



24 DE MARZO

DÍA MUNDIAL DE LA TUBERCULOSIS

Dra. Sofía Griot



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

24 DE MARZO DÍA MUNDIAL DE LA TUBERCULOSIS

Dra. Sofia Griot

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac de Medicina, UDELAR.

ARTÍCULO COMENTADO



24 DE MARZO

Cada 24 de Marzo se celebra el Día Mundial de la Tuberculosis, para incrementar la concientización pública de que se trata de un problema mayor de Salud Pública, siendo el principal causante de muerte por agente único a nivel mundial¹ (incluso más que la infección por VIH), y de las enormes consecuencias sociales y económicas que generan en quienes padecen esta enfermedad curable y prevenible.

En Uruguay se ha visto un aumento en la incidencia de TBC en población general, llegando a 28,3 / 100000 habitantes, pero esto es mayor aún en ciertas poblaciones específicas: convivientes, infección por VIH, centros de reclusión, situación de calle y consumo de drogas inhaladas.^{2,3}

Las personas que viven con VIH tienen de 15 a 22 veces más probabilidad de desarrollar TB que las personas sin infección por VIH. La TB es la enfermedad que se presenta con más frecuencia en las personas con VIH, incluso en aquellos que reciben tratamiento antiretroviral (TARV) y es la principal causa de muerte relacionada a VIH.⁴ En el año, 2018 251000 personas fallecieron a nivel mundial por TB asociada a VIH.¹ En un trabajo descriptivo publicado recientemente en Uruguay, se encontró que la principal causa de las muertes relacionadas con VIH fue la tuberculosis.⁵

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a TB en pacientes con infección por VIH es una de las formas más

comunes de SIRI y se encontró incidencia de 15,7% en un metaanálisis con una mortalidad de 3,2%⁶, aunque está descrita incidencias más altas hasta 54,2% en pacientes con TB pulmonar con cultivo positivo en India⁷ y 47% en meningitis tuberculosa en Sudáfrica⁸. Los principales factores de riesgo para el desarrollo del SIRI es la enfermedad por VIH avanzada con bajo recuento de CD4, TB diseminada y extrapulmonar, período corto entre el inicio de tratamiento antituberculoso y la iniciación del TARV y una respuesta inmunológica y viral vigorosa⁹.

No es práctica habitual el uso de corticoides en forma sistemática para prevenir el SIRI tuberculosis en pacientes con infección por VIH avanzada.

En noviembre del 2018 Meitjes et al publicaron este artículo en New England Journal of Medicine, Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS, que nos pareció significativo para el estado del arte actual, por lo que hemos hecho un análisis crítico del mismo.



ARTÍCULO COMENTADO

Revista: New England Journal of Medicine

Factor de Impacto: 70670

Fecha de publicación: 15 de noviembre del 2018

Autor principal: Graeme Meintjes. Profesor de Medicina, especialista en Enfermedades Infecciosas que se desempeña en el Instituto de Enfermedades Infecciosas y Medicina Molecular (IDM) en la Universidad de Ciudad del Cabo Sudáfrica. Master en Salud Pública en John Hopkins University. Miembro del Colegio Médico de Sudáfrica y del Colegio Real de Médicos de Glasgow. Área de interés patogenia, diagnóstico y tratamiento de complicaciones médicas en personas

con VIH y enfermedad avanzada, incluyendo coinfección con tuberculosis, SIRI y meningitis criptocócica, así como TB multidrogo-resistente. Principal investigador de muchos ensayos clínicos relacionados a esos temas.

Tipo de artículo: Original. Ensayo Clínico Aleatorizado

Título: Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS

Hipótesis: Baja dosis de glucocorticoides para atenuar la respuesta inflamatoria en la base del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) durante el inicio precoz del tratamiento antiretroviral (TARV), reduciría el riesgo de desarrollar este síndrome.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo Clínico controlado con placebo, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de prednisona en prevenir el paradójico SIRI asociado con tuberculosis (SIRI-TB) en pacientes de alto riesgo que inician TARV.

Lugar: Clínica de Atención Primaria en Kayelitsha, Cape Town, Sudáfrica.

Población:

- **Criterios de inclusión:** 18 años o más, infectados con VIH que no hubieran recibido previamente TARV, que iniciaran en ese momento el TARV, con recuento de CD4 menor de 100/ μ L, con TB confirmada microbiológicamente o diagnóstico clínico con respuesta sintomática al tratamiento antituberculoso, y tratamiento antituberculoso menor de 30 días.

- **Criterios de exclusión:** Sarcoma de Kaposi, Embarazo, TB meníngea o pericárdica, TB resistente, Infección por virus de hepatitis B, tratamiento antituberculoso no estándar, pobre respuesta clínica al tratamiento antituberculoso, Diabetes no controlada, TGO mayor de 200 U/L, neutrófilos menores de 500/ μ L, haber recibido glucocorticoides en los 7 días previos.

Intervención:

- Prednisona y placebo con presentaciones idénticas. Se prepararon en farmacia externa e independiente, selladas de 1 a 240. Randomización 1:1. Secuencia desarrollada por estadístico independiente.
- Pacientes en grupo Prednisona (PDN) reciben 40 mg por 14 días, luego 20 mg por 20 días.

- Placebo igual número de comprimidos.
- Inicio de la intervención 48 horas luego de iniciado el TARV.
- La asignación permaneció oculta para staff y pacientes durante todo el curso del ensayo.
- Visitas día 0, semanas 1, 2, 4, 8 y 12. Si los síntomas persistían a las 12 semanas, entonces se extendían las visitas hasta la fecha de resolución de síntomas de SIRI.
- Se agregó visita semana 28 y control telefónico para valorar el riesgo de cáncer
- Si se sospechaba SIRI, se realizaron exámenes para excluir otras causas del deterioro.
- Si se diagnosticaba SIRI, el ensayo se podía suspender e iniciar glucocorticoides con prednisona 1,5 mg/kg día si ameritaba. Esta decisión la tomaba el médico.

