

**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).**

**Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida\* (SPNS)**



## **Panel de expertos:**

### **Coordinadores y Redactores:**

Federico Pulido, médico especialista en medicina interna Unidad VIH.Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

\*Antonio Rivero, médico especialista en medicina interna. Hospital Reina Sofía, Córdoba

### **Revisores:**

Joan Caylà, médico especialista en medicina preventiva y salud pública. Agència de Salut Pública de Barcelona,

José A. Iribarren, médico especialista en medicina interna . Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Donostia, San Sebastián,

José M. Miró, médico especialista en medicina interna Servicio de Enfermedades Infecciosas , Hopital Clinic - IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona,

Santiago Moreno, médico especialista en microbiología clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas , Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid,

Inés Pérez-Camacho. Hospital del Poniente, Almería.

## **Índice:**

### **1. Introducción**

1.1. Objetivos del documento

1.2. Metodología

### **2. Tratamiento de la TB sensible a fármacos en pacientes con infección por el VIH**

2.1. ¿Cuántos y qué fármacos usar?

2.2. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?

2.3. Tratamiento en situaciones especiales

2.3.1. Pacientes con hepatopatía crónica

2.3.2. Pacientes con insuficiencia renal

2.3.3. Mujeres embarazadas

2.3.4. Pacientes trasplantados de órgano sólido

2.4. Control y seguimiento del tratamiento de la tuberculosis

2.4.1. Valoración inicial de un paciente con infección VIH diagnosticado de tuberculosis

2.4.2. Seguimiento

2.4.3. Manejo de las interrupciones de tratamiento

### **3. TAR en pacientes con TB**

3.1. ¿Cuándo comenzar TAR en pacientes infectados por el VIH con TB?

3.2. ¿Qué régimen de TAR usar?

### **4. Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes con infección por el VIH con TB y TAR.**

### **5. Tratamiento de la TB resistente a fármacos antituberculosos**

5.1. Concepto

5.2. Principios básicos de la tuberculosis resistente

5.3. Tratamiento de la MDR-TB

5.4. Tratamiento de la TB-XDR

### **6. Tablas**

### **7. Bibliografía**

## 1. Introducción

La combinación de tuberculosis (TB) e infección por VIH sigue siendo uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial<sup>1</sup>. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2011 se produjeron 8,7 millones de nuevos casos de TB, de los que el 13% estaban coinfectados por el VIH, y la TB fue la causante de 1,4 millones de muertes (430.000 coinfectados por VIH)<sup>1</sup>.

En España, y también según datos de la OMS, el 9% de los nuevos diagnósticos de TB se producen en personas con infección por el VIH<sup>1</sup>. Este dato supone una importante reducción sobre la proporción de personas con infección por VIH entre los nuevos casos de TB registrados en la época previa a la utilización del tratamiento antirretroviral combinado (TAR), con porcentajes en 1993-1994 de hasta el 36% en algunas regiones<sup>2</sup>, lo que da idea del importante impacto del TAR sobre la coinfección.

A pesar de que la recuperación inmune obtenida tras la instauración del TAR conlleva una disminución de la incidencia de TB, esta sigue siendo elevada. La incidencia de coinfección TB-VIH en 2011, según estimaciones de la OMS, fue de 1,4 casos por 100.000 habitantes, lo que supone unos 660 nuevos casos de TB en pacientes con infección por VIH al año<sup>1</sup>. En un reciente análisis de la cohorte española prospectiva CoRIS, con 6.811 pacientes con infección por VIH (17.004 pacientes-año de seguimiento) se estima la incidencia de TB en 15,2 por 1.000 personas-año<sup>3</sup>, lo que supone una incidencia 100 veces superior a la de la población general en España (15 por 100.000)<sup>1</sup>. En pacientes en seguimiento que reciben TAR, la incidencia es algo inferior (entre 3 y 8 por 1.000 personas-año)<sup>4</sup> pero sigue siendo muy superior a las de la población general. Esta elevada incidencia se concentra fundamentalmente en grandes ciudades y con frecuencia se asocia con otra problemática sociosanitaria, como la toxicomanía o el deterioro social, que dificulta el abordaje terapéutico.

Las bases del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados son, en esencia, similares a las de la población general utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias, y que han sido revisadas en un documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) con la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>5</sup>. Sin embargo, la presencia de la infección VIH confiere a este tratamiento algunas peculiaridades, fundamentalmente derivadas de la posible inmunodeficiencia asociada y de la interacción con el TAR, que obligan a realizar consideraciones y recomendaciones específicas<sup>6</sup>.

### 1.1. Objetivos y alcance

Este documento, que actualiza las recomendaciones sobre tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH incluidas en el documento de recomendaciones de tratamiento de infecciones oportunistas publicado por Gesida y el Plan Nacional sobre el Sida en 2008<sup>6</sup>, pretende facilitar el manejo y tratamiento de los pacientes con coinfección TB-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 .

Estas recomendaciones no cubren los aspectos relacionados con el diagnóstico de la TB, el diagnóstico o tratamiento de la TB latente, ni el tratamiento de la TB en niños.

## **1.2. Metodología**

Para la valoración de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations)<sup>7,8,9,10,11,12</sup> (Tabla 1).

Se realizó una revisión bibliográfica incluyendo artículos referenciados en MEDLINE hasta octubre de 2012 inclusive (indexados bajo los epígrafes “Tuberculosis/therapy” y “HIV infections”) y en los libros y bases de datos de resúmenes de congresos internacionales sobre infección por el VIH (de 2009 a 2012 inclusive). Se priorizó la información proveniente de ensayos clínicos. Cuando no existía información procedente de ensayos clínicos con diseño adecuado se revisaron los estudios observacionales, revisiones sistemáticas y las guías nacionales e internacionales de tratamiento de la tuberculosis. Las revisiones sistemáticas y las guías de tratamiento se utilizaron como fuentes secundarias en la revisión bibliográfica.

## **2. Tratamiento de la TB sensible a fármacos en pacientes con infección por el VIH**

### **2.1. ¿Cuántos y qué fármacos usar?**

La decisión de iniciar un tratamiento antituberculoso con 3 o 4 fármacos depende básicamente de la probabilidad de que exista resistencia previa a uno de los fármacos, generalmente a isoniacida. Se considera que esta probabilidad es elevada cuando la prevalencia de resistencia primaria a isoniacida en la comunidad es mayor del 4%, o el paciente ha recibido tratamiento previo con fármacos antituberculosos, o procede de un país con alta prevalencia de resistencia, o ha estado expuesto a un caso de TB resistente<sup>13</sup>.

A nivel mundial, la tasa media ponderada de resistencia primaria a isoniacida (excluyendo la TB multirresistente) es del 7,4%<sup>14</sup>. Datos recientes en algunas poblaciones españolas parecen indicar que esta prevalencia podría situarse algo por encima del 4%, aunque existe cierta discordancia en diferentes estudios locales<sup>15,16,17</sup>. En un análisis transversal realizado en 2008, con 1.083 muestras procedentes de 120 laboratorios de toda España, la tasa de resistencia primaria a isoniacida fue del 4,9%<sup>15</sup>.

En el caso de los inmigrantes, como colectivo, las tasa de resistencia primaria son sistemáticamente superiores<sup>15,18,19,20</sup> aunque la prevalencia es variable en función de la existente en el país de origen.

La presencia de subgrupos con mayor prevalencia dificulta establecer con seguridad el origen de la cepa infectante, y hace recomendable instaurar

un tratamiento inicial con 4 fármacos, al menos hasta disponer de un estudio de resistencias que confirme la sensibilidad a los fármacos de primera línea.

En el tratamiento de la TB sensible a los antituberculosos de primera línea, se recomienda utilizar siempre una combinación que incluya isoniacida (H) y rifampicina (R). En el momento actual los fármacos de elección en el tratamiento de inicio siguen siendo isoniacida, rifampicina, pirazinamida (Z) y etambutol (E).

Se ha postulado el uso de rifabutina (Rb) como alternativa a la rifampicina con objeto de minimizar las posibles interacciones con algunos antirretrovirales (véase el apartado 3.2). Sin embargo, la evidencia de su eficacia en pacientes coinfectados se basa en pequeños estudios y series de casos<sup>21,22</sup>. Además, incrementa la complejidad del tratamiento antituberculoso al impedir el uso de combinaciones coformuladas y requiere un ajuste de la dosis de rifabutina que en ausencia de control de los niveles plasmáticos de fármaco o en caso de mala adherencia selectiva al tratamiento antirretroviral, podría facilitar la selección de resistencia a las rifamicinas<sup>23,24</sup>. Por este motivo, la utilización de rifabutina en lugar de rifampicina sólo debería considerarse una alternativa en el caso de que sea absolutamente imprescindible el uso de inhibidores de proteasa en el tratamiento antirretroviral. Se dispone también de ensayos clínicos que utilizan rifapentina como rifamicina de elección con resultados similares en pacientes con o sin infección por el VIH, pero con esta rifamicina tenemos los mismos problemas que con la rifabutina y su uso no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Completados 2 meses de tratamiento se suspenderá la administración de pirazinamida y etambutol una vez confirmada la mejoría clínica, y tras asegurar que se han tomado todas las dosis prescritas, revisar la sensibilidad a isoniacida y rifampicina, y recoger (si son accesibles) muestras para repetir los cultivos. Se continuará el tratamiento con HR (fase de mantenimiento) durante 4-7 meses más (véase el apartado 2.2).

