



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Cambio de esquema de tratamiento antirretroviral
debido a inicio de tratamiento por coinfección con
tuberculosis

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGIA

PRESENTA

DR. ADOLFO RICARDO VALDIVIA CAYOJA

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN JOSE CALVA MERCADO



CIUDAD DE MEXICO

JULIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México D.F.

DR. SERGIO RONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. GUILLERMO MIGUEL RUIZ-PALACIOS Y SANTOS
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO
Investigador en Ciencias Médicas
Responsable del programa CO-ILSAR

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por brindarme la oportunidad de realizar mi formación en un lugar de excelencia.

A mis profesores por las enseñanzas recogidas durante estos dos años.

Muy especialmente al Dr. Juan José Calva por el apoyo en este proyecto de investigación.

CAMBIO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEBIDO A INICIO DE TRATAMIENTO POR COINFECCION CON TUBERCULOSIS

ANTECEDENTES

La tuberculosis y el VIH son causas importantes de mortalidad y morbilidad alrededor del mundo y juntas son responsable de la muerte de millones de personas cada año. En 2012 la OMS estimó que hay 8.6 millones de nuevos casos de TB en el mundo, incluyendo 1.1 millones de casos de TB/VIH co-infección. De los 2,8 millones de nuevos casos de TB que fueron investigados en 2012, el 20% fueron VIH positivos. Alrededor del mundo 35,3 millones de personas viven con VIH y el número creciente se debe al aumento de las personas con tratamiento antirretroviral.

La TB se mantiene como la causa principal de muerte entre las personas viviendo con VIH, desde 2004 las muertes debido a TB entre las personas con VIH ha disminuido un 36% alrededor del mundo pero todavía se mantiene en un número aproximado de 320 000.

La TB es una condición médica curable en todos los afectados, el objetivo del tratamiento de TB es curar a los pacientes, restaurar la calidad de vida y productividad además de prevenir recaídas, secuelas físicas y muerte.

Además el tratamiento eficiente de la TB reduce el riesgo de transmisión de Mycobacterium tuberculosis a otros y previene la emergencia de cepas resistentes. La OMS sugiere que cualquier paciente de reciente diagnóstico sea tratado con el esquema estándar que consiste en una fase inicial intensiva de 2 meses con 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) seguido a continuación de un periodo de al menos 4 meses con 2 fármacos (rifampicina e isoniazida). El uso de dosis fija combinada de antituberculosos es fuertemente recomendado, con el propósito de simplificar la prescripción y la adherencia de los pacientes.

La terapia antirretroviral es altamente efectiva en reducir la progresión de la infección por VIH, previniendo el desarrollo de SIDA y muerte, así como reduciendo la transmisión del virus. Según el USDHHS los esquemas de elección para pacientes vírgenes a tratamiento incluyen: efavirenz/tenofovir/emtricitabina, atazanavir potenciado con ritonavir/tenofovir/emtricitabina, darunavir potenciado con ritonavir/ tenofovir/emtricitabina y raltegravir/ tenofovir/emtricitabina, la selección del esquema debe ser individualizada en base a la eficacia virológica, toxicidad, cantidad de pastillas, frecuencia de dosis, interacciones medicamentosas, test de resistencias y comorbilidades. La OMS recomienda un enfoque de salud pública para el TARV con énfasis en países y condiciones con limitación en recursos humanos donde la mayoría de los pacientes que necesitan TARV viven. En guías recientes los esquemas de una pastilla diaria compuesto por ITRAN no timidínicos (TDF/FTC) y un ITRNN (usualmente efavirenz) como el esquema preferido en adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años. Para

niños menores de 3 años un esquema basado en inhibidor de proteasa IP es preferido.

La más importante consecuencia clínica de la interacción entre VIH y la tuberculosis es el hecho de que el VIH incrementa el riesgo de progresión de infección primaria a enfermedad por *M. tuberculosis*, entonces no es sorprendente que el uso de TARV disminuya la incidencia de TB. Además la infección por VIH empeora el pronóstico de la TB. Idealmente el tratamiento de la TB en los pacientes coinfectados debe alcanzar una tasa de éxito similar a los pacientes no infectados por VIH, previendo que el tratamiento se inicie tempranamente y que a la vez se inicie el tratamiento ARV. Estudios aleatorizados muestran que el hecho de añadir ARV al tratamiento de la TB mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad, independientemente del nivel de CD4.