Variables

Primaria:

- » Desarrollo de SIRI-TB acorde a la definición de International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI). Este diagnóstico lo realizaron comité de 3 médicos independientes del ensayo

Secundarias de eficacia:

- » Momento del SIRI
- » Duración del SIRI
- » Muerte
- » Hospitalización
- » SIRI nuerológico
- » Compuesto: muerte - hospitalización - hepatotoxicidad
- » Efecto adverso que determine cambio o interrupción de antituberculosos o TARV

Secundarias de seguridad:

- » Infección
- » Cáncer
- » Evento adverso severo
- » Reacción adversa farmacológica
- » Eventos adversos grado 1 a 4.

Análisis estadísticos:

- » Asumiendo incidencia de SIRI-TB en placebo de 35% y 50% menos casos en grupo prednisona, para un poder de 80% y nivel de significancia de 5%, se calcularon 110 pacientes en cada grupo.

RESULTADOS

Desde agosto del 2013 a febrero 2016 se enrolaron 321 pacientes en forma secuencial.

240 fueron randomizados, 120 en grupo PDN y 120 en grupo placebo.

Los motivos de exclusión más frecuentes fueron infección por VHB, falta de datos en historia clínica, inicio previo de TARV.

Se analizaron 240 por intención de trata-

miento y 238 por protocolo.

En el seguimiento a las 12 semanas hubo pérdida de 17 pacientes, aunque 8 de éstos volvieron al estudio luego de las 12 semanas, 1 suspensión y 9 muertes.

De los 238 que se analizaron por protocolo, 66 (27,7%) suspendieron el ensayo. Las causas más frecuentes fue: indicación de corticoides por SIRI (36 pacientes), diagnóstico

de infección severa (8), que al momento del ingreso hospitalario se olvidó el tratamiento en domicilio o no comprendió (7), pobre adherencia (5). 1 paciente se diagnosticó TB resistente a rifampicina luego de entrar, por lo que se prosiguió tratamiento antituberculoso resistente a rifampicina.

Características de la población:

- 60% hombres
- 73% TB confirmada microbiológicamente
- Media de CD4 48/ μ L (24-86)
- Media de Carga Viral de VIH -1 log₁₀ 5,5
- TARV 233 pacientes: Tenofovir / Lamivudina o Emtricitabine / Efavirenz

Variable primaria:

Diagnóstico de SIRI-TB paradójico:

- » 39 de 120 (32,5% en grupo prednisona)
- » 56 de 120 (46%) en grupo placebo
- » Riesgo relativo de 0,70 (IC95 0,51-0,96), con p = 0,03

De los pacientes en grupo PDN con SIRI-TB:

- » 10 presentaron compromiso linfático o formación de absceso
- » 15 peoría o nuevas alteraciones en la radiografía de tórax
- » 2 nueva o peoría de serositis
- » 14 presentaron solo 2 o 3 criterios de INSHI

De los pacientes en grupo placebo con SIRI-TB:

- » 23 presentaron compromiso linfático o abscesos
- » 26 nuevos elementos o peoría en la radiografía de tórax
- » 2 nueva o peoría de serositis
- » 12 presentaron solo 2 o 3 criterios de INSHI

Variables secundarias – Eficacia

- Incidencia acumulada de SIRI.TB a los 84 días fue menor en grupo PDN que en placebo - Hazard ratio 0.61 (IC95 0.41-0.92)
- El tiempo de inicio de SIRI.TB fue similar en ambos grupos
- Menos pacientes en grupo prednisona desarrollaron criterios mayores de INSHI – RR 0.57 (IC95 0.27-0.87)
- Menos pacientes en grupo prednisona fueron tratados con prednisona para SIRI – RR 0.47 (IC95 0.27-0.81). Analizando exclusivamente los que desarrollaron SIRI-TB recibieron indicación abierta de prednisona por SIRI 16/39 en grupo prednisona y 34/56 en grupo placebo con RR 0,68 (IC95 0.44-1.04)
- Sin diferencia estadística en mortalidad a las 12 semanas, 5 en grupo prednisona y 4 en grupo placebo.
- Sin diferencia estadísticamente significativa en requerimiento de hospitalización, aunque en el grupo de prednisona el número fue menor
- Sin diferencia estadísticamente significativa en necesidad de cambio o interrupción de TARV o antituberculosos por efectos adversos, aunque fue menor en el grupo prednisona

Variable secundaria – Seguridad

- No se observó aumento del riesgo de infecciones en el grupo prednisona.
- No se observó aumento del riesgo de cáncer en el grupo prednisona al año de seguimiento.

DISCUSIÓN

El uso de prednisona profiláctica por 4 semanas luego de inicio de TARV en adultos con alto riesgo de SIRI-TB resultó en una disminución del 30% de incidencia en SIRI-TB.

El uso de prednisona no se asoció con aumento de riesgo de infecciones, cáncer o

eventos adversos.

También se observó disminución del uso de glucocorticoides como tratamiento de SIRI en un 53%.

No se observó cambios en mortalidad ni en requerimiento de hospitalización

CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN

Es atractivo el uso de prednisona profiláctica por 4 semanas para prevenir el SIRI asociada a tuberculosis en pacientes de alto riesgo de desarrollarlo, personas con infección por VIH, sin TARV y con diagnóstico de tubercu-

losis, conjuntamente con el inicio del TARV. Si bien no se ha demostrado disminución de mortalidad ni de hospitalización, se observó descenso en su incidencia sin mayores efectos adversos.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy