosteroides / procedimiento invasivo) en el 41,0% y grave en el 31,1% (hospitalización / muerte). No se produjeron muertes asociadas a TB IRIS (11). Según un estudio clínico aleatorizado acortar el retraso entre el inicio del tratamiento de la tuberculosis y el inicio del TAR a 2 semanas se asoció con un mayor riesgo de desarrollar TB-IRIS. Sin embargo, este evento fue fácilmente manejable, por tanto, el miedo al SIRI-TB no debería ser un impedimento para el TAR temprano en adultos con inmunodeficiencia avanzada en entornos de alta carga y con recursos limitados (12).

El TAR integrado de la TBC Y HIV generó cuadros clínicos graves de SIRI-TBC y aumento de la mortalidad.

Diversos estudios, entre ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales prospectivos y estudios de cohorte retrospectivos concluyeron que, el inicio temprano de la TAR en pacientes coinfectados con HIV y TB generó mayor riesgo de cuadros clínicos de SIRI-TBC graves y el consecuente aumento de la mortalidad (13), (14), (15), (16), (17).

En un análisis secundario del ensayo SAPiT, se evaluó el SIRI en pacientes aleatorizados para iniciar el TAR en tres grupos, la incidencia de SIRI-TB fue mayor en el inicio temprano de la TAR, específicamente en los pacientes con $CD4+ < 50$ células/mm³ (tabla 2). Los casos de SIRI en el grupo de tratamiento integrado temprano fueron más graves (34,9% frente a 18,9%); tuvo tasas de hospitalización significativamente más altas (18/43 frente a 5/37) y mayor tiempo de resolución (70,5 frente a 29,0 días) en comparación con los casos de SIRI en los otros

dos brazos (13). Un ensayo aleatorizado realizado en Mozambique, concluyó que la aparición de SIRI-TB dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de la TAR se asoció con la mortalidad de los pacientes a las 48 semanas posteriores. Se incluyó 573 pacientes coinfectados, con una mediana del recuento de CD4 de 92 células / mm³ y una mediana de tiempo del inicio del tratamiento anti TBC y la TAR de 4,9 semanas, donde el 9,2% de pacientes presentaron un SIRI-TBC en las 12 semanas posteriores al inicio de la TAR y la mortalidad en la semana 48 fue del 6,1%. (14).

Un estudio multicéntrico realizado en la ciudad de Dar es Salaam, Tanzania informó que el riesgo de mortalidad para los pacientes coinfectados por TB / VIH fue menor cuando se inició la TAR después de 14 días de tratamiento anti-TB y el más alto cuando el TAR se inició 90 días o menos antes de la terapia antituberculosa y dentro de los primeros 14 días de la terapia anti TB. Recomendó retrasar el inicio del TAR hasta la tercera semana de tratamiento anti TB para los pacientes coinfectados sin tratamiento previo (15). En el Hospital Central de Yaundé, Camerún realizaron un estudio prospectivo que resultó de 49 muertes en la fase de inicio intensivo (muerte temprana), es así que la incidencia de mortalidad durante esta fase del tratamiento de la TB fue alta, sin embargo; no se pudo determinar cuántos pacientes tuvieron mortalidad relacionada con SIRI. (16) Un estudio de cohorte retrospectivo en la Ciudad del Cabo analizó 60.482 pacientes con tuberculosis VIH positivos, de los cuales el 19,4% estaban en TAR al inicio del tratamiento de la TB, mientras que 80,6% no. La supervivencia por año para los pacientes que reciben TAR al inicio del tratamiento de la TB no fue muy diferente durante el período de 5 años, pero para los pacientes que no recibieron TAR al inicio del tratamiento de la tuberculosis, la mejoría año tras año en la supervivencia fue significativa. (17)

La ausencia del TAR y un esquema terapéutico diferido aumenta el riesgo de muerte en pacientes HIV positivos coinfectados con TBC.

