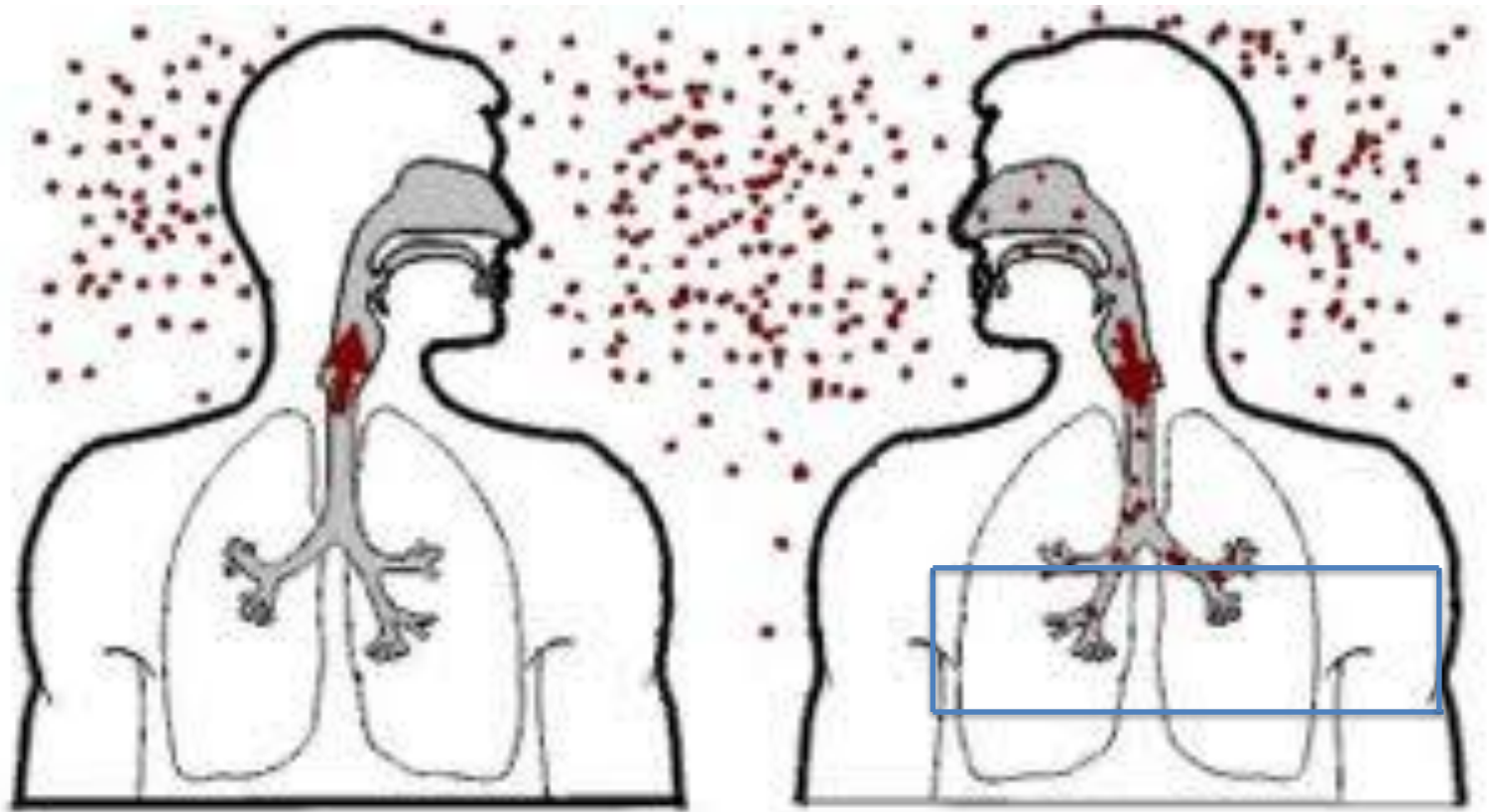


Co-infección Tuberculosis / VIH

Jairo E. Pérez F.
Medicina Interna
Infectología
Fundación Hospital San Carlos

Identificación del Problema

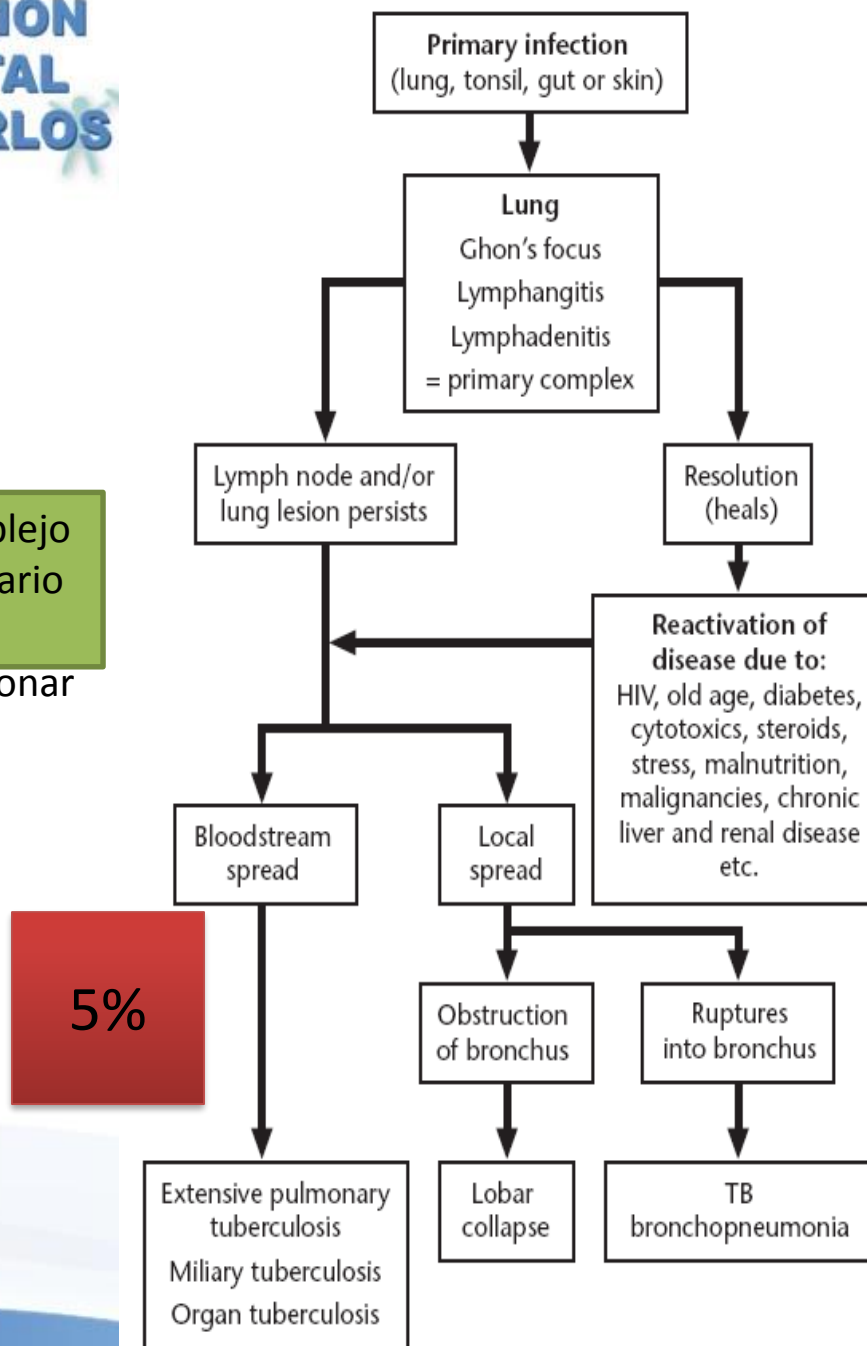
Patogenia