Los beneficios del TARV se extienden a los pacientes con TB multidrogorresistente e infección por VIH, aunque el número de pacientes con VIH y TB en TARV ha ido aumentando hasta 0.3 millones en 2012, la meta de 100% de los pacientes recibiendo tratamiento concomitante es todavía fuera de alcance, de los pacientes con TB notificados en 2012 solamente el 57% se encuentra globalmente en TARV. Esto atestigua el reto que es combinar el tratamiento para TB y VIH.

Entre las interacciones descritas están entre la Rifampicina que es el fármaco base del tratamiento antituberculoso, se han descrito interacciones con los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos donde se evidencia

Con los inhibidores de la proteasa es donde esta descrita las interacciones más importantes de la rifampicina, se ha demostrado que este medicamento puede disminuir la dosis de LPV hasta en el 92%, así como disminuir las concentraciones plasmáticas de ATV de 707 a 18 ng/mL. Una estrategia es aumentar la dosis de Ritonavir en estos esquemas aunque se ha evidenciado que esta estrategia puede llevar a desarrollo de hepatotoxicidad, y toxicidad gastrointestinal.

Con los inhibidores de la integrasa al ser estos metabolizados por la UGT1A1 el cual también es sustrato de inducción por parte de la Rifampicina se ha demostrado reducciones de la concentración del Raltegravir, una opción para no tener este problema es aumentar la dosis de RAL a 800 mg cada 12 hrs, en un estudio llamado ANRS 12 180 Replate TB, donde se comparó el RAL a doble dosis contra RAL a dosis usual y contra EFV a dosis estándar en pacientes vírgenes a tratamiento, hubo supresión virológica similar en ambos grupos a las 24 semanas con un perfil de eventos similar, se concluye que el RAL puede ser una opción a EFV en este tipo de pacientes, al tener niveles superiores de control virológico con RAL a cualquier dosis a las 24 semanas con una meta por debajo de 50 copias, esto debido a que los inhibidores de integrasa tienen un efecto más

rápido en lo que respecta a la disminución de la CV, sin embargo cuando se tomó un nivel de 400 copias la proporción de pacientes que llegó a esto fue similar en los tres grupos.

Dentro de las interacciones más importantes se encuentran las que se producen al combinar rifamicinas con inhibidores de la proteasa (IP), considerando que este grupo de fármacos son una piedra angular en el TARV debido a su potencia y alta barrera genética, la confección en pacientes con dicho tratamiento lleva a menudo a cambiar el esquema antirretroviral a otro basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos o inhibidores de la integrasa.

El hecho de que estos pacientes sean cambiados de un medicamento de alta barrera genética a otros que no gozan de esta ventaja puede conllevar la presencia de elevaciones de la carga viral o falla virológica, asimismo el perfil diferente de toxicidad puede producir reacciones adversas en los pacientes a los cuales se realiza dicho cambio.

JUSTIFICACIÓN

Dentro de los pacientes con tratamiento antirretroviral está bien descrito el hecho de que las interacciones medicamentosas llevan a riesgo de falla virológica por niveles sub-óptimos de dichos fármacos, por ende y dependiendo del grado de interacciones se recomienda el cambio del esquema para evitar dichos interacciones, algo que no se ha descrito de manera frecuente es los efectos que produce en los pacientes el cambio de esquema ARV de uno basado en IPs a otro que tenga como tercer fármaco un ARV de otro grupo farmacológico, con este estudio se buscará describir los datos de los pacientes a los que se realizara este cambio de esquema, lo cual tendrá impacto a futuro en las decisiones que se podrán tomar a la hora de tener en vista dicho cambio de ARV.