Independientemente del tiempo de inicio de la TAR en los pacientes coinfectados con HIV Y TB varios estudios demostraron que es más beneficioso, con respecto a la mortalidad, incluir en el tratamiento terapéutico un plan integrado que no incluirlo. Un estudio de cohorte observacional en Rio de Janeiro, Brasil comparó la supervivencia de pacientes HIV coinfectados con TB que reciben TAR simultánea ST (hasta 60 días posteriores al diagnóstico de TB) vs Diferida DT (>60 y <360 días). De los 437 pacientes incluidos, el 13% murió durante el seguimiento: 10% entre los pacientes con ST y 16% en el grupo de DT. Este estudio concluyó que retrasar el tratamiento en un esquema de TAR diferido aumentaba el riesgo de muerte en un 45% (18) Una cohorte retrospectiva, analizó 337 pacientes coinfectados por VIH-TB con células T CD4 + por encima de 350 células /mm³. de estos el 76% comenzó TAR durante el tratamiento de la TB y el 24% nunca comenzó la TAR. El riesgo de muerte entre los pacientes con TAR se redujo en un 78% en comparación con los pacientes que no recibieron TAR. (19) Por otro lado, en Sudáfrica se analizaron retrospectivamente 797 pacientes, el 42,5 % recibió TAR mientras que el 17,7% no recibió ningún TAR y se asoció con una mayor mortalidad y tasa de incumplimiento terapéutico. (20)

En Botswana se estudió retrospectivamente 300 pacientes coinfectados con HIV-TB, concluyeron que los que no utilizaron TAR durante el tratamiento de la tuberculosis tenían más probabilidades de morir en los primeros 2 meses. Hubo 45 muertes (45/300; 15%) durante el período de estudio, el 14% conformado por los que habían recibido TAR durante ≥ 3 meses en el momento del diagnóstico de TB, mientras tanto murieron el 10% de los pacientes que habían iniciado recientemente el TAR (tenían TB en los 3 meses posteriores al inicio del TAR o habían iniciado el TAR después del tratamiento de la TB) y los que no tenían experiencia con TAR durante el tratamiento de la tuberculosis representaron el 35% de muerte. (21)

Un estudio reciente en el 2020 analizó retrospectivamente 292 pacientes y los dividió en dos grupos: los pacientes que experimentaron TB-IRIS y aquellos con una recuperación inmunológica sin complicaciones (grupo sin IRIS). El SIRI-TB

Ocurrió en el 28% de los participantes y de ellos el 20,7% obtuvo una respuesta desfavorable al tratamiento anti TB, mientras que en el grupo sin IRIS solo el 13,3% obtuvo respuestas desfavorables. (22)

El tratamiento temprano, inmediato e integrado de la TBC y HIV mejoró la supervivencia de los pacientes a pesar de la mayor incidencia de TB- SIRC								
Tipo de estudio – Año de publicación	N° de pacientes	Incidencia SIRC-TBC		Mortalidad SIRC-TBC		CD4+	Mediana de tiempo desde el inicio del TAR hasta SIRC-TB	
		TAR I.T	TAR T.D.S	TAR I.T	TAR T.D.S		TAR I.T	TAR T.D.S
ECA -2010 (6)	642	12,4%	3,8%	-	-	<500 mm ³	No describe	
EA abierto -2011(7)	806	11%	5%	-	-	<250 / mm ³	4,6 semanas	11,7sem.
ECA-2011 (2)	429	20,2%	7,7%	-	-	150 / mm ³	15 días	15,5 días
E.Prospectivo-2011(8)	661	16,6%	6,8%	6	-	<200/ mm ³	14 días	16 días
E.Prospectivo-2014(9)	229	36,8%	19,5%	-	5	-	10 días	10 días
E.restrospectivo-2020 (10)	275	-	-	14	35	66/ mm ³	-	-
ECA 2014 -A5221 (11)	806	10,4%	4,7%	-	-	> y < 50 mm ³	29 días	82 días
ECA- 2013 (12)	597	36%	16%	6	-	<200/ mm ³	14 días	14 días
*TAR. I.T = Tratamiento antirretroviral integrado temprano/inmediato *TAR T.D. S= Tratamiento antirretroviral tardío, diferido o secuencial *ECA = Ensayo controlado aleatorizado , *EA abierto = Ensayo aleatorizado abierto								

Tabla 1

642 PACIENTES	TAR Temprano	TAR tardío	TAR secuencial
< 50 CD4+ /mm ³	19,5%	7,5%	8,1%
>50 CD4+ /mm ³	34,9%	22,2%	15,8%
Mediana de tiempo	17,5 días	17 días	28 días