**Complejo
primario**

pulmonar



**Resolución:
90%**

**5%
(TB latente)**

5%

CD4 :
Normales



5%
(TB latente)

Reactivación

Población general:
resto de la vida



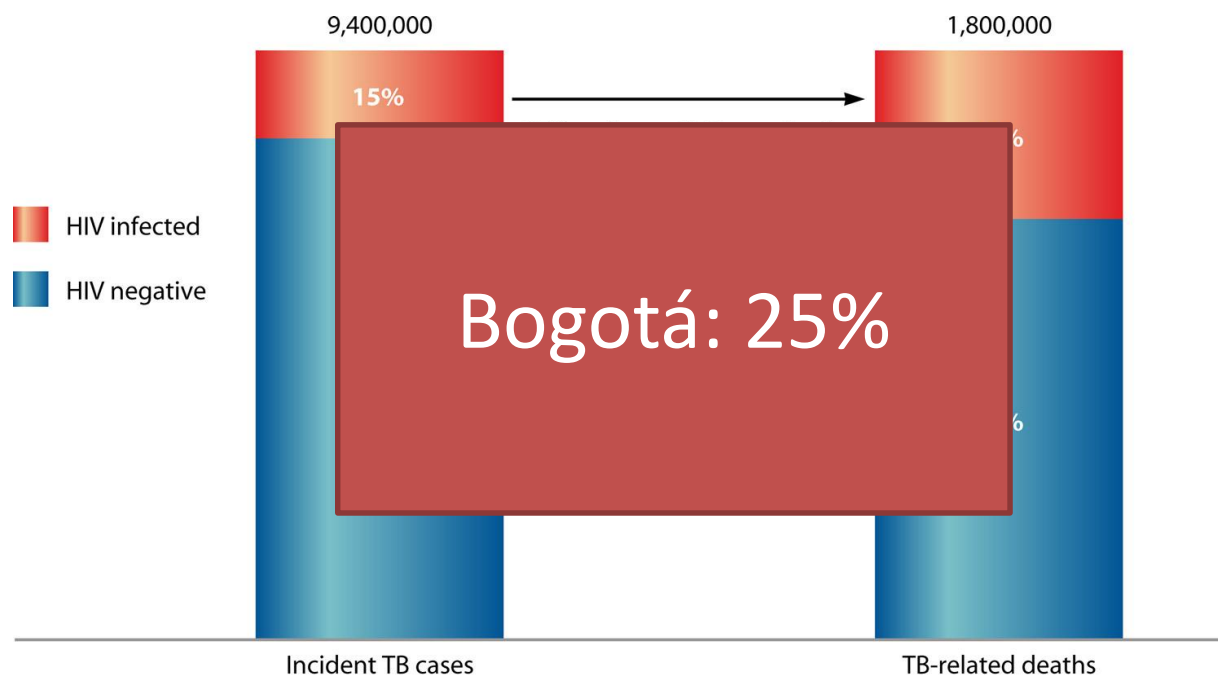
Paciente con Infección por VIH:
3 – 16% / año

