

**Recomendaciones de Gesida sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo de 2018).**

**Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC)**



## **Composición del Panel:**

### **Coordinadores:**

- Antonio Rivero. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba. Córdoba.

- Federico Pulido. Unidad VIH. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12). Universidad Complutense de Madrid (UCM). Madrid.

### **Redactores:**

- María Velasco Sección Infecciosas y Medicina Tropical. Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

- Miguel Torralba, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá. Guadalajara.

- Arkaitz Imaz. Unidad de VIH e ITS, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge–IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

- Sergio Serrano, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá (IRYCIS). Madrid.

- Isabel Machuca, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba.

- Ana Mariño. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

### **Revisores:**

- Joan Caylà, Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

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

- José M. Miró, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

- Santiago Moreno, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá (IRYCIS). Madrid.

- Inés Pérez-Camacho. Unidad de Medicina Tropical. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

- Joaquín Portilla, Hospital General Universitario de Alicante. ISABIAL-FISABIO. Universidad Miguel Hernández.

## **Declaración de Conflicto de interés.**

**Antonio Rivero** ha recibido honorarios por labores de consultoría o actividades formativas o ayudas para investigación de los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, no relacionadas con el presente documento

**Federico Pulido** ha recibido honorarios por labores de consultoría o ponencias para los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, no relacionadas con el presente documento

**Arkaitz Imaz** ha efectuado labores de consultoría para ViiV Healthcare; ha disfrutado de ayudas para investigación clínica de Gilead Sciences y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme; compensación económica por presentaciones con fines educativos de Gilead Sciences y Merck Sharp & Dohme; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

**Ana Mariño** ha recibido ayudas para asistencia a congresos y reuniones de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare.

**José M. Miró** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Angelini, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Medtronic, Merck-Sharp & Dome y Novartis; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Contrafect, Cubist, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome, Novartis, ViiV Healthcare, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, Madrid), National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MA, USA) y NEAT; ha recibido compensación económica por charlas de los laboratorios Jansen, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome y Novartis.

**Santiago Moreno** ha recibido apoyo para la investigación y ha participado como ponente en actividades organizadas por Abbvie, Boehringer&Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag, Merck Sharp&Dohme, Pfizer, Roche y Viiv Healthcare.

Joaquín Portilla ha recibido financiación para congresos y conferencias de Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp Dohme and ViiV Health Care, y participado en comités asesores para Gilead Sciences y Janssen-Cilag.

**Sergio Serrano** ha efectuado labores de consultoría para Merck-Sharp & Dome y Novartis; ha recibido honorarios por charlas de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare y por presentaciones educativas de Gilead Sciences; ha disfrutado de becas de investigación clínica de Gilead Sciences y Merck Sharp & Dohme.

**Miguel Torralba** ha recibido compensación económica por conferencias de los laboratorios Abbvie, Gilead, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV.

**María Velasco Arribas** ha recibido financiación para actividades formativas y de investigación por parte de Gilead, ViiV, Janssen y MSD. Ha recibido remuneración de MSD por conferencias.

**Joan A Cayla, Isabel Machuca, Jose A. Iribarren, Inés Pérez-Camacho** declaran no tener conflictos de intereses

## **INDICE**

### **1.- Introducción.- Coordinadores**

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

#### **Parte 1.**

2.1. ¿Cuántos y qué fármacos usar?

2.2. ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?

**Redactor: Isabel Machuca**

**Revisores: Joan Caylá y Santiago Moreno**

#### **Parte 2.**

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

**Redactor: Ana Mariño**

**Revisores: Joan Caylá y Santiago Moreno**

#### **Parte 3**

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

**Redactor: Miguel Torralba**

**Revisores: José Antonio Iribarren y Joaquín Portilla**

### **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?

**Redactor: María Velasco**

**Revisores: José Antonio Iribarren y Joaquín Portilla**

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

**Redactor: Sergio Serrano**

**Revisores: José María Miró e Inés Pérez Camacho**

### **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

**Redactor: Arkaitz Imaz**

**Revisores: José María Miró e Inés Pérez Camacho**

## 1. Introducción

La tuberculosis (TB) asociada a la infección por VIH es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial (1). En 2015 de los nuevos casos de TB diagnosticados en el mundo, el 10% (más de un millón) ocurrieron en pacientes con VIH. En el mismo año 374.000 personas infectadas por VIH fallecieron por TB, lo que supuso el 22% de los casos de fallecimiento por TB en el mundo (1). En la actualidad, la TB continúa siendo la principal causa de muerte de pacientes infectados por el VIH (1).