El hecho de elegir este tema se basa en la observación de una falta de recomendaciones basadas en evidencia tangible al respecto de este tópico, sobretodo en pacientes que ya son experimentados a tratamiento ARV, al momento de realizar el cambio en el esquema antirretroviral de los pacientes con la coinfección con tuberculosis, por lo que los datos obtenidos podrán ser el inicio de una línea de investigación con estudios más grandes y metodológicamente más complejos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue la evolución de los pacientes a los que se les realizó cambio del esquema ARV debido a coinfección con tuberculosis?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS.

- ¿Cuáles fueron los esquemas antirretrovirales a los que se cambiaron los pacientes que tuvieron coinfección VIH/tuberculosis?
- ¿Cuál fue la condición clínica de los pacientes a los que se realizó el cambio de esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la coinfección con tuberculosis?
- ¿Cuál fue el estatus virológico de los pacientes a los cuales se realizó el cambio de un esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la coinfección con tuberculosis?
- ¿Cuál fue el perfil de reacciones adversas de los pacientes a los cuales se realizó cambio de esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la coinfección con tuberculosis?
- ¿Cuál fue el porcentaje de pacientes que tuvieron que volver a hacer un cambio de esquema antirretroviral después de cambiar un esquema basado en IPs debido a coinfección por tuberculosis?
- ¿Cuál fue la evolución de la tuberculosis en los pacientes a los cuales se les tuvo que realizar un cambio de esquema ARV debido a la coinfección?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución de los pacientes que se les realizó cambio de esquema antirretroviral debido a coinfección con tuberculosis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los esquemas antirretrovirales a los que se cambiaron los pacientes que tuvieron coinfección VIH/tuberculosis.
- Definir la condición clínica de los pacientes a los que se realizó el cambio de esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la coinfección con tuberculosis.
- Detallar el estatus virológico de los pacientes a los cuales se realizó el cambio de un esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la coinfección con tuberculosis.
- Determinar cuál el perfil de reacciones adversas de los pacientes a los cuales se realizó cambio de esquema basado en IPs a otro grupo de fármacos debido a la co-infección con tuberculosis.
- Determinar la proporción de pacientes que tuvieron que volver a hacer un cambio de esquema antirretroviral después de cambiar un esquema basado en IPs debido a coinfección por tuberculosis
- Establecer la evolución de la tuberculosis en los pacientes a los cuales se les tuvo que realizar un cambio de esquema ARV debido a la coinfección.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán”, utilizando una cohorte de pacientes que se evalúan en el CORESAR (Comité Nacional de Resistencia a Antirretrovirales) de la Secretaría de Salud, con pacientes provenientes de toda la república mexicana.

2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, mixto, contará con una parte retrospectiva de tipo cohorte donde se obtendrá una serie de variables a las cuales se tiene acceso en la base de datos CORESAR y una parte prospectiva que mediante la aplicación de un cuestionario electrónico/telefónico al médico tratante elucidara otro tipo de variables.

3.- DISEÑO DE LA MUESTRA

3.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Totalidad de pacientes de la cohorte de CORESAR que cumplan los criterios de inclusión

3.2 POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes que se solicita cambio de esquema ARV por coinfección VIH/Tuberculosis. .

4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes a los cuales se solicita evaluación del CORESAR por interacción de ARV con la Rifampicina.
- Con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extra-pulmonar.
- Con datos completos.

5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Datos incompletos.

6.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo por conveniencia, se opta por este debido a que al momento de realizar un análisis preliminar no se cuenta un número considerable de casos, en una primera aproximación se obtuvo un total de 52 casos que fueron recolectados desde la creación del CORESAR.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Esquema utilizado por el paciente.

Conjunto de fármacos antirretrovirales autorizado por el comité de resistencia CORESAR y/o prescrito por el médico tratante, el cual será el reemplazo de un esquema previo debido a interacción con Rifampicina.

Los posibles esquemas utilizados serán.