CD4 : 0



Paciente con Infección por VIH:
30 – 50 veces más

Exceso de mortalidad co-infección



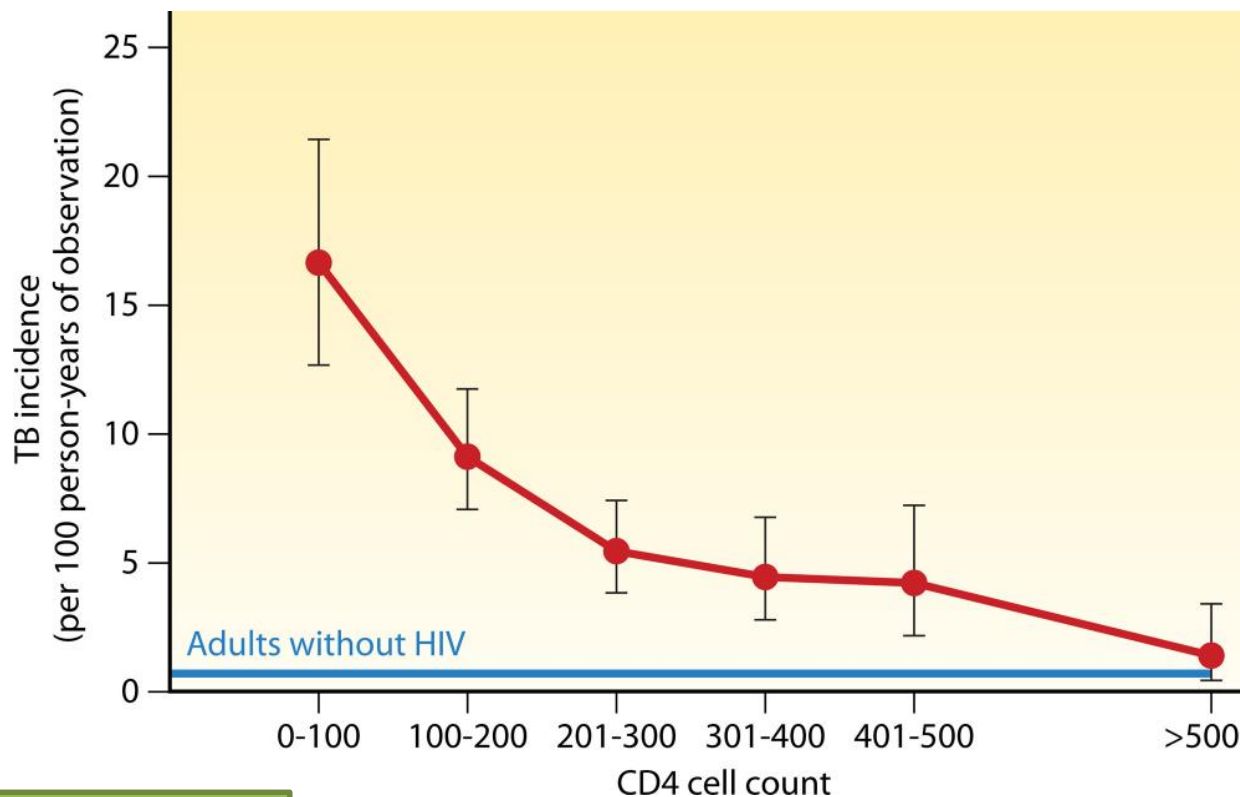
Global Estimated Incident TB Cases and TB-Related Deaths in 2008

FIG. 2. HIV-associated TB contributes disproportionately to TB-related deaths. (Data are from *WHO Global Tuberculosis Control: a Short Update to the 2009 Report* [262].) Although HIV-associated TB accounted for 15% of all incident TB, it contributed to 29% of deaths among incident TB cases in 2008. The estimated case-fatality rate of incident TB was more than 2-fold higher for people infected with HIV (37%) than for those without HIV (16%).

Candice K. Kwan and Joel D. Ernst

Clin. Microbiol. Rev. 2011, 24(2):351. DOI: 10.1128/CMR.00042-10.

Incidencia de TB se modifica por recuento de CD4



TARAE:
Riesgo de TBC
disminuye 70 - 90%

Am J Respir Crit Care Med. Jul 1 2005;172(1):123-127.

Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805184>.

Presentación Clínica

Síntomas

VIH (-)

- Tos 90%
- Expectoración 65%
- Anorexia 64%
- Diaforesis n. 62%
- Dolor torácico 37%
- Hemoptisis 24%
- Disnea 24%

VIH (+)