*TAR temprano = TAR dentro de las 4 primeras semanas del inicio del tratamiento anti TB, *TAR tardío = 4 semanas posteriores a la fase intensiva del tratamiento anti TB, *TAR secuencial = 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento anti TB, * La mediana de tiempo = SIRC desde el inicio del TAR en días

Tabla 2

DISCUSIÓN

Surge la necesidad de evaluar el impacto que genera el SIRI en el paciente coinfectado con HIV Y TB respecto al momento del inicio de la TAR teniendo en cuenta que es considerado uno de los factores de riesgo para su aparición. Si bien es cierto una demora en el inicio de la TAR retrasa los eventos del SIRI-TB, empero se asocia a un deterioro clínico y en pocos casos pronósticos catastróficos. Es así como la conducta terapéutica para estos pacientes es motivo de intenso debate.

Algunos estudios más recientes desde el 2016(19), 2019(21) y 2020 (12) respectivamente sugieren que iniciar un tratamiento antirretroviral (TAR) en todos los pacientes coinfectados por TBC independientemente del tiempo de inicio, es más beneficioso en cuanto a la calidad de vida y al pronóstico clínico vs no iniciar ningún TAR. No obstante, varios estudios avalan el inicio temprano del TAR respecto al tratamiento anti TB sobre todo en pacientes con recuentos de CD4+ < 50 células/mm debido a que resultaron con óptimas tasas de supervivencia (2), (7). Mientras tanto, algunos estudios recomiendan iniciar la TAR de manera tardía con respecto al tratamiento anti TB sobre todo en pacientes con recuentos más altos de CD4+.

Una reciente revisión sistemática publicada en el 2018 concluye que la SIRI-TBC causa una morbilidad significativa en entornos con recursos limitados y el riesgo de mortalidad puede estar subestimado (23), en este estudio consideramos que si bien el SIRI-TB contribuye a aumentar el riesgo de mortalidad en pacientes coinfectados con HIV Y TB - al igual que otras interurrencias generadas por el mismo avance de la enfermedad- , cada médico especialista a cargo de estos casos complejos debe conocer en profundidad la condición clínica de sus pacientes, desde las comorbilidades asociadas hasta la manera de evolucionar y responder a los tratamientos anteriores , de manera que le permita tomar la mejor decisión posible teniendo en cuenta que están altamente capacitados para el manejo de estos casos.

Dicho esto, es necesario resaltar que se encontraron pocos estudios al respecto realizados en América Latina, motivo por el cual encontramos limitaciones en la emisión de nuestro juicio y nos impide generalizar, Sin embargo se encontró una evaluación de la “vida real” realizada en América Latina en el 2016, en la cual analizaron el manejo de pacientes de Argentina, Brasil, Honduras y México HIV positivos coinfectados con infecciones oportunistas (IO), determinaron que los factores asociados con el inicio de TAR dentro de las 4 semanas posteriores al diagnóstico de las IO fue un recuento de CD4 más bajo, empero los pacientes diagnosticados con TB tenían menos probabilidades de comenzar con la TAR temprana que los pacientes diagnosticados con otras IO.(24) Aunque el tiempo de diagnóstico de una IO hasta el inicio de la TAR disminuyó en los últimos años, los resultados del estudio anterior muestran brevemente la posible intervención terapéutica y las limitaciones que aún existen en esta parte del globo terráqueo , no está claro el motivo del retraso

del TAR en estos pacientes pero inferimos que sucede por el temor a una tasa elevada de mortalidad que supone el SIRI , falta de experiencia al respecto en los servicios hospitalarios, bajo presupuesto por lo que prefieren priorizar a pacientes con sobrevida más probable , entre otros motivos posibles. La recomendación de otro estudio realizado en Sudáfrica indica que, para reducir la probabilidad de un SIRI por infecciones oportunistas (IO), es necesario optimizar el tratamiento de la IO antes del TAR y en el momento del TAR, es así que una duración más corta de la terapia de IO/ TB antes del TAR era predictiva de SIRI-TB (25).