El riesgo anual de reactivación de TB entre personas con VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) es del 3-16% por año, lo que supone aproximadamente el mismo riesgo (~5%) de desarrollar TB a lo largo de toda la vida de personas no infectadas por VIH con infección latente tuberculosa (2). Su incidencia es mayor a medida que aumenta la inmunodepresión, pero a diferencia de otras infecciones oportunistas la TB puede ocurrir en cualquier paciente infectado por VIH con independencia de su cifra de linfocitos CD4+ (3,4). Aunque el TAR reduce la incidencia de TB en pacientes con infección por VIH, el riesgo de TB entre estos continúa siendo mayor que en la población general (5). Por último, el desarrollo de TB supone un factor independiente de aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y muerte en pacientes infectados por el VIH. Por todo ello, la TB, pese a ser una enfermedad prevenible y curable, continúa siendo uno de los principales problemas de salud en pacientes infectados por VIH.

En España y según un análisis de la cohorte española prospectiva CoRIS en la que se incluyó 6.811 pacientes con infección por VIH (17.004 pacientes-año de seguimiento), la incidencia de TB fue de 15,2 por 1.000 personas-año (6), lo que supone una incidencia 100 veces superior a la de la población general en España (10-15 por 100.000). Entre pacientes infectados por VIH que reciben TAR, la incidencia de TB es inferior (entre 3 y 8 por 1.000 personas-año) a la de pacientes sin TAR, sin embargo sigue siendo muy superior a la incidencia de TB en la población general (7).

El objetivo y las bases del tratamiento de la TB en pacientes coinfectados por VIH son similares a las de la población general, utilizándose las mismas pautas de tratamiento. Sin embargo, la presencia de la infección VIH confiere al tratamiento anti-TB algunas peculiaridades, fundamentalmente derivadas de la posible inmunodeficiencia asociada y de la interacción con el TAR, que obligan a realizar consideraciones y recomendaciones específicas.

### 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 Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la TB en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana elaborado en 2013 (8) pretende facilitar el manejo y tratamiento de los pacientes con TB e infección 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 infección latente tuberculosa, ni el tratamiento de la TB en niños.

### 1.2. Metodología

El Panel redactor de este documento está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH-1 y/o TB designados por la Junta Directiva de GeSIDA, que han aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflictos de interés. Estos expertos se distribuyeron en 6 grupos formados por un redactor y 2 consultores que se encargaron de actualizar una sección del documento. Dos miembros del Panel actuaron como coordinadores y redactores generales del mismo. Los redactores de cada sección revisaron los datos más relevantes de publicaciones científicas y de comunicaciones a los congresos publicados o celebrados hasta el 30 de marzo de 2018. El texto elaborado por cada redactor se sometió a la consideración de los consultores de cada sección y se incorporaron por consenso las aportaciones realizadas por éstos. Posteriormente los coordinadores elaboraron el borrador del Documento completo que fue discutido y consensuado en una reunión del Panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en dicha reunión, el documento se expuso

durante 15 días en la páginas web de GeSIDA para que profesionales, pacientes o quien estuviera interesado pudiera hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pudieron ser integradas en el documento final. El Panel considera que en el caso de aparecer nuevas evidencias relevantes que impliquen cambios en el TAR serán incorporadas al documento en su versión electrónica disponible en la páginas web de GeSIDA y, a ser posible, en una nueva publicación.

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) (9-14) (Tabla 1). Se priorizó la información proveniente de ensayos clínicos con diseño adecuado. En ausencia de estos se revisaron los estudios observacionales, revisiones sistemáticas y las guías nacionales e internacionales de tratamiento de la TB. 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?**

En general, el enfoque terapéutico para el tratamiento de la TB en adultos infectados por VIH es muy similar al de los adultos sin infección por VIH (15), aunque en los pacientes con infección por VIH debemos abordar posibles interacciones farmacológicas y el momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) en pacientes que no lo recibían previamente (15-19).

La decisión de iniciar un tratamiento antituberculoso con 3 o 4 fármacos depende fundamentalmente de la probabilidad de resistencia a uno de ellos, habitualmente a isoniazida (H). Se considera que esta probabilidad es elevada cuando la prevalencia de resistencia primaria a H en la comunidad es superior al 4%, el paciente ha recibido un tratamiento previo con fármacos antituberculosos, procede de un país con alta prevalencia de resistencias o ha estado previamente expuesto a un caso de TB resistente (8). En la actualidad, la media global ponderada de resistencias a H (excluyendo los casos de TB multirresistente) es de hasta un 7.3% en pacientes nuevos (20), esto implica que una alta proporción de regiones en el mundo tienen un importante riesgo de fracaso de tratamiento debido a esta resistencia primaria a H.

El esquema terapéutico recomendado se basa en la administración de una combinación de 4 fármacos que incluya a H, Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) (8,16,21,22) durante dos meses (fase inicial); y tras confirmar la mejoría clínica del paciente, la adherencia al tratamiento y las resistencias basales, se continuará con H y R durante al menos 4 meses más (fase de mantenimiento, ver más adelante). El tratamiento con E podría ser retirado una vez que haya sido confirmada la susceptibilidad de la cepa a R y H (5). Como sabemos, la H compete con la vitamina B6 (piridoxina) en su acción como cofactor en la síntesis de neurotransmisiones sinápticos; como consecuencia, su administración podría dar lugar a efectos secundarios neurológicos como la neuropatía periférica, ataxia y parestesias. El riesgo de efectos secundarios neurológicos se reduce mediante la administración concomitante de piridoxina a dosis de 10-50mg/día (23).

El empleo de rifabutina como alternativa a la R para evitar el efecto de la interacción con algunos antirretrovirales imposibilita utilizar combinaciones coformuladas, aumentando la dificultad del tratamiento y facilitando, en caso de mala adherencia al mismo, la selección de resistencia a las rifamicinas (24-26). Por ello, junto con la escasa evidencia disponible en pacientes con infección por VIH, el empleo de rifabutina como alternativa a la R debería considerarse sólo en aquellos casos en los que no se pueda administrar R o sea absolutamente imprescindible el tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa (27). Se dispone también de ensayos clínicos que emplean la rifapentina como alternativa a la R con resultados similares en pacientes con o sin infección por VIH, pero esta rifamicina tiene los mismos inconvenientes declarados para la rifabutina y su empleo no se recomienda (5).

El tratamiento antituberculoso debe administrarse diariamente y en combinaciones fijas siempre que sea posible para evitar posibles fracasos del mismo (28). Una revisión sistemática mostró una mayor tasa de recidiva y fracaso al tratamiento antituberculoso en pacientes que recibieron una pauta intermitente desde el inicio del tratamiento en comparación con los pacientes que recibían el tratamiento diariamente (29). Los resultados de un ensayo clínico



que incluyó 331 pacientes con infección por VIH y TB pulmonar, muestran de nuevo cómo la administración de un régimen diario contra la TB es superior al empleo de un régimen intermitente en términos de eficacia y aparición de resistencias a R (30).

La utilización de pautas intermitentes con rifabutina se han asociado a un elevado riesgo de recidiva y de desarrollo de resistencia adquirida a las rifamicinas, especialmente en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100/ $\mu$ L (31). Del mismo modo, el empleo de pautas intermitentes de rifapentina (una vez a la semana) se ha asociado a mayor riesgo de recidiva y de desarrollo de resistencia (32).

Dado la ausencia de ensayos clínicos que apoyen esta estrategia terapéutica, las pautas intermitentes sólo deberían ser planteadas una vez completadas la fase de inducción, cuando exista algún problema para la administración diaria y esté garantizada la supervisión en la toma de la medicación (5).

La prolongada duración del tratamiento de la TB, favorece que algunos individuos lo abandonen. En nuestro país, los factores más frecuentes asociados al abandono del tratamiento son: enolismo, indigencia, salida de prisión, toxicomanía, problemas psiquiátricos y los pacientes con historia de mala adherencia al tratamiento antirretroviral (33). En estos grupos de pacientes se recomendaría la realización de un tratamiento directamente observado (TDO) con el objetivo fundamental de evitar el abandono y las consecuencias que se derivan de él. Una buena coordinación entre los programas de metadona puede lograr que los pacientes usuarios de drogas completen el tratamiento de forma adecuada (34).