- Fiebre 88%
- Tos 79%
- Pérdida de peso 79%

Infección Cavitaria Pulmonar

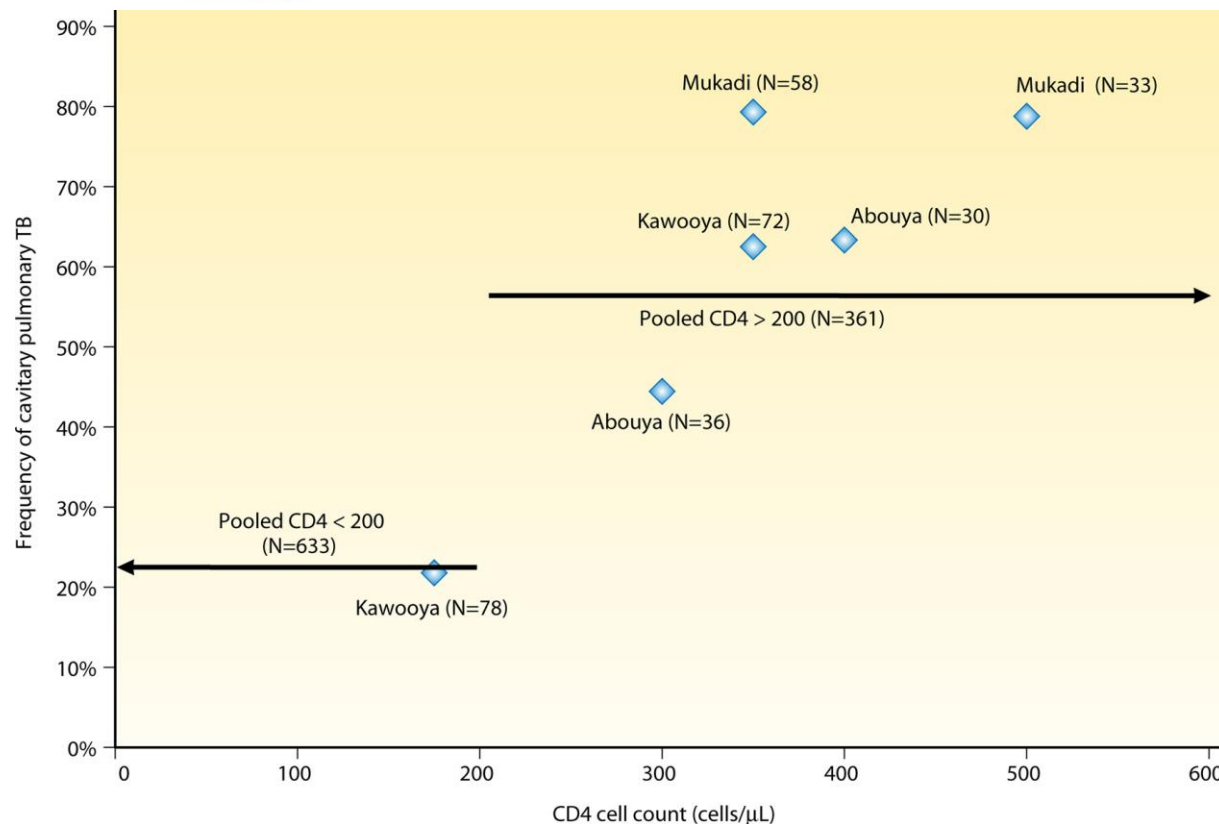
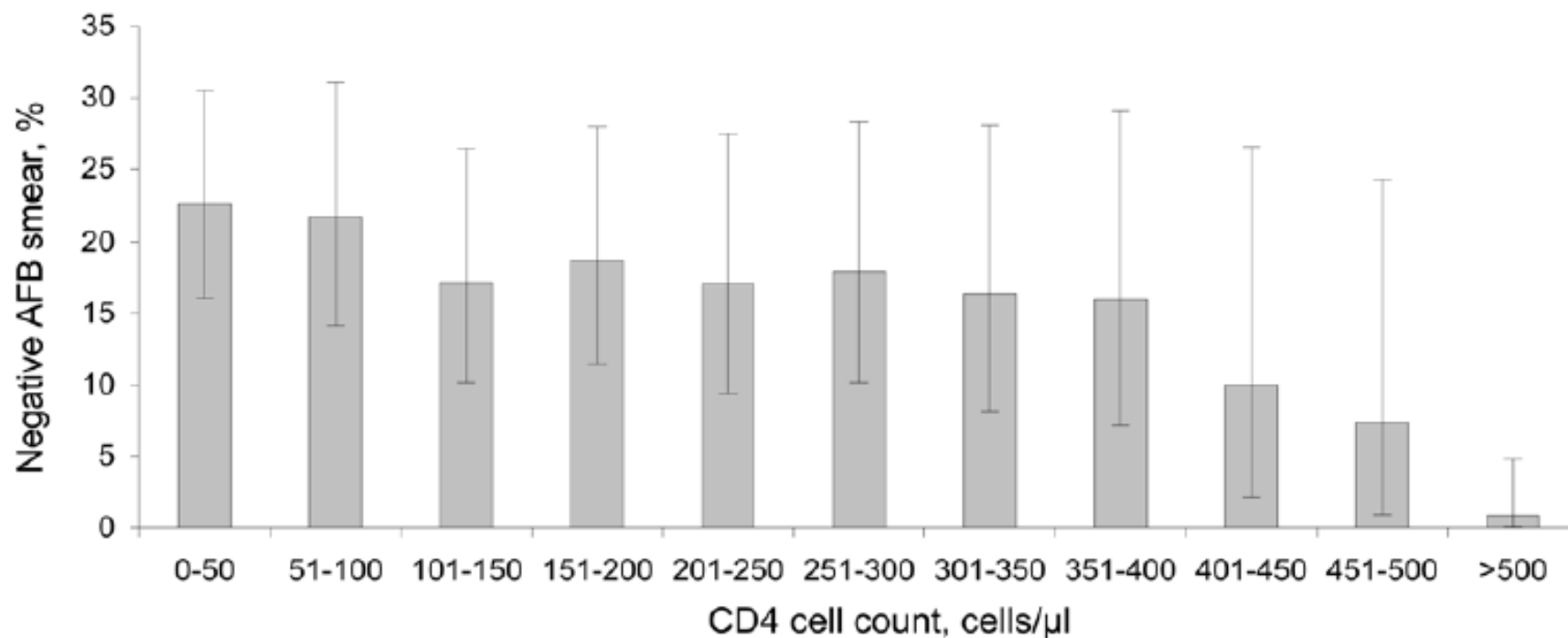