Es preciso conocer la manera de prevenir los efectos graves del SIRI-TBC sin dejar de considerar la inclusión de la TAR temprana durante el tratamiento de la TBC, pues iniciar la TAR de manera tardía o diferida suponen tasas más altas de falta de adherencia y pérdidas durante el seguimiento (26), lo cual podría explicar también el aumento de la mortalidad asociada.

Por otro lado, un diagnóstico temprano, podría evitar desenlaces poco favorables para estos pacientes, es así que en el año 2019 un estudio piloto de perfil metabólico sugiere una herramienta para diagnóstico temprano de SIRI-TBC afirmando que el metabolismo del ácido araquidónico, los glicerofosfolípidos de los esfingolípidos y el ácido linoleico fueron las vías más afectadas durante la ventana del SIRI –TB (27). Apostando por el mismo concepto de prevención y diagnóstico temprano, un estudio genético publicado en el año 2020 revela marcadores asociados con la TBC, el HIV y el SIRI, indican que estos pacientes llevan el gen KIR2DS2, el alelo HLA-B * 41, el par KIR2DS1 + HLA-; y no llevan el par KIR2DL3 + HLA-C1 /, y el par KIR2DL1 + HLA-C1 / C2 (28), es evidente que en el ejercicio profesional del día a día es poco posible y hasta poco útil poner en práctica esta última herramienta por el tiempo y el gasto que implica. Sin embargo es un dato no menor a tener en cuenta que ayuda a ampliar el panorama y cambiar el concepto de “evitar el TAR integrado para evitar el SIRI-TBC” a “considero más opciones para prevenir, diagnosticar y tratar complicaciones como el SIRI -TB durante el tratamiento integrado del TAR y la TBC”.

En conclusión, a pesar de las limitaciones encontradas en la presente revisión, nuestro análisis considera necesario implementar el tratamiento antirretroviral (TAR) de manera temprana en los pacientes coinfectados con HIV y TBC independientemente del recuento de CD4+ células/mm³. Esto a pesar del riesgo de desarrollar una complicación más como lo es el SIRI asociado a la TBC y teniendo también en cuenta el estado clínico del paciente. Se debe realizar un manejo adecuado de medidas preventivas, con el tratamiento correspondiente de la infección oportunista que le precede, así como el diagnóstico precoz del SIRI-TBC y su consecuente tratamiento que en esta revisión no se aborda.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Borand L, Pheng P, Saman M, Leng C, Chea P, Ay SS, et al. Co-infection tuberculose et VIH - Coordination d'un essai clinique randomisé par l'Institut Pasteur du Cambodge. *médecine/sciences*. 2013 Oct 1;29(10):908–11. (cited 2020 May 22)
<https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/abs/2013/10/medsci20132910p908/medsci20132910p908.html>
- 2- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2020 May 22];365(16):1492–501. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1014181>
- 3- Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 163, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2015 [cited 2020 May 22]. p. 32–9. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-2979>
- 4- Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, Menon PA, Lakshman S, Chandrasekaran P, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Apr 1;178(4):485–93 (cited 2020 May 22)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885164/>
- 5- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): A prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul 1;14(7):563–71. cited 2020 May 22)[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70733-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70733-9/fulltext)
- 6- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362 (8): 697–706. cited 2020 Dic 15, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076221/>
- 7- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482–91. *cited 2020 Dic 16, Available from:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327101/>
- 8- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471–81. *cited 2020 Dic 20, Available from:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879711/>
- 9- Yang C-H, Chen K-J, Tsai J-J, Lin Y-H, Cheng S-H, Wang K-F, et al. The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:304. *cited 2020 Enero 15, Available from:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058447/>
- 10- Maemun S, Mariana N, Rusli A, Mahkota R, Purnama TB. Early initiation of ARV therapy among TB-HIV patients in Indonesia prolongs survival rates! *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(2):164–7. *cited 2020 Enero 20, Available from:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310783/>
- 11- Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson CA, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: Timing, severity, and implications for HIV–TB programs. *J Acquir*