No existe evidencia hasta la fecha de que el empleo de corticoides en pacientes infectados por VIH y con TB pulmonar o pleural mejore la respuesta clínica. Diferentes ensayos clínicos han mostrado que la administración adyuvante de glucocorticoides no se asocia a una disminución de la tasa de mortalidad global y en cambio, sí que se observa una incidencia significativamente mayor de sarcoma de Kaposi (35,36). Debido a la falta de beneficio sobre la supervivencia y al mayor riesgo de eventos adversos, el uso de glucocorticoides no se recomienda de forma generalizada en pacientes VIH con TBC pulmonar/pleural.

En la población general sí que se recomienda el uso de corticoides en algunas manifestaciones extrapulmonares como la TB meníngea, espinal o pericárdica (37). Un ensayo clínico en el que se incluyeron 545 pacientes con TB meníngea no encontró ventajas con el uso de corticoides en la supervivencia del subgrupo de 98 pacientes con infección por VIH (38). No obstante, dada la elevada morbimortalidad de la TB meníngea y hasta no disponer de estudios que aporten mayor evidencia científica, se recomienda el empleo concomitante de glucocorticoides para todos aquellos pacientes con infección por VIH con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

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 prednisona durante 6 semanas junto al tratamiento antituberculoso presentaron una menor tasa de mortalidad (39). En cambio, en otro ensayo clínico en el que se incluyeron un total de 1400 adultos con pericarditis tuberculosa, de los cuales dos tercios tenían una infección concomitante por HIV, la administración concomitante de esteroides no demostró un efecto significativo sobre la mortalidad. En este último ensayo se observó un incremento significativo de la incidencia de sarcoma de Kaposi en la población VIH (40). De nuevo, a falta de datos que permitan una recomendación en pacientes infectados por VIH consideramos que se debe aplicar el mismo 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 (SIRI). En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, el uso de prednisona (1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, seguido de 0,75 mg/kg/día otras 2 semanas) se asoció a una reducción de la hospitalización de los pacientes y a una reducción de la necesidad de procedimientos invasivos (41).

## **Recomendaciones:**

1.- Se recomienda iniciar el tratamiento de la TB 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.- El inicio de un tratamiento frente a la TB sensible a fármacos en pacientes infectados por VIH debe abordar posibles reacciones adversas e interacciones

medicamentosas y el momento óptimo para el inicio del TAR en pacientes sin tratamiento previo (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

3.- Es preferible seleccionar un régimen de tratamiento antirretroviral compatible con un esquema terapéutico de la TB basado en rifampicina. Sólo si no se puede utilizar rifampicina, se puede considerar el uso de rifabutin (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

4.- El tratamiento antituberculoso se debe administrar a diario. Se recomiendan los tratamientos directamente observados (TDO) en pacientes con antecedentes de enolismo, indigencia, toxicomanía, problemas psiquiátricos y con historia de mala adherencia al tratamiento antirretroviral (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

5.- Siempre que sea posible se deben utilizar dosis fijas medicamentosas de los fármacos antituberculosos para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencias (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

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

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

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

## 2.2 ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?

La duración óptima del tratamiento de la TB sensible en pacientes infectados por VIH sigue siendo controvertida; numerosos estudios han comunicado mayores tasas de recidiva en la población VIH cuando la duración de tratamiento es inferior a 9 meses (42-45). Por el contrario, un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en EEUU mostró una excelente y equiparable eficacia de regímenes de 6 y 9 meses de duración (46). No obstante, en la mayoría de los estudios analizados no se utilizaba TAR ni se distinguía entre recidivas y reinfecciones, por lo tanto, hay que ser muy cautos en la interpretación de dichos resultados. Otros factores relacionados con el riesgo de recidiva son un bajo recuento de linfocitos CD4 (42) y una adherencia subóptima al tratamiento (47). En un metaanálisis publicado en 2012 (48) en el que se incluyeron un total de 6 ensayos aleatorizados y 21 estudios de cohortes, el tratamiento antirretroviral y empleo de pautas de tratamiento con R durante al menos 9 meses redujeron el riesgo de recidiva de TB. El tratamiento antirretroviral ha disminuido significativamente la mortalidad relacionada con la TB; en un estudio prospectivo realizado en Tailandia que incluyó a 290 pacientes con infección VIH y TB, la administración concomitante de TAR se asoció en el análisis multivariante a un descenso significativo de la mortalidad (49).

Existen algunos estudios que evalúan diferentes estrategias para acortar la duración del tratamiento de la TB. El ensayo clínico PanACEA MAMS TB 01 que incluyó un total de 365 pacientes (7% con coinfección por VIH), el empleo de R a dosis elevadas (35 mg/kg) se asoció a una reducción significativa del tiempo de conversión del esputo sin evidenciar un incremento de los eventos adversos serios. Dichos datos sugerirían que el empleo de R a dosis más elevadas de lo habitual podría acortar la duración del tratamiento de la TB (50).

Teniendo en cuenta los resultados descritos anteriormente y aunque se necesitan más estudios para abordar cuál debe de ser la duración óptima de la terapia antituberculosa en pacientes infectados por VIH, se recomienda tratar durante 6 meses (HRZE 2 meses + HR 4 meses) a la mayoría de pacientes con infección por VIH con TB, recomendándose ampliar a 9 meses en los siguientes casos: enfermedad tuberculosa cavitada, persistencia en la positividad del esputo a los dos meses y tras descartar la existencia de resistencia, recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 100 células/μl y en pacientes con una mala o dudosa adherencia al tratamiento (8). A pesar de la escasa evidencia en la población con infección por VIH, en los casos de TB con afectación osteoarticular o del sistema nervioso central también se aconseja prolongar el tratamiento al menos hasta completar 9-12 meses, basándonos en las recomendaciones establecidas para la población no VIH (8).

### Recomendaciones:

1.- La duración del tratamiento de la TB pulmonar en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral y con evidencia de correcta adherencia durará un total de 6 meses de tratamiento efectivo (2HRZE+4HR). (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

2.- En pacientes con enfermedad tuberculosa cavitada y 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+ y en los pacientes en los que no se pueda asegurar una correcta adherencia, el tratamiento se prolongará hasta los 9 meses. (*Recomendación débil, baja calidad de evidencia*).

4.- En el caso de TB con afectación osteoarticular o del 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 debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento antituberculoso ya que el riesgo de hepatotoxicidad se incrementa en pacientes con cirrosis (Child B y C), con co-infección por VHC o VHB, abuso de alcohol, a mayor edad, y con el uso simultáneo de R e H (51-53). En pacientes que además reciben TAR, un deterioro hepático puede deberse también a la toxicidad por antirretrovirales o a un SRI, lo que complica el diagnóstico y el manejo.

La hepatopatía crónica de base no contraindica la pauta de tratamiento habitual con HRZE descrita en el capítulo anterior. La R es un fármaco fundamental en el tratamiento de la TB y debe utilizarse siempre que sea posible, realizando una vigilancia estrecha clínica y analítica de la función hepática (37,51,52,54).

La hepatotoxicidad aparece generalmente en los dos primeros meses de tratamiento. La monitorización debe ser frecuente, incluyendo parámetros de función hepática, recuento de plaquetas y tiempo de protrombina, cada 2 semanas los dos primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (52). Hay que tener en cuenta la posibilidad de fluctuaciones de las pruebas de función hepática en el contexto de hepatopatía crónica. Se debe informar al paciente de las manifestaciones clínicas que pudieran indicar toxicidad (náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia) para que informen de ello de inmediato y sea posible evaluar la función hepática.

En el caso de toxicidad hepática (citólisis, con incrementos de transaminasas por encima de 3-5 veces los valores basales, o colestasis) se debe valorar modificar el tratamiento antituberculoso a un régimen con menor potencial hepatotóxico (**Tabla 2**).

### **Recomendaciones:**

1.- La coexistencia de una hepatopatía crónica debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento antituberculoso pues en ese caso el riesgo de hepatotoxicidad se incrementa (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

2.- La hepatopatía crónica de base no contraindica la pauta de tratamiento habitual. (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- La monitorización clínica de la hepatotoxicidad debe ser frecuente (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*).

### 2.3.2. Pacientes con insuficiencia renal:

Ni R ni H se metabolizan por el riñón, por lo que no es necesario modificar su dosis en presencia de insuficiencia renal.

Z y E requieren ajuste de dosis según la función renal. En pacientes con filtrado glomerular estimado <30 mL/min ambos fármacos deben ser administrados tres veces por semana en las dosis habituales. Moxifloxacino (a dosis diaria habitual) puede utilizarse en lugar de E en presencia de insuficiencia renal severa, puesto que se metaboliza fundamentalmente en hígado (37,51,55).

En pacientes en hemodiálisis los fármacos deben administrarse inmediatamente tras la diálisis (lo que además facilita el tratamiento directamente observado): H y R en las dosis habituales; E y Z tres veces por semana, utilizando la misma dosis que en su administración diaria (37,51,55).

En los pacientes en diálisis peritoneal los datos farmacocinéticos son escasos. R, H y Z no precisan ajuste de dosis (aunque puede ser necesario aumentar la dosis de R (55)).

#### Recomendaciones:

1.- Pirazinamida y Etambutol requieren ajuste de dosis según la función renal. (*Recomendación fuerte, elevada calidad de evidencia*).

2.- En pacientes en hemodiálisis los fármacos deben administrarse inmediatamente tras la diálisis (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*)

### 2.3.3. Mujeres embarazadas:

Los 4 fármacos antituberculosos recomendados en el tratamiento habitual pueden ser utilizados durante el embarazo de forma segura.

A toda mujer infectada por el VIH a la que se diagnostica TB 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.

En la actualidad el efavirenz no es un fármaco contraindicado en el embarazo (56), por lo que en la mujer embarazada se pueden utilizar las mismas pautas de TAR que se recomiendan en este documento para todos los pacientes.

#### Recomendaciones

1. El tratamiento recomendado en la mujer embarazada es el mismo que el recomendado fuera de la gestación (*Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia*).

### 2.3.4. Pacientes trasplantados de órgano sólido:

Las recomendaciones de tratamiento en pacientes trasplantados de órgano sólido son similares a las de la población general, incluyendo R e H, teniendo en cuenta la interacción entre las rifamicinas y los inmunosupresores (55,57-62). R reduce los niveles séricos de tacrolimus, ciclosporina, rapamicina (sirolimus), everolimus, y corticosteroides, lo que se ha asociado a mayor riesgo de rechazo. Las dosis de los inhibidores de la calcineurina deben aumentarse 3–5 veces, y los niveles deben monitorizarse estrechamente. Rifabutina puede ser una alternativa, ya que es un inductor más débil del citocromo P450.

La experiencia en pacientes con infección por VIH es más escasa. El régimen estándar es igual de eficaz en pacientes trasplantados que en otros pacientes con infección por VIH pero se asocia con mayor hepatotoxicidad, especialmente en combinaciones con R e H en el trasplante hepático.

Debe intentarse, siempre que se pueda, incluir R en el tratamiento, aunque hay que tener en cuenta que las rifamicinas pueden comprometer el TAR por su interacción con los inhibidores de proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósido (ITINN).

El riesgo de SIRI es mayor en los pacientes con trasplante de hígado, infección previa por CMV y tratamiento con R (63).

La monitorización de efectos adversos y hepatotoxicidad debe ser estrecha, fundamentalmente en los 2 primeros meses de tratamiento (58).

### **Recomendaciones:**

1.- Las recomendaciones de tratamiento de la TB en pacientes trasplantados de órgano sólido son similares a las de la población general con infección por VIH, teniendo en cuenta las interacciones entre las rifamicinas y los inmunosupresores. (*Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia*)

2.- Debe intentarse, siempre que se pueda, incluir Rifampicina en el tratamiento (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

3.- La monitorización de efectos adversos y hepatotoxicidad debe ser estrecha, especialmente en combinaciones con Rifampicina e Isoniazida en el trasplante hepático (*Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia*).

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

Antes de ocuparse del control y seguimiento del paciente índice, es igual de importante comunicar el caso a las autoridades competentes en salud pública e iniciar el estudio de contactos para proveer la quimioprofilaxis o el tratamiento adecuado si fuera necesario. Aunque esto es pertinente en todos los casos, es imprescindible cuando existen condiciones tales como la de sujetos hacinados, en prisión o contactos vulnerables como niños, ancianos o pacientes inmunodeprimidos (64,65).

El control y seguimiento de la TB en pacientes con infección por VIH debe tener en cuenta el régimen antituberculoso, el tratamiento antirretroviral, las interacciones farmacológicas y las complicaciones derivadas del síndrome de reconstitución inmune (SIRI). Por todo ello, el tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH debería realizarse por profesionales con experiencia en el tratamiento de ambas enfermedades, o en su defecto, por un equipo coordinado en el que haya médicos con experiencia en el tratamiento antirretroviral y en TB.

Se hace necesario optimizar 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 y si fuera posible, mediante tratamiento directamente supervisado (15). En el caso de los tratamientos iniciados en instituciones penitenciarias, se debe garantizar la coordinación con los programas extrapenitenciarios (34) para asegurar la cumplimentación y seguimiento de los pacientes que salen de prisión.

El tratamiento directamente supervisado no ha demostrado disminución de la mortalidad o recidiva frente al tratamiento autoadministrado. Sin embargo, éste ha demostrado un incremento del éxito global del tratamiento (suma de pacientes curados y que completaron el tratamiento) con incremento en la negativización de las tinciones ácido-alcohol resistentes en los cultivos de esputo. Siempre que sea posible, las guías de la ATS/CDC/IDSA recomiendan en todas las formas de TB y de forma consensuada con el paciente, el tratamiento directamente supervisado (15,66) Este deberá realizarse especialmente en pacientes indigentes, con enolismo crónico, toxicómanos, pacientes con patología psiquiátrica, sospecha de mala adherencia y en TB multirresistente (15). Estas guías también recomiendan intervenciones en el manejo individualizado del paciente consistentes en: intervenciones educativas, consejería, visitas a domicilio, coordinación del cuidado con especialistas y médicos de atención primaria, la utilización de recordatorios en la toma de medicación al paciente, así como medidas incentivadoras (pago por transporte, comidas, albergues, etc) (15)

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 síndrome inflamatorio de reconstitución inmune; y 5. registrar el resultado final del tratamiento de acuerdo a los criterios utilizados internacionalmente (28).

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

1. Valoración de la infección VIH: recuento de linfocitos CD4+ y su porcentaje; carga viral; historial de tratamiento antirretroviral y estudio de resistencia a antirretrovirales, incluyendo test de tropismo CCR5 y CXCR4 del VIH.

2. Valoración de la TB: baciloscopias de esputo, detección de ADN de *M. tuberculosis* por PCR y procesamiento de todas las muestras relevantes para cultivo; estudio de sensibilidad a antituberculosos de primera línea. La sensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea puede realizarse mediante estudios geno-fenotípicos. Las técnicas genotípicas permiten detectar mutaciones en genes que confieren resistencia a H y R de forma precoz y deben confirmarse posteriormente mediante antibiograma. Estas técnicas permiten un diagnóstico precoz de la TB resistentes a fármacos de primera línea y ofrecer un tratamiento adecuado (28).

3. Valoración de coinfecciones: serología de virus de hepatitis B y C, y en caso de positividad detección de viremia mediante cuantificación de ADN de VHB o ARN de VHC.

4. Estudio y cribado de posibles infecciones oportunistas concomitantes, algo que no es infrecuente en pacientes con infección por VIH, especialmente en aquellos sujetos con menos de 200 linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup>.

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

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

7. Radiografía de tórax (si no se dispone de una radiografía en el mes previo) o bien otras pruebas de imagen en caso de TB extrapulmonar.

8. Estudio bioquímico de muestras biológicas como líquidos pleurales, articulares, pericárdicos o cefalorraquídeos.

9. Estudio anatomopatológico de muestras histológicas para valorar granulomas o tuberculomas, (granulomas necrotizantes).

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

Se considera adecuado hacer una primera revisión clínica programada a las 2 semanas para evaluar el grado de cumplimiento terapéutico y la tolerancia al tratamiento(15,28,66,67). Dado que los pacientes con <50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> iniciarán tratamiento antirretroviral en las dos primeras semanas del diagnóstico de TB, es preciso en estos casos una vigilancia estrecha. En muchas ocasiones estos pacientes permanecerán hospitalizados. Actualmente, la accesibilidad a la consulta médica o de enfermería mediante llamadas telefónicas o correo electrónico debe facilitarse en los pacientes con infección por VIH y TB. Posteriormente se realizarán revisiones con analítica cada mes durante los primeros dos meses y luego cada 2 meses hasta finalizar el tratamiento. Se evaluará la cumplimentación del tratamiento, posibles toxicidades (hepática y hematológica), respuesta clínica y microbiológica con baciloscopias de esputo y cultivo (mensuales) en el caso de que persista expectoración, hasta confirmar la negatividad de 2 muestras consecutivas. La baciloscopia y el cultivo de esputo al final del tratamiento de inducción (después de los dos primeros meses) son especialmente importantes para determinar el riesgo de recidiva y para establecer la fase de continuación. También se debe procesar una muestra, si está disponible, al finalizar el tratamiento (15). En el caso de TB exclusivamente extrapulmonar, el seguimiento microbiológico dependerá de la accesibilidad de las muestras inicialmente positivas.