- Inhibidor de integrasa + 2 ITRAN
- 4 ITRAN
- ITRNN + 2 ITRAN
- IP hiper-reforzado + 2 ITRAN
- IP + Inhibidor de integrasa + 2 ITRAN

VARIABLES DEPENDIENTES

Estatus virológico

Carga viral a los seis meses de haber realizado el cambio de esquema ARV y evolución de esta en el tiempo hasta el momento en que se tomen los datos. Se propone la siguiente clasificación para la medición de esta variable:

- Respondedor: por lo menos 2 cargas virales seguidas menores a 200 copias.
- Respondedor con pérdida de seguimiento: 2 cargas virales seguidas menores de 200 copias pero sin cargas nuevas.
- No respondedor: nunca se alcanzó 2 cargas virales por debajo de 200 copias.
- Respondedor previo con viremia de bajo grado: tuvo 2 cargas virales por debajo de 200 copias, aunque la última se encuentra entre 200 y 1000 copias/mm³
- Respondedor previo con viremia de alto grado: tuvo 2 cargas virales por debajo de 200 copias, aunque la última se encuentra mayor a 1000 copias/mm³
- No respondedor con pérdida de seguimiento.

Estatus inmunológico

Cambio en el recuento de CD4 desde el inicio del tratamiento hasta seis meses después y seguimiento de este en el tiempo hasta el momento en que se tomen los datos.

Estatus clínico

Valoración por parte del médico tratante de la condición clínica del paciente expresado en escalas objetivas (Karnofsky, Peso), en caso de registrarse

fallecimiento del paciente se tomara la causa de esta, o si hubo hospitalizaciones en los pacientes y la causa de estas.

Seguridad

Presencia de eventos adversos después del cambio del esquema ARV, tanto por reporte del médico tratante: síntomas gastrointestinales, efectos neurológicos, dermatológicos, anemia, toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, así como por parámetros objetivo:

- Niveles de transaminasas (AST y ALT)
- Lípidos (Triglicéridos, LDL)

Mantenimiento del tratamiento.

Cambio de tratamiento ARV a los 6 meses o mantención del mismo, que puede ser por intolerancia o falla virológica o por terminación del esquema antituberculoso.

- Cambio antes de los 6 meses debido a intolerancia.
- Cambio después de los 6 meses debido a intolerancia
- Cambio antes de los 6 meses por falta de respuesta virológica
- Cambio después de los 6 meses por falta de respuesta virológica
- Cambio al finalizar el tratamiento ARV.

Adherencia a la medicación

Tanto a los ARV (algoritmo de ACTG) como antifímicos, tanto en lo retrospectivo como en los que estén actualmente con los medicamentos. Se tomara un escala objetiva, para lo cual se utilizara el cuestionario propuesto por ACTG.

Estatus de la tuberculosis.

Desenlace del evento de la tuberculosis, mediante parámetros clínicos y laboratoriales: recurrencia de la sintomatología, nueva positividad en baciloscopías o en cultivos.

Asimismo se evaluará el tipo de tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar), presencia de resistencia a los fármacos antituberculosos, la duración del tratamiento.

- Tiempo de los síntomas.
- Negativización a los dos meses de baciloscopias.
- Exacerbación de la sintomatología, evolución radiológica

Tratamiento sugerido por los médicos tratantes.

También se analizara como co-variable el tratamiento que es sugerido por los médicos tratantes y que es solicitado por el comité de resistencia previo a emitir el veredicto.

METODOS DE RECOLECCION DE DATOS

Para la realización de este estudio se utilizara dos métodos de recolección de datos. En primera instancia para la parte retrospectiva del estudio se elaborará una hoja de recolección para obtener de la base de datos CORESAR las variables del estudio, que a la vez está alimentada por los datos del SALVAR.

En lo que respecta a la parte prospectiva del estudio, se realizara una encuesta que será enviada a los médicos tratantes de los pacientes en cuestión por medio electrónico o por medio telefónico, que será previamente estructurada y autorizada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de las características que se recolectaran tanto en la parte retrospectiva como en la prospectiva, para describir las variables cuantitativas utilizaremos media y desviación estándar para aquellas que tengan distribución normal, se utilizará mediana y rango intercuartil cuando la distribución de los datos no sea normal. Las variables cualitativas serán reportadas como frecuencia. El análisis bivariado se realizará mediante la prueba de chi 2 calculando el riesgo relativo que tiene cada uno de los factores demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete que influyeron en el desenlace. Se considerará una p significativa si esta es menor de 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Los datos personales y los resultados de los participantes son estrictamente confidenciales. Solo serán conocidos por el investigador. No se hará divulgación de los mismos o intercambio de datos.