FIG. 4. As the CD4 cell count declines, the frequency of cavitation in pulmonary TB decreases. Data were pooled from 12 studies (6, 19, 34, 66, 71, 105, 143, 144, 159, 199, 208, 210) that examined the frequency of lung cavitation associated with CD4 counts in patients coinfectd with HIV and pulmonary TB. Patients whose CD4 count was above 200 cells/ μ L had a 4-fold-higher odds of having cavitary pulmonary TB than those with CD4 counts below 200 cells/ μ L (odds ratio, 4.44; 95% CI, 3.36, 5.88).

Candice K. Kwan and Joel D. Ernst

Clin. Microbiol. Rev. 2011, 24(2):351. DOI: 10.1128/CMR.00042-10.

Tuberculosis pulmonar (VIH +)



Tuberculosis pulmonar (VIH +)

Sensibilidad baciloscopia: disminuida

Sensibilidad Radiografía de tórax disminuida

Siempre

Hallazgos histopatológicos Atípicos

Sensibilidad cultivo Similar

3 muestras

Identificación de Ácidos nucleicos

PCR Tuberculosis

GeneXpert Tuberculosis Esputo

Genotype MT II Plus

IS6110

HSP 65

PRA

	MEDIO SÓLIDO	MEDIO LÍQUIDO
TIPO DE CULTIVO	L-J base de huevo, agar (Middlebrook 7H10, 7H11), otros	Agar y otros más específicos
METODO DE PSD	Proporciones y variantes Cociente de resistencias y concentraciones absolutas	MGIT, Bactec radiométrico y otros
LECTURA	visual	automático
TIEMPO DE LECTURA	21- 28 días	3- 13 días
SENSIBILIDAD	85%	95% aprox.
TASA DE CONTAMINACIÓN IDEAL	4%	10%
CUANTIFICCIÓN DE COLONIAS	Directo	Indirecto: tiempo de crecimiento
COSTO	+	++
DIFICULTAD TÉCNICA	+	+++



MENOS FRECUENTES



Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis

Jose-Mario Fontanilla,¹ Arti Barnes,² and C. Fordham von Reyn³



Estudios diagnósticos TBC extrapulmonar

- TB ganglionar
 - Aspirado para patología, ZN y **CULTIVO**, PCR
- TB pleural, pericárdica, peritoneal y meningitis
 - ZN, histopatología, **CULTIVO**, PCR
- Enfermedad avanzada por VIH
 - **Hemocultivo, urocultivo**, PCR

Tratamiento TB

- Iniciar tratamiento de tuberculosis en paciente con co-infección con VIH

INMEDIATAMENTE SE HACE DIAGNÓSTICO

Esquema de Tratamiento

- Tratamiento tetraconjugado
 - Isoniazida
 - Rifampicina
 - Pirazinamida
 - Etambutol
- ¿Puede ser empírico?
 - SI; paciente con radiografía sugestiva y clínica probable a la espera de diagnóstico

Esquemas en Colombia anti - TBC

Tabla No. 3 Recomendaciones para el tratamiento de tuberculosis en adultos con TB/VIH utilizando dosis fija combinada - DFC - de RHZE 150/75/400/275, RH 150/150 y RH 150/75

Rango de peso en Kg	Número de tabletas	
	Fase intensiva Diaria de lunes a sábado (56 dosis)	Fase de continuación Diaria de lunes a sábado, (196 dosis)
	RHZE 150/75/400/275	RH 150/75
30-39	2	2*
40-54	3	3
55 o más	4	4

Fuente: Adaptado de Managing pharmaceuticals and commodities for tuberculosis: a guide for national tuberculosis programs. Arlington, VA, Management Sciences for Health, 2005.

Tratamiento

ORIGINAL ARTICLE

Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy

Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogieleum Naidoo, M.B., Ch.B., Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc., Andrew Gray, M.Sc. (Pharm.), Tanuja Gengiah, M.Clin.Pharm., M.S. (Epi.), Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., Sheila Bamber, M.B., Ch.B., Aarthi Singh, M.B., Ch.B., Munira Khan, M.B., Ch.B., Jacqueline Pienaar, M.Sc., Wafaa El-Sadr, M.D., M.P.H., Gerald Friedland, M.D., and Quarraisha Abdool Karim, Ph.D.

- Ingresados 642 pacientes
 - Dentro de 4 semanas de Iniciado el tratamiento
 - Dentro de 4 semanas de terminar primera fase
 - Dentro de 4 semanas de terminar Segunda fase

Table 2. Death Rates and Hazard Ratios, Stratified According to CD4+ Cell Count.