El tratamiento debe administrarse diariamente (7 días por semana) siempre que sea posible<sup>25</sup>. Una revisión sistemática muestra una incidencia de recidiva y fracaso del tratamiento antituberculoso 2 y 2,2 veces superior en pacientes con infección por VIH que recibieron tratamiento antituberculoso intermitente desde el inicio, comparado con los pacientes que lo recibieron a diario durante ese periodo, aunque las diferencias sólo alcanzan significación estadística en los pacientes que no reciben TAR<sup>26</sup>. La dosificación utilizando pautas administradas 3 o 5 veces por semana sólo debería utilizarse una vez completada la fase de inducción, y cuando existe algún problema para realizar una administración diaria y está garantizada la supervisión de la toma de medicación<sup>27</sup>. La utilización de pautas con rifampicina o rifabutina administradas 2 veces por semana se ha asociado un riesgo inaceptable de recidiva y de selección de resistencia a rifamicinas, especialmente en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ inferiores a 100/ $\mu$ L<sup>28,29, 30,31</sup>. Por el mismo motivo, tampoco se recomienda utilizar pautas basadas en rifapentina administrada 1 vez por semana en pacientes infectados por VIH<sup>32</sup>.

Un ensayo clínico reciente apoya la recomendación del uso de combinaciones fijas, demostrando su no inferioridad respecto a la administración de fármacos por separado, independientemente de la presencia

o no de coinfección por el VIH<sup>33</sup>. Siempre que sea posible se recomienda el uso de formulaciones combinadas, tanto de fármacos antituberculosos como antirretrovirales, con objeto de simplificar el tratamiento y evitar la selección de resistencias como consecuencia de una mala adherencia selectiva<sup>25</sup>.

En el caso habitual de utilizar isoniacida, es necesario suplementar el tratamiento con piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) a una dosis de 10-50 mg/día para evitar el desarrollo de neuropatía periférica<sup>5</sup>.

No existe evidencia de que el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de la TB pulmonar o pleural en pacientes infectados por el VIH aporte ventajas en supervivencia o curación, y parece incrementar el riesgo de efectos adversos, como hipertensión, hiperglucemia y sarcoma de Kaposi<sup>34,35,36</sup>, por lo que no se recomienda su uso generalizado.

En la población general se recomienda el uso de corticoides en algunas manifestaciones extrapulmonares de la TB, como la TB meníngea, espinal o pericárdica<sup>5</sup>. En pacientes con infección por el VIH, sin embargo, no existe suficiente evidencia que permita confirmar o descartar esa recomendación<sup>37</sup>. Un ensayo clínico realizado en Vietnam en pacientes con TB meníngea no encontró ventajas con el uso de corticoides en la supervivencia del subgrupo de 98 pacientes con infección por VIH<sup>38</sup>, aunque el reducido número de pacientes coinfectados no permite descartar que existan diferencias relevantes. Además ninguno de estos pacientes recibió TAR. Dada la elevada mortalidad y la posibilidad de secuelas de esta forma de TB, junto al elevado riesgo derivado de la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, mientras no haya mejor información disponible, debe procederse como en población no infectada por VIH y administrar corticoides en esta situación.

Respecto al uso de corticoides en la TB pericárdica en pacientes infectados por VIH, las evidencias también son escasas y discordantes. En un estudio aleatorizado que incluyó 58 pacientes infectados por VIH con sospecha de TB pericárdica, los pacientes que recibieron prednisolona durante 6 semanas junto al tratamiento antituberculoso presentaron una menor mortalidad y mejoría más rápida del incremento de presión venosa, hepatomegalia, ascitis y actividad física, pero no de la respuesta radiológica ni electrocardiográfica<sup>39</sup>. En otro estudio algo más reciente pero también demasiado pequeño como para obtener conclusiones definitivas, el uso de corticoides no demostró ventajas clínicas sobre el placebo<sup>40</sup>. De nuevo, a falta de datos que permitan una recomendación en pacientes infectados por VIH consideramos que se debe aplicar el criterio utilizado en la población general.

Existe evidencia, sin embargo, para recomendar el uso de corticoides en pacientes con TB pulmonar e infección por VIH que presentan un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune<sup>41</sup> (véase el apartado 4). En un ensayo clínico aleatorizado, el uso de prednisona (1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, seguido de 0,75 mg/kg/día otras 2 semanas) se asoció con un menor requerimiento de hospitalización e intervenciones terapéuticas, y mayor rapidez en la resolución de la sintomatología<sup>41</sup>.

## **Recomendaciones:**

1.- Se recomienda iniciar el tratamiento de la tuberculosis con 4 fármacos (HRZE), pudiéndose interrumpir etambutol si se demuestra la sensibilidad de la cepa a los fármacos de primera línea. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

2.- Sólo si es imposible utilizar Rifampicina, se puede considerar el uso de Rifabutina (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- El tratamiento antituberculoso se debe administrar a diario, al menos durante la fase de inducción. No se recomiendan en ningún caso las pautas administradas 2 veces por semana, que están absolutamente contraindicadas en pacientes con recuento de linfocitos CD4 <100/ $\mu$ L). (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

4.- Siempre que sea posible se deben utilizar combinaciones coformuladas de los fármacos antituberculosos. (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

5.- No se recomienda el uso rutinario de corticoides en la tuberculosis pulmonar o pleural (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

6.- Se recomienda el uso de corticoides en el tratamiento de la tuberculosis meníngea y pericárdica (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

7.- Se recomienda el uso de corticoides para el tratamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a tuberculosis (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

## **2.2. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?**

La duración total del tratamiento antituberculoso en personas no infectadas por el VIH es de 6 meses (2 meses de tratamiento de inducción con 3 o 4 fármacos y 4 meses más con HR)<sup>5,25</sup>. La duración adecuada del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por VIH sigue siendo controvertida<sup>42</sup>, pues aunque las tasas de respuesta<sup>27,29,43,44,45,46,47,48</sup>, o de supervivencia<sup>49</sup> no parecen diferir cuando se comparan las pautas de 6 y 9 meses numerosos estudios han comunicado mayores tasas de recidiva en pacientes VIH+ tratados menos de 9 meses<sup>27,29,43,44,45</sup>. Una revisión sistemática y meta-análisis reciente ha intentado clarificar la influencia de la duración del tratamiento en las tasas de respuesta y recidiva en pacientes con infección por VIH<sup>26</sup>. En este análisis, las tasas de respuesta al tratamiento antituberculoso son similares cuando se utilizan pautas de 6 meses o más largas. Las tasas de recidiva son, sin embargo, 2,4 veces mayores con los regímenes de 6 meses. No obstante, en la mayoría de los estudios analizados no se utilizaba TAR ni se distinguía entre recidivas y reinfecciones. Un análisis teniendo en cuenta el uso o no de TAR encuentra mayores tasas de recidiva en los pacientes que no recibían TAR (Odds ratio 3,1) pero no en los que sí lo utilizaron. Una relación entre el uso de TAR, con el consiguiente incremento de linfocitos CD4, y la disminución en la frecuencia de recidivas se ha descrito también en un estudio brasileño<sup>50</sup>.



Otros factores relacionados con el riesgo de recidiva, que pudieran tener un impacto en la duración del tratamiento son un bajo recuento de linfocitos CD4+ (<100/ $\mu$ L)<sup>30,43</sup>, y una adherencia subóptima<sup>42</sup>.

Aunque la disyuntiva no queda cerrada, a falta de ensayos clínicos realizados en el contexto de TAR, estimamos que la recomendación de tratar 6 meses (HRZE 2 meses + HR 4 meses) es adecuada para la mayoría de los pacientes con infección por VIH.

Posibles excepciones, en los que sería prudente prolongar el tratamiento antituberculoso al menos 9 meses serían: la persistencia de cultivos positivos tras 2 meses de tratamiento antituberculoso (en ese caso se debería también descartar la posibilidad de resistencias o de mala adherencia); los pacientes con linfocitos CD4 bajos (<100/ $\mu$ L) en los que no se prevea una adecuada recuperación inmunológica, ya sea por los antecedentes de falta de recuperación inmunológica con TAR previo o por la no disponibilidad de un TAR suficientemente efectivo; los pacientes con problemas de adherencia en los que no sea posible establecer un tratamiento supervisado que garantice la toma de todas las dosis de medicación. A ese respecto, se ha sugerido que se debe asegurar la toma de al menos 182 dosis de isoniacida y rifampicina y 56 dosis de pirazinamida: las dosis de la fase inicial deberían tomarse en un periodo no superior a 3 meses y las de la fase de continuación en un periodo no superior a 6 meses, con lo que un tratamiento de 6 meses se podría completar en un periodo de 6 a 9 meses<sup>13,51</sup>. En el caso de tuberculosis que afecta al sistema nervioso central (meningitis, tuberculoma), se recomienda prolongar el tratamiento al menos hasta completar 9-12 meses<sup>52</sup>. No se dispone de información generada en ensayos clínicos que permita precisar más la duración del tratamiento en este escenario.

### **Recomendaciones:**

1.- El tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral y con evidencia de cumplimiento correcto o bajo tratamiento supervisado durará un total de 6 meses de tratamiento efectivo (2HRZE+4HR). (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

2.- En pacientes con cultivos positivos tras 2 meses de tratamiento, el tratamiento se prolongará hasta los 9 meses, tras descartar la existencia de resistencia. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- En pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ en los que no se prevea una respuesta inmunológica adecuada, y en los pacientes en los que no se pueda asegurar una toma adecuada de todas las dosis prescritas, el tratamiento se prolongará hasta los 9 meses. (*Recomendación débil, baja calidad de evidencia*).

4.- En el caso de tuberculosis con afectación de sistema nervioso central, el tratamiento se prolongará al menos 9-12 meses. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

## **2.3. Tratamiento en situaciones especiales**

### **2.3.1. Pacientes con hepatopatía crónica:**

La coexistencia de una hepatopatía crónica, ya sea por virus de hepatitis C o B, por alcohol u otro motivo, es frecuente en los pacientes con infección VIH y tuberculosis y debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento antituberculoso. En esta situación, el riesgo de hepatotoxicidad como consecuencia del uso del tratamiento antituberculoso se incrementa<sup>53,54</sup>. En pacientes que además reciben TAR, un deterioro hepático puede deberse también a la toxicidad por antirretrovirales o a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, lo que complica el diagnóstico y el manejo.

La existencia de una hepatopatía crónica de base no contraindica por sí sola la indicación del tratamiento antituberculoso habitual, pero si obliga a intensificar el seguimiento para detectar precozmente el posible deterioro de la función hepática.

En el caso de hepatopatías crónicas avanzadas (cirrosis hepáticas B o C de Child) o incrementos de transaminasas por encima de 3-5 veces los valores basales<sup>25</sup> se debe valorar la utilización de un régimen con menor potencial hepatotóxico. Para preservar el uso de rifampicina e isoniacida, la primera opción es la de utilizar HRE 9 meses (suspendiendo etambutol a partir del 2º mes tras confirmar la sensibilidad a HR)<sup>25</sup>. Si el fármaco a evitar es la isoniacida, se podría utilizar RZE 2 meses + RE 10 meses. Sólo en el caso de que sea imprescindible evitar todos los fármacos hepatotóxicos se podría utilizar una pauta basada en una quinolona + estreptomina o un aminoglucósido inyectable + etambutol, durante 18-24 meses<sup>5,25</sup>, aunque no existe evidencia que apoye esta recomendación.

Se debe informar al paciente de las manifestaciones clínicas que pudieran indicar una toxicidad hepática (nauseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia) para que informen de ello de inmediato y sea posible evaluar la función hepática.

### **2.3.2. Pacientes con insuficiencia renal:**

Ni rifampicina ni isoniacida se metabolizan por el riñón, por lo que no es necesario modificar su dosis. Pirazinamida y etambutol pueden requerir ajuste de dosis según la función renal. En ese caso puede ser conveniente administrar pirazinamida y etambutol 3 veces por semana utilizando la misma dosis que en su administración diaria<sup>25</sup>. Moxifloxacino puede ser una alternativa a estos fármacos, puesto que se metaboliza fundamentalmente en hígado.

En pacientes en hemodiálisis los fármacos deben administrarse inmediatamente tras la diálisis.

Especial precaución debe tenerse si se coadministra estreptomina o un aminoglucósido con tenofovir, puesto que esta combinación puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad<sup>55</sup>.

### **2.3.3. Mujeres embarazadas:**

Los 4 fármacos antituberculosos recomendados en el tratamiento habitual de la tuberculosis pueden ser utilizados durante el embarazo de forma segura. Sin embargo, en las pacientes infectadas por VIH se plantea el problema adicional de la necesidad de evitar el uso de efavirenz por su posible efecto teratógeno.

A toda mujer infectada por el VIH a la que se diagnostica tuberculosis se le debe realizar un test de embarazo. En caso de ser negativo es recomendable aconsejar a la mujer que evite el embarazo mientras dura el tratamiento antituberculoso, por seguridad del feto y para que no interfiera con las opciones de tratamiento antirretroviral concomitante.

Si la mujer se queda embarazada durante el tratamiento antituberculoso se puede valorar la posibilidad de posponer el tratamiento antirretroviral hasta finalizar el tratamiento de la tuberculosis (esta opción únicamente es aceptable si se prevé finalizar el tratamiento antituberculoso en menos de 4 meses, para permitir una duración aceptable del TAR previo al parto).

Si la mujer ya está embarazada cuando se diagnostica la tuberculosis, el tratamiento antituberculoso debe necesariamente coexistir con el TAR. En ese caso el TAR de elección será una pauta con 2 nucleósidos y nevirapina siempre que el recuento de linfocitos CD4+ sea menor de 250 células/ $\mu$ L. En caso contrario se debe valorar la posibilidad de utilizar pautas alternativas, como 2 nucleósidos y raltegravir o 2 nucleósidos y efavirenz (una vez pasado el primer trimestre de embarazo). No existen datos que permitan comparar el riesgo/beneficio de estas pautas entre sí. Con respecto al uso de efavirenz, existen datos de una cohorte prospectiva de 76 mujeres embarazadas tratadas con efavirenz, 33 de ellas recibiendo rifampicina como tratamiento de la tuberculosis. No se encuentran diferencias en los niveles sanguíneos de efavirenz, ni en la eficacia virológica en las tratadas de tuberculosis en el subgrupo con tuberculosis y rifampicina. No hubo ningún caso de transmisión materno-fetal<sup>56</sup>.

### **2.3.4. Pacientes trasplantados de órgano sólido:**

En el caso de los pacientes infectados por VIH que desarrollan tuberculosis tras recibir un trasplante de órgano sólido, el problema de las posibles interacciones farmacológicas se hace más complejo, pues tanto rifampicina como muchos antirretrovirales presentan interacciones con el tratamiento inmunosupresor, dificultando su manejo e incrementando el riesgo de rechazo o toxicidad. Para el manejo de esta situación remitimos al lector a un reciente documento elaborado por el grupo de estudio de las infecciones en el paciente trasplantado (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica<sup>57</sup>.

## **Recomendaciones:**

1.- En pacientes con hepatopatía avanzada y que no toleren la pauta habitual se puede valorar el uso de pautas alternativas de tratamiento antituberculoso que presenten menor riesgo de hepatotoxicidad. (*Recomendación débil, baja calidad de evidencia*).

2.- En pacientes con insuficiencia renal avanzada, se deben ajustar las dosis de pirazinamida y etambutol, administrándose 3 veces por semana. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- Las mujeres embarazadas que desarrollan tuberculosis, deben recibir conjuntamente el tratamiento antituberculoso y antirretroviral. Para ello se puede utilizar la pauta antituberculosa habitual (2HRZE+4HR). El TAR de elección en esta situación, cuando el recuento de CD4 es inferior a 250 células/ $\mu$ L salvo que exista alguna contraindicación, consiste en 2 nucleósidos y nevirapina (*Recomendación fuerte, muy baja calidad de evidencia*). Otras alternativas, como las basadas en raltegravir no disponen de datos suficientes de seguridad y farmacocinética en gestación para recomendar su uso. Solo se usarán cuando los beneficios teóricos superen los riesgos (*Recomendación débil, muy baja calidad de evidencia*).

## **2.4. Control y seguimiento del tratamiento de la tuberculosis**

El tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH debería realizarse por personal conocedor de ambas enfermedades y su tratamiento, o en su defecto por un equipo coordinado en el que haya médicos con experiencia en TAR y en TB, con objeto de adecuar ambos tratamientos de forma que se minimice el riesgo de fracaso de cualquiera de ellos. En pacientes toxicómanos es especialmente importante establecer mecanismos de supervisión del tratamiento, que en el caso de los heroínómanos deberían coordinarse con un programa de tratamiento sustitutivo con metadona. En el caso de de los tratamientos iniciados en instituciones penitenciarias, se debe garantizar la coordinación con los programas extrapenitenciarios<sup>58</sup> [

Una vez instaurado el tratamiento se debe garantizar el control clínico adecuado que permita: 1. asegurar la correcta toma de la medicación antituberculosa y antirretroviral; 2. detectar precozmente posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento; 3. monitorizar la eficacia de ambos tratamientos; 4. diagnosticar la posible aparición de un cuadro inflamatorio de reconstitución inmune y; 5. registrar el resultado final del tratamiento de acuerdo a los criterios utilizados internacionalmente (tabla 2)<sup>25</sup>.

### **2.4.1. Valoración inicial de un paciente con infección VIH diagnosticado de tuberculosis:**

1. Valoración de la infección VIH: recuento de linfocitos CD4 y porcentaje; carga viral; historial de tratamiento antirretroviral y estudio de resistencia a antirretrovirales, incluyendo test de tropismo del VIH.

2. Valoración de la tuberculosis: confirmar que se han procesado para cultivo todas las muestras relevantes; estudio de sensibilidad a antituberculosos de primera línea.

3. Valoración de coinfecciones: Serología de virus de hepatitis B y C.

4. Valoración de la situación hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina); renal (creatinina y estimación del filtrado glomerular) y hematológica (hemograma y recuento leucocitario).

5. En mujeres en edad fértil, test de embarazo.

6. Radiografía de tórax (si no se dispone de una radiografía en el mes previo).

#### **2.4.2. Seguimiento:**

Se considera adecuado hacer una primera revisión clínica programada a las 2 semanas, que se repetirá mensualmente en ausencia de complicaciones hasta confirmar la estabilidad clínica, y posteriormente cada 2 meses hasta completar tratamiento. En cada revisión clínica se evaluará el grado de cumplimiento terapéutico, la tolerancia al tratamiento y la respuesta clínica.

Los controles microbiológicos (baciloscopia y cultivo de esputo) deben repetirse en cada visita, en el caso de que persista expectoración, hasta confirmar la negatividad de 2 muestras consecutivas. También se debe procesar una muestra, si está disponible, al finalizar el tratamiento. En el caso de tuberculosis exclusivamente extrapulmonar, el seguimiento microbiológico dependerá de la accesibilidad de las muestras inicialmente positivas.

El control analítico para vigilar una posible toxicidad hepática o hematológica se realizará en cada visita.

Una vez iniciado el TAR, se debe hacer una valoración de eficacia con determinación de carga viral y linfocitos CD4+ al mes. Así mismo se vigilará el correcto cumplimiento de la toma de medicación, la posible aparición de intolerancia o toxicidad a los fármacos y la aparición de manifestaciones clínicas de un cuadro inflamatorio de reconstitución inmune. La carga viral se repetirá mensualmente hasta confirmar la indetectabilidad (<50 copias/mL), y posteriormente, al finalizar el tratamiento antituberculoso.

#### **2.4.3. Manejo de interrupciones del tratamiento:**

Las interrupciones de tratamiento son un problema frecuente en el tratamiento antituberculoso de pacientes infectados por VIH. Su detección obliga a investigar las causas y establecer medidas para reforzar la adherencia, recomendándose la instauración de medidas de supervisión del tratamiento si no se puede conseguir una adherencia adecuada.

Tras una interrupción se debe intentar obtener las muestras biológicas oportunas para determinar si siguen siendo positivas para tuberculosis y realizar estudio de sensibilidad.

No existen estudios que aporten evidencia para establecer recomendaciones de actuación en estos casos. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la Sociedad Americana de Tórax (ATS) sugieren actuar de la siguiente manera<sup>13</sup>:

- Si la interrupción se produce en la fase inicial de tratamiento (fase de inducción) y tiene una duración mayor de 14 días, el tratamiento debe reiniciarse desde el principio.

- Si la interrupción se produce en la fase inicial del tratamiento y tiene una duración menor de 14 días, se puede continuar, asegurando que se completan todas las dosis de esa fase (56 en total) en un periodo no superior a 3 meses.

- Si la interrupción se produce en la fase de mantenimiento del tratamiento y es superior a 3 meses, se debe reiniciar el tratamiento completo (e intentar asegurar que no se han seleccionado resistencias).

- Si la interrupción se produce en la fase de mantenimiento del tratamiento y es de menos de 3 meses, se puede continuar con el tratamiento hasta completar el total de dosis (182) en un periodo no superior a los 9 meses.

### **Recomendaciones:**

- 1.- El tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH debería realizarse por personal conocedor de ambas enfermedades. (*Recomendación fuerte, muy baja calidad de evidencia*).

- 2.- Los pacientes infectados por VIH con tuberculosis deben tener un seguimiento clínico más frecuente del habitual en pacientes con infección por VIH sin tuberculosis. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

## **3. TAR en pacientes con TB**

### **3.1. ¿Cuándo comenzar TAR en pacientes infectados por el VIH con TB?**

Establecer el tiempo óptimo para iniciar el TAR en pacientes infectados por el VIH con TB ha sido durante largo tiempo motivo de controversia<sup>59</sup>. En la actualidad disponemos de información procedente de ensayos clínicos aleatorizados diseñados con este objetivo que han arrojado luz sobre esta cuestión<sup>60,61,62,63</sup>.

El estudio SAPIT<sup>60</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, llevado a cabo en Sudáfrica, cuyo objetivo fue comparar la influencia que tiene en la mortalidad el momento de iniciar el TAR en pacientes infectados por el VIH con TB. Se incluyeron en el estudio 642 pacientes infectados por el VIH con TB y cifras de linfocitos CD4+ inferior a 500 células/ $\mu$ L que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR basado en la asociación ddl+3TC+efavirenz, administrado a las cuatro semanas de iniciado el

tratamiento de la TB (grupo 1), tras la finalización de la fase intensiva del tratamiento de la TB (grupo 2) o tras finalizar el tratamiento de la TB (grupo 3).

Las características basales de los grupos de tratamiento integrado y secuencial (mediana linfocitos CD4+ 150 y 140 células/ $\mu$ L, proporción de pacientes con menos de 200 CD4+/ $\mu$ L 63,6% y 64,8%, grupo C de los CDC 4,9 y 4,7%, mediana de ARN-VIH: 5,2 y 5,2 log respectivamente) fueron similares. Se observó una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento secuencial que en el de tratamiento integrado (5,4 versus 12,1 muertes/100 pacientes-año,  $p=0,003$ ). Esta diferencia se apreció tanto entre pacientes con cifras de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L (8,2 versus 15,3 muertes/100 pacientes/año,  $p=0,04$ ), como entre pacientes con más de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ L (1,1 versus 7,0 muertes/100 pacientes-año,  $p=0,02$ ). El TAR integrado redujo en un 56% el riesgo de muerte respecto al secuencial y se identificó como un factor independiente de menor riesgo de muerte.

Posteriormente se publicaron los resultados finales del estudio SAPIT<sup>61</sup> donde se compararon las dos ramas de TAR integrado, es decir el grupo 1 (TAR integrado precoz,  $n=214$ ) versus el grupo 2 (TAR integrado tardío,  $n=215$ ). Globalmente no se apreciaron diferencias en mortalidad y/o progresión a sida entre dos grupos de tratamiento (6,9 versus 7,8 muertes/100 pacientes-año, ( $p=0,73$ ). Sin embargo, al evaluar al subgrupo de pacientes con cifras basales de linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ L ( $n=72$ ) se observó una reducción del 68% de la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió TAR precoz respecto al que recibió TAR tardío (8,5 versus 26,3 muertes/100 pacientes-año,  $p=0,06$ ). Sin embargo, en el grupo de pacientes que recibió TAR tardío la incidencia de efectos adversos por el TAR o de síndrome de reconstitución inmune fue inferior al grupo de TAR precoz, en todos los estratos de linfocitos CD4+.

El estudio CAMELIA<sup>62</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, realizado en Camboya, cuyo objetivo fue comparar la influencia en la mortalidad del momento de inicio del TAR en pacientes infectados por el VIH con TB. Se incluyeron en el estudio 661 pacientes infectados por el VIH con TB y cifras de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR basado en la asociación d4T + 3TC + efavirenz, administrado a las dos semanas de iniciado el tratamiento de la TB (grupo 1, tratamiento precoz, 332 pacientes) o a tras la finalización de la fase intensiva del tratamiento antituberculoso (grupo 2, tratamiento tardío, 329 pacientes). Las características basales de los grupos de tratamiento integrado y secuencial fueron similares, destacando el hecho de que la mediana de linfocitos CD4+ fue de 25 células/ $\mu$ L. Se observó una menor mortalidad en el grupo de tratamiento temprano que en el de tratamiento tardío (8,28 versus 13,77 muertes/100 pacientes-año.  $p=0,002$ ). El TAR de inicio temprano redujo en un 34% el riesgo de muerte respecto al TAR de inicio tardío.

El ACTG-5221<sup>63</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, y abierto, cuyo objetivo fue comparar la influencia del momento de iniciar el TAR en pacientes infectados por el VIH con TB en la mortalidad. Se incluyeron en el estudio 806 pacientes infectados por el VIH con TB y cifras de linfocitos CD4+ inferior a 250 células/ $\mu$ L que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR basado en la asociación TDF + 3TC + efavirenz, administrado a las dos semanas de iniciado el tratamiento de la TB (TAR precoz, grupo 1), o tras la

finalización de la fase intensiva del tratamiento de la TB (TAR tardío, grupo 2). Los pacientes fueron estratificados según cifras basales de linfocitos CD4+ (mayor o menor a 50 células/ $\mu$ L). La variable principal del estudio fue la incidencia de muerte o sida a las 48 semanas. Globalmente no se apreciaron diferencias en la mortalidad y/o progresión a sida entre dos grupos de tratamiento (13 versus 16,1% muertes o sida/100 pacientes-año,  $p=0,45$ ). Sin embargo, al evaluar al subgrupo de pacientes con cifras basales de linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ L ( $n=72$ ) se observó una reducción del 68% de la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió TAR precoz respecto al que recibió TAR tardío (15,5 versus 26,6 muertes/100 pacientes-año,  $p=0,02$ ). Sin embargo en el grupo de pacientes que recibió TAR tardío la incidencia de efectos adversos por el TAR o de síndrome de reconstitución inmune fue inferior al grupo de TAR precoz, en todos los estratos de linfocitos CD4+.

Sin embargo y a pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados comentados anteriormente diseñados para definir tiempo óptimo de inicio del TAR durante la TB<sup>60-63</sup> y otras infecciones oportunistas<sup>64</sup> han mostrado que el inicio precoz el TAR es beneficioso en términos de mortalidad, este hecho no ha sido comprobado en un estudio realizado en pacientes con meningitis tuberculosa. Así, en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado en Vietnam<sup>65</sup>, 253 pacientes infectados por el VIH con meningitis tuberculosa fueron aleatorizados a recibir TAR en la primera semana del inicio del tratamiento de la TB (TAR inmediato,  $n=127$ ) o 2 meses después (TAR diferido,  $n=126$ ) para determinar si el inicio inmediato del TAR reducía el riesgo de muerte. Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso estándar, dexametasona, profilaxis con cotrimoxazol y un régimen de TAR consistente en zidovudina, lamivudina y efavirenz. Un total de 76 (60%) y 70 (56%) paciente en los grupos de TAR inmediato y diferido respectivamente fallecieron durante el estudio. El TAR de inicio inmediato no se asoció con una reducción del riesgo de muerte o desarrollo de nuevo evento-sida. Se comprobó una mayor incidencia de efectos adversos grado 4 en el grupo de pacientes que recibieron TAR inmediato (102 vs 87;  $p=0.04$ ). Para los autores los resultados del estudio apoyan el retraso del inicio del TAR en pacientes con meningitis tuberculosa. Sin embargo las conclusiones de este estudio deben ser interpretadas con cautela. En primer lugar el estudio se realizó en una cohorte de pacientes que recibió el cuidado estándar de la meningitis tuberculosa en un área de bajos recursos, y la alta mortalidad observada en el mismo pudiera no corresponderse con la obtenida en áreas con distintos recursos. En segundo lugar en el estudio se incluyeron pacientes con un avanzado estado de gravedad de la meningitis, como lo demuestra el hecho de que 85 (58.2%) de las 146 muertes ocurrieron en el primer mes del seguimiento. Por último y en tercer lugar, el prolongado intervalo entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento (mediana 21 días) puede haber influido negativamente en el pronóstico de los pacientes. Por tanto no disponemos de las evidencias necesarias para conocer el momento óptimo de inicio del TAR en pacientes con meningitis TB. Sin embargo en este escenario parece razonable extrapolar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos anteriormente comentados y recomendar que el inicio el TAR en TB meníngea se realice siguiendo los criterios utilizados en el para TB no meníngea.



Por último es necesario puntualizar que los estudios que han evaluado el momento óptimo de inicio del TAR en pacientes con TB<sup>60-63</sup> incluyeron fundamentalmente pacientes con TB pulmonar y que por tanto disponemos de poca experiencia en el escenario de TB extrapulmonar. Sin embargo en esta situación parece razonable extrapolar los resultados obtenidos en dichos estudios al escenario de la TB extrapulmonar.

Por tanto, de los ensayos clínicos analizados anteriormente se pueden inferir las siguientes conclusiones:

- 1.- Iniciar el TAR durante el tratamiento de la TB reduce el riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH.
- 2.- Este beneficio se observa en todos los estratos de linfocitos CD4+.
- 3.- En pacientes con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ L iniciar el TAR en las cuatro primeras semanas del tratamiento de la TB reduce el riesgo de muerte.
- 4.- En pacientes con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 50 células/ $\mu$ L iniciar el TAR una vez finalizada la fase de inducción del tratamiento de la TB reduce el riesgo de efectos adversos y síndrome de reconstitución inmune sin comprometer la supervivencia.

Por último, en áreas con recursos limitados en los que no sea posible disponer de recuento de linfocitos CD4+, la Organización Mundial de la Salud recomienda iniciar TAR en todo paciente con TB tan pronto como sea posible tras el inicio del tratamiento de la TB, una vez que se haya comprobado que éste es adecuadamente tolerado y no más tarde de 8 semanas después del inicio del tratamiento de la TB<sup>25,66</sup>.

### **Recomendaciones:**

1.- En pacientes con infección por el VIH con tuberculosis se debe iniciar el TAR durante el tratamiento de la tuberculosis ya que reduce el riesgo de muerte, observándose este beneficio en todos los estratos de linfocitos CD4+. (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

2.- En pacientes con infección por el VIH con tuberculosis y cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ $\mu$ L se debe iniciar el TAR a las dos semanas del tratamiento de la tuberculosis y una vez comprobada la buena tolerancia al tratamiento antituberculoso, ya que reduce el riesgo de muerte y desarrollo de sida (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

3.- En pacientes con infección por el VIH con tuberculosis y cifras de linfocitos CD4+ superiores a 50 células/ $\mu$ L se debe iniciar el TAR una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento de la tuberculosis ya que reduce el riesgo de efectos adversos y síndrome de reconstitución inmune sin comprometer la supervivencia (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

4.- Aunque se desconoce el momento óptimo de inicio del TAR en pacientes con meningitis tuberculosa, se recomienda utilizar en este escenario los criterios anteriores. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

### 3.2. ¿Qué régimen de TAR usar?

En pacientes con infección por el VIH, el tratamiento concomitante del propio retrovirus y de la TB conlleva un buen número de problemas. Las interacciones entre fármacos antirretrovirales y antituberculosos, el solapamiento de toxicidad, el desarrollo o presencia de resistencia y el elevado número de fármacos necesarios son alguno de los problemas que limitan las opciones terapéuticas y dificultan el adecuado tratamiento simultáneo de ambas enfermedades.

La interacción más relevante entre el TAR y el tratamiento antituberculoso es motivada porque las rifamicinas son potentes inductores del CYP3A4, uno de los sistemas enzimáticos más importantes para el metabolismo de la mayoría de las familias de fármacos antirretrovirales como Inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN), raltegravir y maraviroc<sup>67,68</sup>.

La interacción entre rifamicinas y inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) no resulta clínicamente significativa y por tanto el uso concomitante de estos fármacos no requiere ajuste de la dosis de los mismos<sup>67,68</sup>. Sin embargo, en la actualidad, no se recomienda el uso de regímenes de TAR basados exclusivamente en combinaciones de ITIAN<sup>67,68,69</sup>. Además, pese a las ventajas teóricas que supondría evitar las interacciones del TAR con rifampicina, no se disponen de evidencias sobre la eficacia y seguridad del TAR basado en ITIAN en pacientes con TB, por lo que su uso en esta situación debe reservarse para situaciones especiales.

Rifampicina induce el metabolismo de los ITINN provocando una disminución de sus concentraciones plasmáticas<sup>69,70,71,72,73</sup>. Entre los ITINN, rifampicina afecta más a la farmacocinética de nevirapina<sup>74,75,76</sup> que a la de efavirenz<sup>77,78,79</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado<sup>80</sup>, 142 pacientes infectados por el VIH-1, con TB y tratamiento con rifampicina, fueron aleatorizados a recibir un régimen de TAR basado en dosis estándar de efavirenz (600 mg/día) o nevirapina (400 mg/día). A las doce semanas de tratamiento el 3,1% de los pacientes que recibían efavirenz y el 21,3% de los pacientes que recibieron nevirapina presentaron concentraciones plasmáticas de estos fármacos inferiores a las concentraciones mínimas recomendadas para los mismos (p=0,002). En un análisis por intención de tratar el 73,2% y 71,8% de los pacientes con efavirenz y nevirapina, respectivamente, alcanzaron HIV-1 ARN inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento. En un análisis multivariante, presentar concentraciones plasmáticas inadecuadas de ITINN incrementó en 3,6 veces el riesgo de fracaso del tratamiento.

Efavirenz, a dosis de 600 mg/día, es el fármaco de cuyo uso se dispone de mayor experiencia e información en pacientes con TB, ya que ha sido el fármaco utilizado en los estudios diseñados para evaluar el momento óptimo de inicio de TAR<sup>61,62,63,65</sup>. Esta es un argumento adicional para recomendar regímenes basados en efavirenz como de uso preferente en pacientes infectados por VIH-1 con TB y considerar los regímenes de TAR basados en nevirapina como alternativos. En esta situación no se considera necesario incrementar la dosis de efavirenz a 800 mg al día.

Rifampicina tiene un efecto inductor sobre la enzima responsable de la degradación de rilpivirina y etravirina lo que provoca una reducción significativa del AUC de ambos fármacos. Por este motivo no se recomienda uso de estos junto a rifampicina<sup>81,82</sup>.

Rifampicina tiene un efecto inductor sobre la enzima responsable de la degradación de raltegravir, la UDP-glucuronosiltransferasa reduciendo el AUC de raltegravir en un 40%<sup>67,68</sup>. En un estudio realizado en voluntarios sanos se comprobó que aumentando la dosis de raltegravir a 800 mg BID se podía compensar el efecto de la rifampicina proporcionando un pequeño incremento del AUC de raltegravir (27%) en comparación con la dosis de 400 mg BID sin rifampicina<sup>83</sup>.

Sin embargo los ensayos clínicos en fase II de búsqueda de dosis de raltegravir demostraron una potencia antiviral similar en el rango de dosis de 100-600 mg bid<sup>84</sup>. Ello sugiere que una exposición moderadamente menor a la conseguida por la dosis estándar autorizada de raltegravir (400 mg bid.) podría conseguir una eficacia antiviral adecuada. Por este motivo no se considera clínicamente relevante la interacción entre raltegravir y otros fármacos antirretrovirales como efavirenz<sup>85</sup>, etravirina<sup>86</sup> o tipranavir<sup>87</sup> que provocan una disminución en las concentraciones plasmáticas de raltegravir (36%, 34%, y 24%, respectivamente), y no se recomienda el ajuste de la dosis de raltegravir<sup>67,68,69</sup>.

En un ensayo clínico en fase II se incluyeron 155 pacientes infectados por el VIH sin TAR previo diagnosticados de TB y tratados con un régimen que incluyó HRPE durante 2 meses seguido de HR durante 4 meses más. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tenofovir/emtricitabina junto a efavirenz (600 mg/día), raltegravir (400 mg bid) ó raltegravir (800 mg bid). A las 24 semanas de inicio del TAR 67, 78 y 76% de los pacientes alcanzaron RNA-VHC indetectable respectivamente en cada una de las ramas del estudio. El uso de raltegravir (400 mg bid o 800 mg bid) resultó seguro. Se detectaron mayor número de mutaciones de resistencias a inhibidores de integrasa y a ITIAN en el brazo de 400 mg bid de raltegravir (comparables a las detectadas en el brazo de EFV) que en el de 800 mg bid de raltegravir. Los resultados preliminares de este estudio sugieren que Raltegravir puede ser una alternativa a EFV en pacientes VIH con TB. Sin embargo los resultados preliminares de este ensayo clínico no han permitido definir la dosis óptima de raltegravir en pacientes tratados con rifampicina. Los resultados del seguimiento a 48 semanas y del sub-estudio farmacocinético de este ensayo clínico permitirán aclararlo<sup>88</sup>. Hasta ese momento el uso de raltegravir en pacientes con TB tratados con rifampicina debe considerarse alternativo. En estos casos, las agencias reguladoras (FDA y EMEA) recomiendan aumentar la dosis de raltegravir a 800 mg BID<sup>89,90</sup>.

No se recomienda el uso conjunto de rifampicina con elvitegravir/cobicistat por la existencia de una interacción farmacocinética significativa<sup>91</sup>. Sin embargo los resultados de un ensayo clínico en Fase 1 llevado a cabo en voluntarios sanos seronegativos al VIH, diseñado para evaluar el efecto de rifampicina en el metabolismo de dolutegravir sugieren que dolutegravir a dosis de 50 mg cada 12 horas puede ser coadministrada con rifampicina<sup>92</sup>.

Maraviroc es un inhibidor del correceptor CCR5 que inhibe la entrada del VIH en la célula<sup>67,68,69</sup>. Rifampicina induce el metabolismo de maraviroc, por lo que para su uso conjunto se recomienda incrementar la dosis de maraviroc a 600 mg/12 horas<sup>67,68,69,70,93</sup>. La limitada experiencia de maraviroc en pacientes con TB, junto con la necesidad de determinar el tropismo viral para su uso y el elevado coste de la dosis necesaria (600 mg/12h) son factores que limitan su uso. Por este motivo solo se recomienda el uso de maraviroc en situaciones especiales, en casos en los que no pueda ser usada ninguna de las opciones preferentes o alternativas.

El uso combinado de IP/r con rifampicina plantea serios problemas de toxicidad<sup>94,95,96</sup> por lo que el uso concomitante de ambos se encuentra contraindicado<sup>67,68</sup>.

El uso de rifabutina en lugar de rifampicina para permitir el uso de IP/r es una posible estrategia no exenta de problemas. En primer lugar la propia rifabutina requiere ajuste de dosis. La dosis óptima de rifabutina cuando se usa junto a IP/r no ha sido claramente establecido, siendo la dosis más habitual de 150 mg cada dos días para la mayoría de los fármacos<sup>67,68</sup>. Se han descrito fracasos de tratamiento antituberculoso con aparición de resistencias en pacientes con inmunodepresión avanzada tratados con IP/r y rifabutina a dosis de 150 mg/48 horas o tres veces por semana<sup>23,24</sup>. Ello plantea serias dudas sobre la eficacia de la combinación. La determinación de niveles de rifabutina que podría ayudar a realizar el ajuste de dosis no está disponible en la mayoría de hospitales. También hay que tener en cuenta que los niveles de rifabutina son muy “sensibles” a la omisión de una/s dosis de IP por el paciente. Por último, el uso de rifabutina incrementa la complejidad del tratamiento antituberculoso al impedir el uso de formulaciones galénicas de combinaciones de fármacos antituberculosos. Por todos estos motivos se recomienda evitar el uso simultáneo de rifabutina e IP/r y, si es posible, valorar otras alternativas terapéuticas<sup>67</sup>.

### **Recomendaciones:**

1.- En pacientes con infección por el VIH con tuberculosis en tratamiento estándar se recomienda como régimen de TAR de uso preferente la combinación de tenofovir/emtricitabina (dosis habituales) ó abacavir/lamivudina (dosis habituales) mas efavirenz a dosis de 600 mg/día. (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

2.- Se recomiendan como regímenes alternativos por orden de preferencia (1) tenofovir/emtricitabina ó abacavir/lamivudina mas nevirapina (dosis habituales) (*Recomendación fuerte, moderado calidad de evidencia*) ó tenofovir/emtricitabina ó abacavir/lamivudina + raltegravir (800 mg cada 12 horas). (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- Se recomienda que otros regímenes de TAR como tenofovir /emtricitabina o abacavir/lamivudina + maraviroc (a dosis de 600 mg cada 12 horas) solo sean usados en situaciones especiales en las que no sea posible utilizar ninguno de los regímenes anteriores. (*Recomendación fuerte, muy baja calidad de evidencia*).

#### 4. Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) en pacientes con infección por el VIH con TB y TAR.

El tratamiento simultáneo de la TB y la infección por VIH está asociado con un aumento del riesgo de SRI<sup>97</sup>. El SRI supone una de los obstáculos más importantes para iniciar TAR en pacientes con infección por el VIH con TB. El SRI es el resultado de la restauración de la capacidad del sistema inmunitario para poner en marcha mecanismos inflamatorios después de iniciar el TAR o el tratamiento antituberculoso<sup>98</sup> y se manifiesta comúnmente en dos escenarios: SRI desenmascarador en el cual se identifica TB poco después de iniciado el TAR, y SRI paradójico en el que se produce un deterioro clínico paradójico de los pacientes con TB a pesar de recibir un tratamiento adecuado<sup>98,99</sup>. El conocimiento de su incidencia real es dificultoso ya que depende tanto de la definición de SRI como del grado de monitorización de los pacientes. De este modo su incidencia varía ampliamente (de 8 a 40%) entre distintos estudios<sup>99,100</sup>. Se han identificado diversos factores predictivos de SRI en pacientes con TB como recuento de linfocitos CD4 < 50 células/ $\mu$ L, aumento del recuento de linfocitos CD4+ tras el inicio del TAR, alta carga viral basal del VIH, gravedad de la TB e inicio precoz del TAR<sup>101,102,103</sup>. La mayor parte de los casos de SRI ocurren dentro de los 3 primeros meses del inicio del tratamiento antituberculoso<sup>102,103</sup>.

En un subestudio del ensayo clínico SAPIT cuyo objetivo era evaluar la incidencia, gravedad y evolución del síndrome de reconstitución inmune (SRI) en relación al momento de inicio del TAR<sup>104</sup>, la incidencia de SRI fue de 19,5 (n=43), 7,5 (n=18), y 8,1 (n= 19) casos por 100 personas-año en los grupos 1 (TAR integrado precoz), grupo 2 (TAR integrado tardío) y grupo 3 (TAR tras finalizar tratamiento de la TB) respectivamente. Entre pacientes con cifras de linfocitos CD4 basales menores a 50 células/ $\mu$ L la incidencia de SRI fue respectivamente de 45,5, 9,7, y 19,7 casos por 100 personas-año. La incidencia fue mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 (RR, 2,6 [IC95%, 1,5 – 4,8]; p<0,001) y que en el grupo 3 (RR, 2,4 [IC95%, 1,4 - 4,4]; p<0,01). Del mismo modo se produjeron mas casos de SRI grave en el grupo 1 que en los otros dos grupos (35% vs. 19%; p=0,179), con mayor frecuencia de hospitalización (42% vs. 14%; p=0,007) y mayor tiempo hasta la resolución de los síntomas (70,5 vs. 29,0 días; p<0,001). Los resultados de este estudio sugieren que retrasar el inicio del TAR desde las 2 a las 8 semanas reduce la incidencia de SRI. Sin embargo la posible ventaja de retrasar el TAR que supone disminuir la incidencia y gravedad del SRI debe ser balanceada con el potencial beneficio que sobre la progresión de la enfermedad y mortalidad supone el inicio precoz del TAR.

En un estudio prospectivo que incluyo a 34 pacientes con meningitis TB que iniciaron TAR a las dos semanas de iniciado el tratamiento de la TB y que recibieron prednisona como tratamiento adyuvante, el 47% (16/34) de los pacientes desarrollaron. En el momento del diagnóstico los pacientes con SRI presentaron mayor recuento de PMN en LCR (mediana, 50 versus 3 cels/mL, p=0.02) y mayor frecuencia de aislamiento de *M. Tuberculosis* en los cultivos de LCR, que los pacientes que no desarrollaron SRI<sup>105</sup>.

En pacientes con síntomas de SRI leves o moderados pueden ser tratados sintomáticamente con anti-inflamatorios no esteroideos. En los pacientes con SRI moderado-grave, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo demostró que el uso de corticosteroides produce menos ingresos y procedimientos invasivos por SRI y no tuvo efectos adversos<sup>41</sup>.

En pacientes que no mejoran tras la instauración de tratamiento con corticosteroides no existen evidencias que permitan recomendar el uso de otros fármacos. En esta situación pequeñas series de casos han sugerido que el uso de talidomida podría ser útil<sup>106</sup>.

### **Recomendaciones:**

1.- En presencia de SRI no debe discontinuarse ni el tratamiento antituberculoso ni el TAR. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

2.- Formas leves o moderadas de SRI deben manejarse con antiinflamatorios no esteroideos. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- El tratamiento con corticosteroides de SRI con manifestaciones moderadas-graves mejora los síntomas sin provocar efectos adversos añadidos (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

## **5. Tratamiento de la TB resistente a fármacos antituberculosos**

### **5.1. Concepto.**

La TB resistente a fármacos anti-tuberculosos (FAT) supone un problema mundial de primera magnitud que supone una dificultad para el control de la enfermedad y entraña un aumento de su morbimortalidad<sup>107</sup>. La presencia de resistencia a una única droga se denomina monorresistencia y la resistencia a más de una droga que no incluya la combinación de H y R se le llama polirresistencia. El término multirresistencia (MDR) se reserva para designar la presencia de resistencia al menos a H y R<sup>108,109</sup> y el de resistencia extendida (XDR) para definir a la resistencia a H, R, fluorquinolonas y al menos a una de los siguientes fármacos de uso parenteral: amikacina, kanamicina o capreomicina<sup>110</sup>.

### **5.2. Principios básicos del tratamiento de la TB resistente**

No existen evidencias procedentes de ensayos clínicos aleatorizados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre la mejor pauta de tratamiento en pacientes con MDR-TB y XDR-TB. Tampoco existe el nivel de evidencia necesario para definir la duración óptima del tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB. Las recomendaciones realizadas por el panel en este punto se realizan asumiendo estas limitaciones<sup>107,108,109,110,111</sup>.

1.- El cambio de tratamiento en un paciente con TB resistente debe estar siempre guiado por los resultados del estudio basal de sensibilidad a FAT.

Además hay que considerar siempre la posibilidad de que el paciente haya podido realizar monoterapia o biterapia encubiertas durante el tratamiento inicial y que ello haya podido originar el desarrollo de resistencia a alguno de los FAT inicialmente sensibles que el paciente hubiera recibido.

2.- Añadir un nuevo FAT a un régimen de tratamiento que ha fracasado puede originar la realización de monoterapia encubierta y el desarrollo de resistencias a los nuevos FAT utilizados, comprometiendo el éxito de futuras terapias. En este sentido tampoco es recomendable reducir el número de FAT del régimen de tratamiento antes de disponer del estudio basal de sensibilidad, especialmente en pacientes sin respuesta al tratamiento.

3.- El tratamiento apropiado para MDR-TB y XDR-TB requiere la utilización de al menos 4 fármacos activos no utilizados previamente, incluyendo siempre que sea posible un fármaco de uso parenteral.

4.- Es fundamental que el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos esté dirigido o supervisado por un experto.

5.- Diagnóstico precoz de resistencia.

### **5.3. Tratamiento de la MDR-TB:**

Aunque como hemos comentado anteriormente no existen el nivel de evidencia necesario para establecer recomendaciones firmes respecto a la duración óptima del tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB, consideramos que el tiempo mínimo de tratamiento debe ser de 12-18 meses tras la esterilización de los cultivos, debiéndose mantener el agente inyectable, si es posible, hasta 6 meses después de la negativización de los mismos y continuar con un mínimo de 3 fármacos orales activos hasta el final del tratamiento<sup>111</sup>.

Aunque las posibles combinaciones de resistencias a FAT son múltiples, de forma práctica distinguiremos 2 escenarios en función del número de FAT utilizados en el régimen inicial<sup>111</sup>:

a.- Pacientes tratados inicialmente con un régimen que incluía 3 FAT (HR y Z ó E). En esta situación hay que considerar que el paciente ha realizado monoterapia con Z o E y que muy probablemente haya desarrollado resistencia a dicho fármaco. En esta situación se debe suspender todo el régimen que ha fracasado y sustituirlo por una combinación de 4 FAT activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad (Tabla 3).

1. Incluir si es posible por el perfil de resistencia basal el FAT de primera línea no utilizado previamente (E ó Z).
2. Incluir una fluorquinolona (preferiblemente M).
3. Incluir un FAT de administración parenteral (Estreptomicina, Kanamicina, capreomicina o amikacina)
4. Incluir FAT de segunda línea (cicloserina, PAS y etionamida) hasta completar 4 fármacos activos.

5. Si con los 4 pasos anteriores no se consiguen seleccionar el número de FAT activos deseados incluir fármacos de tercera línea hasta conseguirlo (linezolid, clofamycin, amoxicilina clavulánico, claritromicina, imipenem).

b.- Pacientes tratados inicialmente con un régimen que incluía 4 FAT (HRZE). En esta situación hay que considerar que el paciente ha realizado biterapia con ZE y que la población bacilar necesaria para desarrollar mutantes resistentes frente a estos fármacos es de  $10^8$ , lo que puede haber provocado el desarrollo de resistencia a ambos fármacos, especialmente si el tiempo de tratamiento ha sido prolongado y el paciente presentaba TB cavitada. En esta situación se debe suspender HR, y construir un nuevo régimen con al menos 4 fármacos activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad. 1.- Incluir si es posible por el perfil de resistencia basal ZE, pese a la comentada posibilidad de resistencia secundaria. Seguir los pasos 2, 3, 4 y 5 del supuesto anterior.

#### **5.4. Tratamiento de la TB-XDR**

La selección del nuevo régimen debe ser constituida por una combinación de al menos 4 FAT activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad<sup>111</sup>: 1.- Incluir si es posible por el perfil de resistencia basal el E ó Z. 2.- Incluir si el perfil de resistencia lo permite un FAT de administración parenteral (Estreptomycin, Kanamicina, capreomicina o amikacina). 3.- Incluir FAT de segunda línea (cicloserina, PAS y etionamida). 4.- Incluir FAT de tercera línea (linezolid, clofamycin, amoxicilina clavulánico, claritromicina, imipenem) hasta alcanzar al menos 4 FAT activos (tabla 4). En el futuro el tratamiento de pacientes con MDR y XDR-TB puede cambiar sustancialmente merced al desarrollo de nuevos FAT. Entre ellos Bedaquilina (previamente TMC-207, Janssen), el primer fármaco de la familia de diarylquinolina, que ha demostrado potente actividad frente a MDR-TB en ensayos clínicos controlado con placebo<sup>112,113</sup>; PA-824 (TB Alliance) y Delamanid (previamente OPC-67683, Otsuka), nitroimidazoles activos frente a cepas de MDR-TB<sup>114</sup> y Sutezolid (previamente PNU-100480, Pfizer) nueva oxazolidinona activa frente a MDR-TB<sup>115,116</sup>.



## 6. Tablas

**Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según el sistema GRADE<sup>7-12</sup>**

| <b>Fuerza de recomendación y calidad de evidencia</b>                         | <b>Claridad de balance entre efectos deseables e indeseables</b>        | <b>Calidad Metodológica de Apoyo a la Evidencia (ejemplos)</b>   | <b>Implicaciones</b>  |
|---|---|--|---|
| Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia                               | Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa | Evidencia consistente, procedente de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.  | La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en la estimación del efecto  |
| Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia                           | Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa | Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos. | La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Nuevas investigaciones (si se realizan) podrían modificar de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y podrían cambiar la estimación. |
| Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia                               | Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa | Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.  | La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que cambien la estimación.  |
| Recomendación fuerte, Muy baja calidad de evidencia (aplicable muy raramente) | Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa | Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta  | La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad; cualquier estimación del efecto sobre, al menos, un evento crítico es incierta.   |
| Recomendación débil, alta calidad de evidencia                                | Los efectos deseables son similares a los indeseables                   | Evidencia consistente, procedente de ECAs bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.   | La mejor actitud puede variar dependiendo de las circunstancias del paciente o los valores sociales. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en el efecto estimado.  |
| Recomendación débil, moderada calidad de evidencia                            | Los efectos deseables son similares a los indeseables                   | Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia   | Es probable que abordajes alternativos puedan ser mejores para determinados pacientes en algunas circunstancias. Es probable que nuevas investigaciones   |

excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.

(si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y que cambien la estimación.

Recomendación débil,  
baja calidad de evidencia

Incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden estar equilibrados.

Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.

Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que cambien la estimación.

Recomendación débil,  
Muy baja calidad de evidencia

Mayor incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden o no estar equilibrados

Evidencia para al menos un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta

Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Cualquier estimación del efecto, al menos para un evento crítico, es muy incierta.

**Tabla 2. Definiciones de respuesta al tratamiento<sup>25</sup>**

| <b>Situación</b>     | <b>Definición</b>  |
|----------------------|--|
| Curación             | Paciente con esputo o cultivo positivo al inicio del tratamiento que es negativo en el último mes de tratamiento y en al menos otra ocasión previa..   |
| Tratamiento completo | Paciente que completó el tratamiento con buen respuesta clínica pero que no se dispone de resultados de esputo o cultivo en el último mes y en otra ocasión previa.                                |
| Fallo de Tratamiento | Paciente que presenta esputo o cultivo positivo tras 5 o más meses de tratamiento. Incluye también a pacientes en los que se aísla una cepa multirresistente en cualquier momento del tratamiento. |
| Fallecido            | Paciente que muere, por cualquier causa, durante el tratamiento.   |
| Abandono             | Paciente cuyo tratamiento se ha interrumpido durante 2 o más meses consecutivos sin indicación médica.   |
| Transferido          | Paciente que continúa seguimiento en otro centro y del que no se dispone de información de la respuesta al tratamiento.  |
| Tratamiento exitoso  | Incluye tanto los pacientes curados como a los que han recibido tratamiento completo.  |

**Tabla 3.- Selección de fármacos para el tratamiento de MDR-TB**

| 1            | 2             | 3            | 4           | 5                           |
|--------------|---------------|--------------|-------------|-----------------------------|
| Pirazinamida | Moxifloxacina | Amicacina    | Cicloserina | Clofamicina                 |
| Etambutol    | Levofloxacina | Estreptomina | PAS         | Claritromicina              |
|              |               | Kanamicina   | Etionamida  | Amoxicilina-<br>Clavulanico |
|              |               | Capreomicina |             | Linezolid                   |
|              |               |              |             | Imipenem                    |

**Tabla 4.- Selección de fármacos para el tratamiento de la XDR-TB**

| 1            | 2            | 3           | 4                           |
|--------------|--------------|-------------|-----------------------------|
| Pirazinamida | Amicacina    | Cicloserina | Clofamicina                 |
| Etambutol    | Estreptomina | PAS         | Claritromicina              |
|              | Kanamicina   | Etionamida  | Amoxicilina-<br>Clavulanico |
|              | Capreomicina |             | Linezolid                   |
|              |              |             | Imipenem                    |

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html). (Acceso el 21 de Octubre de 2012).
- 2 Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993- abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996; 106:1-6.
- 3 Sizaire V, Monge S, Viciano P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive subjects in Spain: Presentation, clinical practice and treatment outcomes. XIX International AIDS Conference, July 22-27, 2012. Washington DC, USA. Abstract WEPE040.
- 4 Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1393-400.
- 5 González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:297.e1-e20.
- 6 Panel de expertos de GESIDA, Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:356-79.
- 7 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
- 8 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924-6.
- 9 Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al., Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337:744.
- 10 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336:1170-3.
- 11 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-10.
- 12 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-8.
- 13 American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-77.
- 14 Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
- 15 Jiménez M, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:22-25.

---

16 Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L, et al. Resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en la Comunidad de Castilla y León (España), 2001-2005: tercer estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:706-9.

17 Soler Rangel L, García Viejo MA, Jaras Hernández MJ, et al. Análisis de la población atendida en una unidad de tuberculosis en Madrid. Evolución e impacto de la inmigración desde 1997 a 2006. *Rev Clin Esp*. 2009;209:467-77.

18 Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:654-659.

19 Sanz Barbero B, Blasco Hernández T. Situación actual de las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la población inmigrante de la Comunidad de Madrid. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:324-33.

20 Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Royo M, et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. *Med Clin (Barc)*. 2006 27;126:761-4.

21 Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis: a single-blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 210–218.

22 Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 779–783.

23 Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1305-11.

24 Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1471-4.

25 World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. World Health Organization Web site. [http://www.who.int/tb/publications/tb\\_treatmentguidelines/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html). 2010. (Acceso el 21 de Octubre de 2012).

26 Khan FA, Minion J, Al-Motairi A, et al. An Updated Systematic Review and Metaanalysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:1154–63.

27 Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 743–751.

28 Centers for Disease Control and Prevention. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR* 2002; 51: 214–215.

29 El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1148–1158.

30 Nettles RE, Mazo D, Alwood K et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and

---

rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 731–736.

31 Burman W, Benator D, Vernon A et al. for the Tuberculosis Trials Consortium. Acquired rifamycin resistance with twice weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 350–356.

32 Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid: Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999; 353: 1843–1847.

33 Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, et al. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis The Study C Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2012;305:1415-1423.

34 Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A et al. Immuno-adjunctive prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:856–865.

35 Elliott AM, Luzzo H, Quigley MA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis* 2004; 190: 869–878.

36 Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001876.

37 Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD002244.

38 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351: 1741–1751.

39 Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000;84:183-8.

40 Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17:233-8.

41 Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381-2390.

42 Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/VIH coinfection 2011. *HIV Med* 2011; 12:517-524.

43 Pulido F, Peña JM, Rubio R, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 1997;157:227-32.

44 Nahid P, Gonzales LC, Rudoy I et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1199–1206.

45 Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332:779–84.

46 Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1034–1038.



- 
- 47 Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R et al. Relapse rates after shortcourse (6-month) treatment of tuberculosis in HIV infected and uninfected persons. *AIDS* 1999; 13: 1899–1904.
- 48 Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A et al. Two-year follow up of persons with HIV-1- and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995; 9: 1185–1191.
- 49 Català L, Orcau A, García de Olalla P, et al. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:263-9.
- 50 Golub JE, Durovni B, King BS, et al. Recurrent tuberculosis in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2008; 22:2527–33.
- 51 Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health and Mental Hygiene. Clinical Policies and Protocols. 4th Edition March 2008. Disponible en: <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/tb-protocol.pdf> (Acceso el 21 de Octubre de 2012).
- 52 Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tub Lung Dis*. 2001;5(11):1028-35.
- 53 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:935-52.
- 54 Ungo JR, Jones D, Ashkin D et al. Antituberculosis drug induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871–1876.
- 55 Kenyon C, Wearne N, Burton R, Meintjes G. The risks of concurrent treatment with tenofovir and aminoglycosides in patients with HIV-associated tuberculosis. *South Afr J HIV Med*. 2011;12:43-45.
- 56 Helen McIlleron, Neil Martinson, Paolo Denti, et al. Efavirenz (EFV) Concentrations in Pregnant Women Taking EFV-Based Antiretroviral Therapy (ART) with and without Rifampin-Containing Tuberculosis (TB) Treatment. 19th International Conference on AIDS, abstract MOAB0303, Washington, DC, July 2012.
- 57 Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:465–473.
- 58 Marco A, Caylà JA, Serra M, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J*. 1998;12:967-71.
- 59 Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190:1670-6.
- 60 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.
- 61 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-501.
- 62 Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al; CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-81.

---

63 Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-91.

64 Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4:e5575.

65 Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-1383.

66 World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (2010 revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/> (Acceso el 21 de Octubre de 2012).

67 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:e1-89.

68 Department of Human Health Service Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: March 27, 2012. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (Acceso el 21 de Octubre de 2012).

69 Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308:387-402.

70 Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS*. 2003; 17:637-8.

71 López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinetic*. 2002; 41:681-90.

72 Ribera E, Pou L, López RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28: 450-3.

73 López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:1017-23.

74 Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1299-1302.

75 Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther*. 2008; 13:529-36.

76 Moses M, Zachariah R, Tayler-Smith K, et al. Outcomes and safety of concomitant nevirapine and rifampicin treatment under programme conditions in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:197-202.

---

77 Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006;20:131-132.

78 Shipton LK, Wester CW, Stock S, et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:360-366.

79 Lalloo UG. Efavirenz and nevirapine interactions with rifampin: resolving the dilemmas? *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1760-2.

80 Manosuthi M, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1752-9.

81 Sharma M, Saravolatz LD. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Oct 29. [Epub ahead of print]

82 Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:25-39.

83 Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 57:2852-6.

84 Markowitz M, Morales-Ramírez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:509-15.

85 Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Minimal effects of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:4338-43.

86 Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:4228-32.

87 Hanley WD, Wenning LA, Moreau A, et al. Effect of tipranavir-ritonavir on pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:2752-5.

88 De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. A randomised trial to estimate efficacy and safety of 2 doses of raltegravir and efavirenz for treatment of HIV-TB co-infected patients: ANRS 12 180 REFLATE TB trial. 19th International Conference on AIDS, abstract THLB01, Washington, DC, July 2012.

89 FDA. Isentress; Prescribing Information. Version July 8, 2009.

90 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Isentress: Ficha técnica. Marzo 2010.

91 Elvitegravir/cobicistat (Stribild) [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; August 2012.

---

92 Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print].

93 The European Medicines Agency (EMA). Celsentri: EPAR – Product Information. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000811/WC500022190.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf) (Acceso el 21 de Octubre de 2012).

94 Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50:290-3.

95 Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*. 2008; 22:931-5.

96 Drug-induced hepatitis with saquinavir/ritonavir + rifampin. *AIDS Clin Care*. 2005; 17:32.

97 Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest*. 1998; 114: 933-6.

98 French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:101-7.

99 Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al; International Network for the Study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:516-23.

100 Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:103-108.

101 Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome After Antiretroviral Therapy Initiation in Patients With Tuberculosis: Findings From the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:313-324.

102 Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect*;53:357-363.

103 Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-341.

104 Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome After Antiretroviral Therapy Initiation in Patients With Tuberculosis: Findings From the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:313-324.

105 Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*; Advance Access published October 24, 2012.

106 Brunel, AS, Reynes J, Tuailon E, Rubbo PA, Lortholary O, Montes B et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS* 2012; 26:2110.

- 
- 107 Rivero A, Márquez M, Santos J, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. *Clin Infect Dis*. 2001;32:159-61.
- 108 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229-35.
- 109 Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
- 110 Revised definition of extensively drug resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1176.
- 111 Perez-Camacho I, Rivero-Juarez A, Kindelan JM, Rivero A. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 1):41-46.
- 112 Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:2397-405.
- 113 McNeeley CF, TMC207 Team, Diacon AH, et al. TMC-207 versus placebo plus OBT for the treatment of MDR-TB: a prospective clinical trial. Proceedings of the 41st World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; November 2010; Berlin, Germany.
- 114 Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000;405:962–966.
- 115 Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(2):567–574.
- 116 Kumar V, Liu J, Wallis RS, et al. Population PK-PD modeling of phase 1 data of PNU-100480 to guide doses for phase 2a study. Proceedings of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of TB Drugs; September 2010; Boston, Mass, USA.