En relación al riesgo que podría tener este estudio, consideramos que al no ser un estudio con intervención no implicara un riesgo para el paciente o su entorno, asimismo no repercutirá en un beneficio para el paciente, la evolución o el pronóstico de su enfermedad. Sin embargo consideramos que los datos obtenidos beneficiaran al conocimiento del desenlace de los pacientes que realizan el cambio de esquema ARV, y en un futuro podrá ser utilizado tanto para la elaboración de estudios de intervención diagnóstica terapéutica en este ámbito o para mejorar el abordaje de estos casos en la práctica clínica asistencial.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 61 pacientes a los que se les pidió cambio de esquema antirretroviral el cual contaba con inhibidores de proteasa hacia un esquema

alternativo por el uso concomitante de medicamentos antituberculosos, se registraron las solicitudes de cambio entre el 4 de Diciembre de 2008 y 3 de Junio de 2016, todos se encuentran con estatus activo dentro de la base de datos del SALVAR.

De los casos en los cuales se solicitó cambio de esquema antirretroviral, 1 caso fue en el año 2008, 2 casos en el año 2009, 1 caso en el año 2010, 1 caso en el año 2011, 7 casos en el año 2012, 9 casos en el año 2013, 17 casos en el año 2014, 16 casos en el año 2015 y finalmente 7 casos en lo que va del año 2016.

El tipo de tuberculosis que presentaron y que motivo el cambio de esquema antirretroviral fue especificada en 54 de los 61 pacientes (88.5%), de estos la forma más frecuente de tuberculosis fue la forma pulmonar que tuvo 25 casos (40.9%), seguida de la forma diseminada donde se tuvo un total de 11 casos (18%), la forma ganglionar con 8 casos (13.1%), la forma de tuberculosis del sistema nervioso central con 5 casos (8.2%), las formas renal, suprarrenal, testicular, ósea y articular tuvieron cada una 1 caso (1.6%).

En lo que respecta a los esquemas antirretrovirales que sugirió el CORESAR a los médicos tratantes la mayor parte de las sugerencias del comité estuvo en base a esquemas con Raltegravir, en total en 25 pacientes de los 61 (40.9%) se sugirió este esquema, de estos 18 casos tuvo como *backbone* de inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleosidos con Emtricitabina mas Tenofovir, en 3 pacientes los análogos de nucleosidos fueron Tenofovir y Zidovudina, en 2 pacientes Abacavir mas Tenofovir y finalmente en 2 casos Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir. En 19 pacientes de los 61 (31.1%) se sugirió un esquema basado en 4 inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleosidos (4NUCs) en 15 de estos 19 pacientes se sugirió la combinación de Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir y Zidovudina, en 3 pacientes se optó por la combinación de Abacavir, Lamivudina, Tenofovir y Zidovudina, en 1 paciente se tuvo la combinación de Abacavir, Lamivudina y Tenofovir. En 6 casos de los 61 (9.8%) se utilizó un esquema basado en inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos, en 4 de los 6 pacientes se sugirió como *backbone* a Emtricitabina y Tenofovir, en 1 caso Abacavir mas Tenofovir y en 1 caso Abacavir mas Lamivudina. En 5 casos de los 61 (8.2%) se sugirió mantener el inhibidor de proteasa asociado a hiperreforzamiento con Ritonavir, en 3 de los 5 pacientes se utilizo Lopinavir hiperreforzado y en 2 casos Darunavir hiperreforzado, cabe destacar que en 2 casos en este grupo de pacientes se utilizo también Raltegravir como parte del esquema. Asimismo en 2 pacientes se sugirió un esquema de contención con Emtricitabina y Lamivudina respectivamente. Hubo 2 casos con esquemas no clasificables, en uno de ellos se combinó Etravirina, Darunavir y Raltegravir, en el otro Tenofovir, Zidovudina, Lopinavir y Raltegravir. Finalmente en un caso no hubo sugerencia de tratamiento por parte del comité.

Se realizó un seguimiento de la carga viral de los pacientes incluidos en el estudio tanto antes del cambio de esquema antirretroviral como después de este, se

obtuvo el valor de la carga viral a los 6 meses como indicador de la eficacia del tratamiento.

EFICACIA

Totalidad de pacientes

En el global de pacientes se encontró que 64.2%(36 de los 56 pacientes) de los pacientes se encontraba en supresión viral (carga viral VIH-1 sérica menor a 200 copias/mm³), asimismo se midió el cambio de linfocitos T CD4, hallando la diferencia entre la última cuenta previa al inicio del tratamiento y la cuenta de CD4 a los 6 meses del cambio del esquema antirretroviral, en el global de los pacientes se tuvo un cambio de CD4 con un promedio de aumento de la cifra en 81.8 células, si se toma en cuenta los 56 pacientes en los que se tenía los datos a los 6 meses del cambio. Hay que aclarar que en 5 pacientes de los 61 del total, no existía ni CV ni CD4 a los 6 meses del cambio de esquema debido a haberse realizado este en este año.

Carga viral

Hay que destacar que además que 1 solo paciente de los 56 con carga viral a los 6 meses se encontraba en viremia de bajo grado (CV 399 copias/ml) si se define esta en un cifra entre 200 y 1000 copias mm/3, el resto de los pacientes se encontraba en falla terapéutica al tener CV mayor a 1000 copias a los 6 meses de tratamiento (19 de 56 con el 33.9%).

Variación de CD4

En lo que respecta a la cuenta de linfocitos T CD4 destaca que en 13 pacientes (23.2%) en lo que se evaluó el cambio del número de células hubo disminución de la células totales (desde 13 a 360 células).

EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Esquemas basados en Inhibidores de Integrasa.

De los 25 pacientes que se hizo el cambio hacia un esquema con Raltegravir, 22 tuvo los datos respecto a la carga viral a los 6 meses del cambio, de estos 18 pacientes (81.8%) se encontraban con supresión viral a los 6 meses del cambio de esquema antirretroviral, mientras que 4 pacientes (18.2%) tuvo criterio virológico de falla a los 6 meses del cambio de esquema antirretroviral.

La variación en CD4 en este grupo resultó en promedio con un aumento en 4.6 células a los 6 meses, en 17 (77.2%) pacientes hubo un incremento de los CD4, mientras que en 5 pacientes hubo disminución de los CD4.

Esquemas con 4 inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos.

Con este tipo de esquema se hallaban 19 pacientes, en 17 de ellos existe el dato de CV a los 6 meses, solamente 6 pacientes de los 17 (35.3%) se encontraban con CV menor a 200 copias/mm³ a los 6 meses del cambio del esquema antirretroviral, los 11 pacientes restantes (64.7%) se encontraban con CV a los 6 meses compatible con falla virológica.

En promedio hubo una variación de CD4 de con un aumento de 75.6 células a los 6 meses, en un total de 12 pacientes hubo un aumento de los CD4 y en 5 una disminución respecto a la toma antes del cambio de esquema.

Esquemas basados en inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos.

De los 6 pacientes que se encontraban con este esquema 4 (66.6%) se encontraba en supresión viral a los 6 meses del cambio de esquema antirretroviral, mientras que los 2 restantes se encontraban en falla virológica.

En 4 de los pacientes con este esquema hubo un incremento de los CD4 a los 6 meses, mientras que en 2 hubo una disminución.

Esquemas con inhibidores de proteasa hiperreforzada con ritonavir

Con este tipo de esquema se encontraban 5 pacientes, la totalidad de estos (100%) a los 6 meses se encontraba con supresión viral (menos de 200 copias/mm³).

En los pacientes con este tipo de esquema la totalidad tuvo un aumento del número de CD4 a los 6 meses del cambio del tratamiento antirretroviral, el promedio del cambio fue de 139.4 células.

Otros esquemas antirretrovirales y pacientes con esquema de contención.

Delos pacientes con esquema de contención con Lamivudina o Emtricitabina, uno de ellos se encontraba en falla virológica y el otro en viremia de bajo grado.

Los pacientes con otros esquemas antirretrovirales no clasificados fueron 3, 2 de ellos se encontraban en supresión virológica y el otro en falla virológica a los 6 meses del cambio de esquema antirretroviral.