CD4+ Count	Integrated Therapy				Sequential Therapy				Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	No. of Patients	No. of Person- Yr	No. of Deaths	Death Rate/ 100 Person-Yr (95% CI)	No. of Patients	No. of Person- Yr	No. of Deaths	Death Rate/ 100 Person-Yr (95% CI)		
All patients	429	467	25	5.4 (3.5–7.9)	213	223	27	12.1 (8.0–17.7)	0.44 (0.25–0.79)	0.003
≤200 cells/mm ³	273	281	23	8.2 (5.2–12.3)	138	137	21	15.3 (9.6–23.5)	0.54 (0.30–0.98)	0.04
>200 cells/mm ³	156	186	2	1.1 (0.1–3.9)	75	86	6	7.0 (2.6–15.3)	0.16 (0.03–0.79)	0.02

Probabilidad de sobrevivida

↔ Early integrated
antiretroviral therapy

↔ Late integrated
antiretroviral therapy

↔ Sequential antiretroviral
therapy

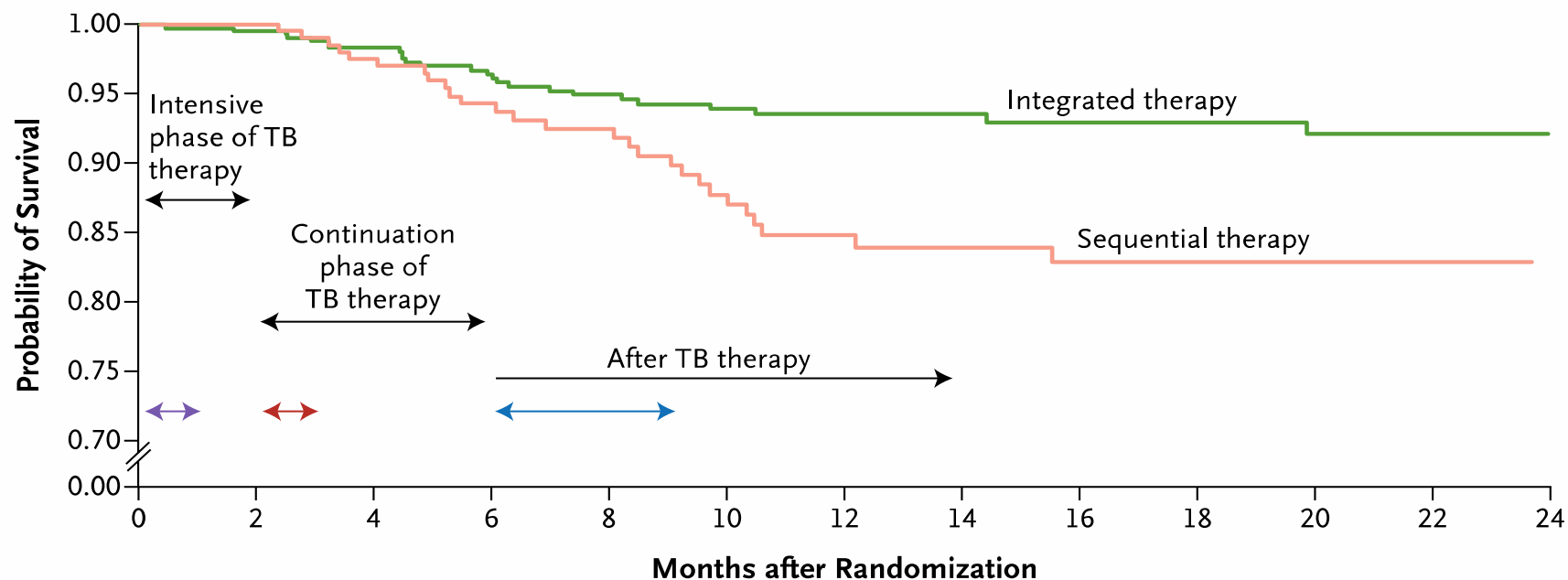


Figure 2. Kaplan–Meier Survival Curves.

TB denotes tuberculosis.

**Conclusión: El tratamiento ARV debe iniciarse
DURANTE el tratamiento anti TBC**

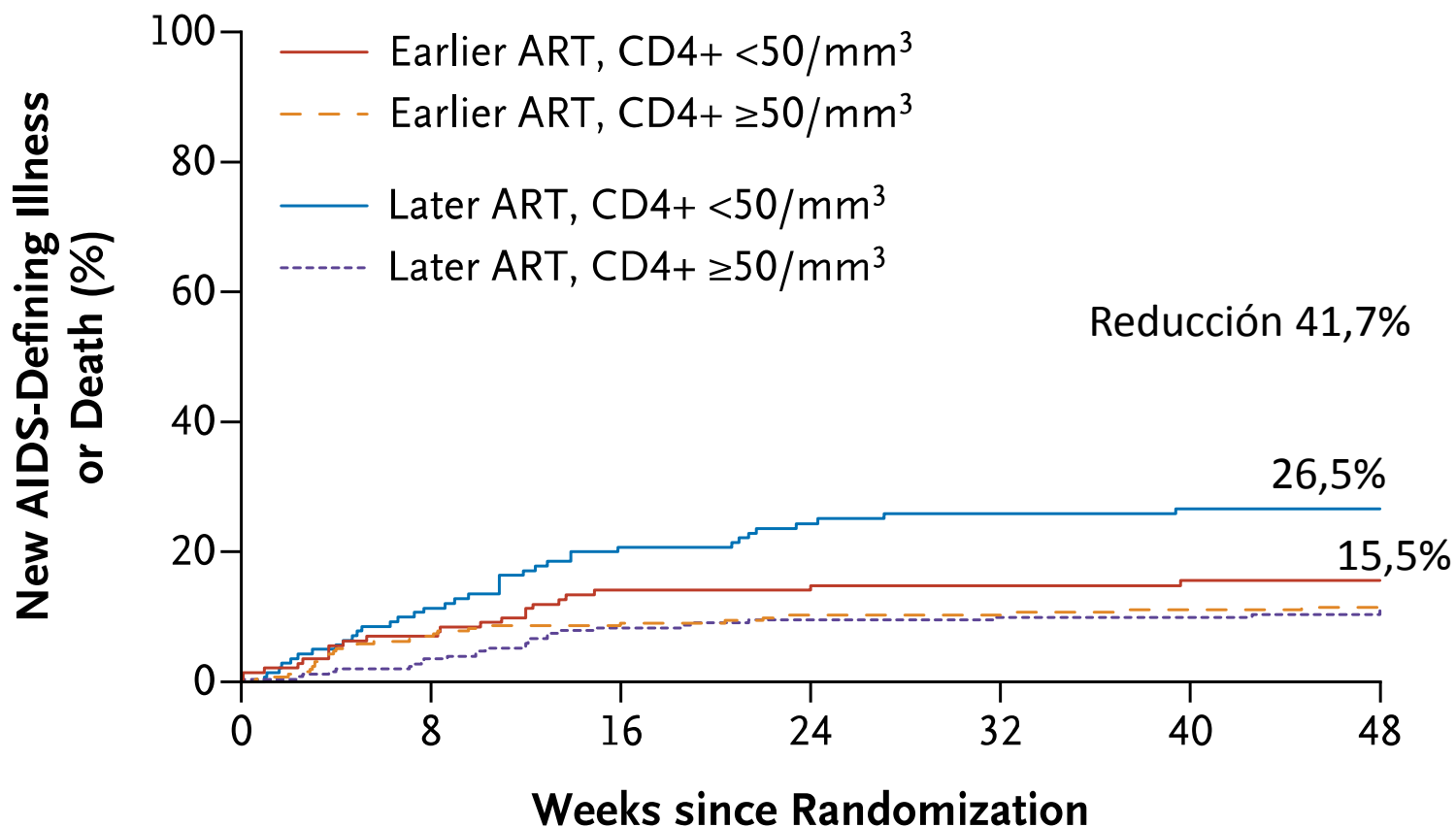
ORIGINAL ARTICLE

Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis

Diane V. Havlir, M.D., Michelle A. Kendall, M.S., Prudence Ive, M.D.,
Johnstone Kumwenda, M.B., B.S., Susan Swindells, M.B., B.S., Sarojini S. Qasba, M.D.,
Anne F. Luetkemeyer, M.D., Evelyn Hogg, B.A., James F. Rooney, M.D., Xingye Wu, M.S.,
Mina C. Hosseinipour, M.D., Umesh Laloo, M.B., Ch.B., Valdilea G. Veloso, M.D.,
Fatuma F. Some, M.B., Ch.B., N. Kumarasamy, M.D., Nesri Padayatchi, M.D.,
Breno R. Santos, M.D., Stewart Reid, M.D., James Hakim, M.B., Ch.B.,
Lerato Mohapi, M.D., Peter Mugenyi, M.D., Jorge Sanchez, M.D., Javier R. Lama, M.D.,
Jean W. Pape, M.D., Alejandro Sanchez, M.D., Aida Asmelash, M.D.,
Evans Moko, M.B., Ch.B., Fred Sawe, M.B., Ch.B., Janet Andersen, Sc.D.,
and Ian Sanne, M.D., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221*

- 806 pacientes -----48 semanas
- Menos de 250 CD4 mm³
 - Inicio temprano de ARV dentro de 2 semanas
 - Inicio diferido de las 2 – 8 semanas de anti TB

B



No. at Risk

Earlier therapy

CD4+ <50/mm ³	144	132	121	121	118	114	74
CD4+ ≥50/mm ³	261	236	225	220	217	210	152

Later therapy

CD4+ <50/mm ³	141	125	110	103	101	98	69
CD4+ ≥50/mm ³	260	246	232	226	224	220	149

- Síndrome de reconstitución inmunológico
Inflamatorio
 - Terapia de inicio temprano: 11%
 - Resolución de síntomas en 75 días
 - Terapia de inicio diferido: 5% (P: 0,002)
 - Resolución de síntomas en 69 días
 - Recibieron prednisolona 29 de 62 pacientes por 2 semanas. NINGUNO MURIÓ POR IRIS

Conclusión: claro beneficio de Inicio temprano pacientes con $CD4 < 50 \text{ mm}^3$

- Solo los pacientes con menos de 50 CD4 se benefician de inicio temprano de ARV



FUNDACIÓN
HOSPITAL
SAN CARLOS



CAMELIA

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 20, 2011

VOL. 365 NO. 16

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy
in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rekacewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroeurn Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Vong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfraissy, M.D., Ph.D., and Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team*

N ENGL J MED 365;16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2011

- Menos de 200 CD4 mm³
- Inicio de ARV 2 VS 8 semanas luego de Iniciado el tratamiento Anti TB
- 661 pacientes
- 25 meses de seguimiento

- Mortalidad:
 - Grupo de inicio a las 2 semanas:
 - 8,2 / 100p año (IC 6,4 – 10,6)
 - Grupo de inicio a las 8 semanas
 - 13,7 / 100p año (IC 11,2 – 16,9)
- IRIS:
 - Grupo de inicio a las 2 semanas:
 - 3,1 / 100p mes 6 muertes relacionadas
 - Grupo de inicio a las 8 semanas
 - 1,5 / 100p mes