- Immune Defic Syndr. 2014;65(4):423–8 cited 2020 Enero 20, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943693/>
- 12- Aureillard, Marcy, Madec, Chea, Chan D. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial [Internet]. AIDS. 2013 [cited 25 January 2021]. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/10230/Paradoxical_tuberculosis_associated_immune.9.aspx
 - 13- Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. Ann Intern Med. 2012;157(5):313–24, [citado 01 febrero 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534856/>
 - 14- Bonnet M, Baudin E, Jani IV, Nunes E, Verhoustraten F, Calmy A, et al. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. PLoS One. 2013;8(12):e84585, [citado 15 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867516/>
 - 15- Nagu TJ, Aboud S, Mwiru R, Matee MI, Rao M, Fawzi WW, et al. Tuberculosis associated mortality in a prospective cohort in Sub Saharan Africa: Association with HIV and antiretroviral therapy. Int J Infect Dis. 2017;56:39–44, [citado 18 marzo 2021] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971217300267>
 - 16- Bigna JJR, Noubiap JJN, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, Ayong APR, et al. Early mortality during initial treatment of tuberculosis in patients co-infected with HIV at the Yaoundé central hospital, Cameroon: An 8-year retrospective cohort study (2006–2013). PLoS One. 2015;10(7):e0132394. [citado 18 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516239/>
 - 17- Kaplan R, Hermans S, Caldwell J, Jennings K, Bekker L-G, Wood R. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. BMC Infect Dis. 2018;18(1):356. [citado 20 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069570/>
 - 18- Saraceni V, Durovni B, Cavalcante SC, Cohn S, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Survival of HIV patients with tuberculosis started on simultaneous or deferred HAART in the THRio cohort, Rio de Janeiro, Brazil. Braz J Infect Dis. 2014;18(5):491–5. [citado 21 marzo 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780362/>
 - 19- Mutembo S, Mutanga JN, Musokotwane K, Alisheke L, Whalen CC. Antiretroviral therapy improves survival among TB-HIV co-infected patients who have CD4+ T-cell count above 350cells/mm³. BMC Infect Dis. 2016;16(1):572. [citado 26 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067898/>
 - 20- Nglazi MD, Bekker L-G, Wood R, Kaplan R. The impact of HIV status and antiretroviral treatment on TB treatment outcomes of new tuberculosis patients attending co-located TB and ART services in South Africa: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2015;15(1):536. [citado 28 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653912/>
 - 21- Muyaya LM, Musanda EM, Tamuzi JL. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis care in Botswana: evidence from a real-world setting. BMC Infect Dis. 2019;19(1):767. [citado 30 marzo 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720078/>
 - 22- Narendran G, Jyotheeswaran K, Senguttuvan T, Vinhaes CL, Santhanakrishnan RK, Manoharan T, et al. Characteristics of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and its influence on tuberculosis treatment outcomes in persons living with HIV. Int J Infect Dis. 2020;98:261–7. [citado 01 abril 2021] [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30532-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30532-4/fulltext)
 - 23- Walker; Stek, Wasserman, Wilkinson, Meintjes, N. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome recent advances in clinical and pathogenesis research [Internet]. Current opinion in HIV and AIDS. 2018 [cited 9 April 2021]. Available from:

https://journals.lww.com/co-hivandaids/Fulltext/2018/11000/The_tuberculosis_associated_immune_reconstitution.10.aspx
X

- 24- Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Grinsztejn B, Wolff M, Cortes CP, et al. Time to HAART initiation after diagnosis and treatment of opportunistic infections in patients with AIDS in Latin America. *PLoS One*. 2016;11(6):e0153921[cited 9 April 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896474/>
- 25- Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(11):e40623 [cited 9 April 2021] <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040623>
- 26- Yende-Zuma N, Naidoo K. The effect of timing of initiation of antiretroviral therapy on loss to follow-up in HIV–tuberculosis coinfecting patients in South Africa: An open-label, randomized, controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(4):430–6. [cited 9 April 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927384>
- 27- Silva CAM, Graham B, Webb K, Ashton LV, Harton M, Luetkemeyer AF, et al. A pilot metabolomics study of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019;84:30–8[cited 9 April 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613934/>
- 28- de Sá NBR, Ribeiro-Alves M, da Silva TP, Pilotto JH, Rolla VC, Giacoia-Gripp CBW, et al. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):59. [cited 9 April 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971853/>