TIPO DE ESQUEMA	TOTAL DE PACIENTES	PACIENTES CON SUPRESION VIRAL
Inhibidor de integresa	22	18 (81.8%)
Análogos de nucleosidos	17	6 (35.3%)
No análogos de nucleosidos	6	4 (66.6%)
IP hiperreforzado	5	5 (100%)
Contención con FTC/3TC	2	1 (50%)
Otros	3	2 (66.6%)

DISCUSION

En el presente trabajo se evaluó el desenlace de los pacientes a los cuales se les hizo un cambio de tratamiento antirretroviral de un esquema que estaba basado en inhibidores de proteasa (IP) a un esquema alternativo de diferente tipo, debido al inicio de tratamiento antifímico que contiene Rifampicina, tratando de obtener evidencia a favor de un determinado esquema en lo que respecta a eficacia, seguridad y manejo de la coinfección.

En primera instancia destaca que la mayoría de los casos eran de tuberculosis pulmonar como infección diseminada algo consistente con la literatura, posteriormente se encontraban los casos de infección del SNC y otros tipos de tuberculosis.

El esquema más utilizado fue el basado en inhibidores de integrasa en este caso Raltegravir como el único disponible, seguramente asociado a la facilidad de su uso y las pocas reacciones adversas a corto y largo plazo que tiene, algo a destacar es que no se pudo obtener datos en relación a la dosis utilizada del raltegravir, tomando en cuenta que existe controversia en la literatura sobre el beneficio de utilizar doble dosis de este medicamento al momento de tratar la coinfección VIH/tuberculosis, para una segunda etapa del estudio se podrá tomar en cuenta esta variable, posteriormente en segundo lugar la combinación de cuatro fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleosidos fue el segundo esquema mas utilizado, con un perfil de seguridad menos aceptable que el primero descrito sobretodo manifestadas a largo plazo, el tercer esquema mas frecuente fue el basado en inhibidores de TR no análogos de los nucleosidos seguramente por el riesgo de hacer una cambio a este tipo de medicamentos con una barrera genética muy baja, en ultimo lugar quedaron el esquema con inhibidor de proteasa reforzado asociada sin duda al hecho de la potenciación de las reacciones adversa gastrointestinales y metabólicas asociadas a dosis altas de Ritonavir.

En el aspecto de eficacia de los diferentes esquemas antirretrovirales en los pacientes se tiene que donde mejor supresión virológica hubo en el presente

estudio es en los pacientes que utilizaron un esquema basado en Raltegravir donde el 82% de los casos hubo supresión viral a los 6 meses, lo que nos habla de la eficacia de este fármaco ya corroborada en estudios multicéntricos, y la poca probabilidad de encontrarse con mutaciones de resistencia al utilizarlo en pacientes vírgenes a este grupo de fármacos. Los esquemas que tuvieron de base cuatro análogos a los nucleosidos tuvieron la menor tasa de supresión viral a los 6 meses con solo 35% de los casos con esta meta cumplida, en este caso tanto la intolerancia sobre todo a la Zidovudina uno de los componentes de estos esquemas, así como la gran cantidad de mutaciones encontradas por ser fármacos muy utilizados contribuiría a este aspecto. Los esquemas con IP hiperreforzado pese a su temida intolerancia lograron en los pacientes supresión a los 6 meses en prácticamente la totalidad de los casos, aunque solamente eran 5 casos, mientras que los esquemas con inhibidores de la TR no análogos tuvieron una probabilidad de supresión de 66% a los 6 meses.

Hay que destacar también que en lo que respecta al cambio de CD4 desde el cambio de tratamiento hasta los 6 meses los tres esquemas principales hubo aumento de estos en porcentajes muy similares entre el 60 y 70%, excepto en el grupo de los IP reforzados donde también se tuvo incremento en todos los pacientes y con el promedio más alto de 139 células.

Destacamos que el presente estudio tiene una parte prospectiva donde se solicitará datos a los médicos tratantes sobre la seguridad, y el desenlace del tratamiento antituberculoso de los pacientes estudiados.