Conclusión: Inicio de tratamiento ARV a las 2 vs 8 semanas disminuye mortalidad

- Situación no tan clara en Meningitis tuberculosa
 - Inicio temprano complicaciones : 58%
 - Mortalidad 80%????
- Pacientes con más de 200 CD4 ó TBC meníngea
 - Inicio de ARV a más tardar a las 8 semanas de inicio de antituberculoso

Esquemas en Colombia ARV

Tenofovir

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Emtricitabina

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Inhibidor NO
nucleósido de
transcriptasa
inversa

- Efavirenz 600 mg Vo d
- Nevirapina 200 mg VO c 12 h

Esquemas en Colombia ARV

Tenofovir

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Emtricitabina

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Inhibidor NO
nucleósido de
transcriptasa
inversa

- Raltegravir 800 mg VO c 12 h

Esquemas en Colombia ARV

Tenofovir

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Emtricitabina

Inhibidor
nucleósido
Transcriptasa
Inversa

Inhibidor NO
nucleósido de
transcriptasa
inversa

- Inhibidor de Proteasa cambiando
- Rifampicina por Rifabutina y
- bajando dosis de 300 a 150 mg d

Síndrome de reconstitución Inmunológica

- Desenmascarado
- Paradógico
- Incidencia: 8 – 40%
- Factores de riesgo
 - $CD4 < 50$
 - Carga Viral pre tratamiento alta
- Tratamiento
 - Leve – moderado: sintomático
 - Severo: esteroides

Tuberculosis Latente

Tuberculosis Latente

- ¿Porqué es importante?
 - El tratamiento de Tb latente:
 - Disminuye el riesgo de enfermedad activa
 - 62% (PPD positiva)
 - 32% (Independiente de PPD)
 - Disminuye riesgo de mortalidad
 - 26%

Diagnóstico (Tuberculosis Latente)

- Prueba para TB latente, ¿Cuándo?
 - Al diagnóstico de infección por VIH
 - De ser negativa, cuando alcance 200 CD4 / mm³
 - Luego cada año
- Tuberculosis latente, diagnóstico,
 - Tuberculina $\geq$ 5mm en medición a las 48 – 72 h
 - No clínica ni radiología de Tuberculosis

- Desventajas de tuberculina
 - Requerimiento de 2 visitas
 - Falsos positivos en quienes recibieron BCG
 - Menor sensibilidad por inmunodeficiencia
- Interés en IGRAS
 - Especificidad 92 – 97% (TST: 56 – 95%)
 - Sensibilidad similar
- TST fuerte predictor de efectividad en prevención por isoniazida

- Prueba para TB latente positiva
 - Verificar que no hay tuberculosis activa
 - Algoritmo para tamizaje de tuberculosis

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., Theerawit Tasaneeyapan, M.Sc., Nong Kanara, M.D., Michael E. Kimerling, M.D., M.P.H., Phalkun Chheng, M.D., M.P.H., Sopheak Thai, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Praphan Phanuphak, M.D., Ph.D., Nipat Teeratakulpisarn, M.D., Nittaya Phanuphak, M.D., Nguyen Huy Dung, M.D., Hoang Thi Quy, M.D., Le Hung Thai, M.D., and Jay K. Varma, M.D.

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)

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

Indicator	Prevalence	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value	Likelihood Ratio*	
						Negative	Positive
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	0.19	1.45

Sensibilidad: 93%

Especificidad: 36%

Valor predictivo negativo: 97% (prevalencia de 15%)

LR: negativo: 1,09

LR: positivo: 1,45

HMTB

En lugares de recursos limitados No se necesita confirmación de laboratorio para iniciar Tratamiento de TB latente

Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource- constrained settings. 2011

- Finalmente ¿Quiénes requieren tratamiento para TB latente?
 - Prueba positiva para TB latente
 - Sin Clínica de TB
 - Sin radiología de TB
 - Paciente con infección por VIH que haya sido contacto cercano de persona con TB (Independiente de las pruebas de tamizaje)
 - Paciente con test de tamizaje negativo que no haya sido contacto cercano de paciente, no se beneficia de tratamiento para TB latente

Tratamiento de TB latente

Treating LTBI (to prevent TB disease)

Indications:

- (+) screening test^a for LTBI, no evidence of active TB, and no prior history of treatment for active or latent TB **(AI)**;
- Close contact with a person with infectious TB, regardless of screening test result **(AII)**

Preferred Therapy (Duration of Therapy = 9 Months):

- INH 300 mg PO daily + pyridoxine 25 mg PO daily **(AII)** or
- INH 900 mg PO BIW (by DOT) + pyridoxine 25 mg PO daily **(BII)**

Alternative Therapies:

- RIF 600 mg PO daily x 4 months **(BIII)** or
- RFB (dose adjusted based on concomitant ART) x 4 months **(BIII)**
- For persons exposed to drug-resistant TB, select anti-TB drugs after consultation with experts or with public health authorities **(AII)**

- Seguimiento
 - Bilirrubinas, transaminasas basales
 - Bilirrubinas, transaminasas cada mes
 - Suministro diario puede ser auto administrado.
Pero esquemas no diarios deben ser directamente supervisado
 - Reinicio análisis costo - beneficio

- Retos dentro del proceso de tratamiento
 - Interacciones medicamentosas
 - Alto número de tabletas
 - Toxicidad
 - TB-IRIS paradójico

Gracias