BIBLIOGRAFIA

1. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jun;53(6):489-507.
2. Dos Santos AP, Pacheco AG, Staviack A, Golub JE, Chaisson RE, Rolla VC et al, Safety and effectiveness of HAART in tuberculosis-HIV co-infected patients in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Feb;17(2):192-7.
3. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto J, et al, Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):459-67.
4. Sunpath H, Winterheimer P, Cohen S, Tennant I, Chelin N, Gandhi RT, et al, Double-dose lopinavir-ritonavir in combination with rifampicin-based anti-tuberculosis treatment in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Jun;18(6):689-93.
5. Gutiérrez JP, Balandrán DA, Romero M. [Antiretroviral adherence evaluation in México: 4-day adherence recall vs. the adherence index] *Rev Invest Clin.* 2013 Sep-Oct;65(5):384-91.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION

CAMBIO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEBIDO A INICIO DE TRATAMIENTO POR COINFECCION CON TUBERCULOSIS

CUESTIONARIO PARA MEDICOS TRATANTES

1. Iniciales del paciente

-

2. Cuál era el esquema antirretroviral utilizado por el paciente antes de haberse hecho el cambio debido al diagnóstico de tuberculosis.

-

3. Cuál fue el nuevo esquema de tratamiento antirretroviral después del inicio de tratamiento antituberculoso.

- Inhibidor de integrasa + 2 ITRAN (Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos)
- 4 ITRAN
- ITRNN (Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos) + 2 ITRAN
- IP (Inhibidor de proteasa) hiper-reforzado + 2 ITRAN
- IP + Inhibidor de integrasa + 2ITRAN

4. En qué fecha se realizó el cambio de esquema antirretroviral.

5. Cual fueron los siguientes parámetros en el paciente previo al cambio de esquema antirretroviral. (Los últimos antes de dicho cambio)

Carga Viral:

Conteo de CD4:

6. Cuáles fueron los siguientes parámetros laboratoriales previo al inicio de tratamiento antirretroviral. (Los últimos antes de dicho cambio)

AST

ALT

Triglicéridos

Colesterol Total

LDL

7. Cual fue la carga viral de VIH a los 6 meses del cambio de tratamiento antirretroviral.

8. Cual fue la cuenta de linfocitos T CD4 a los 6 meses del cambio de tratamiento antirretroviral.

9. Anote la evolución de las cargas virales y linfocitos TCD4 del paciente después del cambio de tratamiento antirretroviral:

10. Cual fueron los siguientes parámetros laboratorios 6 meses del inicio de tratamiento antirretroviral.

AST ALT Triglicéridos Colesterol Total LDL

11. Cuáles fueron los siguientes parámetros clínicos previo al cambio de tratamiento antirretroviral y a los 6 meses de dicho cambio:

12. Se presentaron hospitalizaciones después del cambio del tratamiento antirretroviral, en caso de que la respuesta fuera SI especifique el motivo de hospitalización.

13. Se presentó algunos de los siguientes eventos adversos después del cambio de tratamiento antirretroviral: síntomas gastrointestinales, efectos neurológicos, dermatológicos, anemia, toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, u otros no especificados.

14. En caso de haberse presentado dichos eventos, fue necesario la suspensión o cambio del tratamiento antirretroviral

15. Fue necesario un nuevo cambio de esquema antirretroviral después del que se realizó por el diagnóstico de coinfección por tuberculosis, si la respuesta es sí indique la causa del mismo

16. Como fue la adherencia al nuevo esquema antirretroviral.

Mayor al 95% Entre 56 y 94% Menor a 55%

17. Qué tipo de tuberculosis presentó el paciente para el cambio de esquema antirretroviral:

18. El paciente presentó recurrencia de la sintomatología de la tuberculosis o positividad en las baciloscopias o esputos

19. El paciente presentó resistencia a los fármacos anti-tuberculosis

20. Por cuanto tiempo presentó la sintomatología de la tuberculosis.

21. Por cuanto tiempo recibió el tratamiento antifímico.

22. Cual fue el tratamiento sugerido por usted al comité de resistencia (CORESAR) para el cambio de antirretrovirales por el inicio de antifímico.