La toxicidad de los fármacos antituberculosos, las resistencias y la localización extrapulmonar es mayor en los pacientes con infección por VIH (68). En el caso de toxicidad hepática (bien por citolisis o colestasis, o bien por sintomatología clínica), será necesario valorar la suspensión de los fármacos antituberculosos y su reintroducción escalonada (69)

En general no es necesario monitorizar niveles de fármacos antirretrovirales ni antituberculosos, salvo en casos excepcionales en los que se constate fracaso virológico y un régimen con presumibles interacciones(70).

Cuando el TAR se inicia durante el tratamiento de la TB, se debe realizar una valoración de su eficacia con determinación de carga viral de VIH y recuentos de linfocitos CD4+ al mes del inicio del tratamiento. La carga viral y las subpoblaciones linfocitarias se repetirán con frecuencia (aprovechando las analíticas de control de la TB) hasta confirmar la indetectabilidad (<50 copias/mL), y posteriormente, al finalizar el tratamiento antituberculoso.

Es importante vigilar la aparición del síndrome de reconstitución inmune. La fiebre y la

sintomatología clínica habitualmente se resuelve en las primeras semanas o el primer mes y las alteraciones radiográficas mejoran en los primeros tres meses. Una respuesta clínica inadecuada puede ser atribuida a una pobre adherencia, malabsorción de los fármacos, aparición de resistencias, una infección oportunista intercurrente o bien un SIRI (71).

En general la hipersensibilidad a fármacos se manifiesta en forma de rash, hepatitis o manifestaciones sistémicas y ocurre en las primeras semanas. El SIRI ocurre habitualmente en las tres primeras semanas tras el inicio del TARV. El fracaso del tratamiento definido como un cultivo de esputo positivo tras 4 o 5 meses de tratamiento es debido a mala adherencia, malabsorción o emergencia de resistencia. La recidiva, es definida como signos o síntomas recurrentes después del éxito del tratamiento.

Es muy importante realizar un seguimiento más estrecho en pacientes con TB MDR y XDR. Además de la evaluación clínica y microbiológica frecuente, es preciso monitorizar la toxicidad específica de fármacos de segunda línea, así como las posibles interacciones de estos con los antirretrovirales. En este tipo de pacientes es importante la colaboración o la consulta a médicos con experiencia en el tratamiento con fármacos de segunda línea.

Algunos trabajos recientes, han evaluado criterios clínicos y analíticos, mediante biomarcadores, para predecir una respuesta correcta al tratamiento. Por ejemplo, la elevación del sTNF-R1, de la PCR y la edad son predictores en conjunto de negativización de los cultivos a las 8 semanas (72). Sin embargo, estos modelos, y varios de los biomarcadores analizados no tienen suficiente capacidad predictiva y requieren de parámetros de difícil obtención en la práctica asistencial por lo que no se recomienda su uso salvo en estudios de investigación.

### **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 (15,66). Es esencial, por tanto, prevenir estas interrupciones facilitando la accesibilidad a la consulta médica o de enfermería y estableciendo un plan de seguimiento proactivo e individualizado.

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

No existen estudios que aporten evidencia para establecer recomendaciones de actuación en estos casos. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana de Tórax (ATS) sugieren actuar según se refleja en la **tabla 3** (15).

#### **Recomendaciones:**

1.- Tras el diagnóstico de un paciente con TB, se debe comunicar a las autoridades en salud pública competentes e iniciar el estudio de contactos (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

2.- El tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH debería realizarse por profesionales con experiencia en el tratamiento de ambas enfermedades. (*Recomendación fuerte, muy baja calidad de evidencia*).

3.- Los pacientes infectados por VIH con TB deben tener un seguimiento clínico más frecuente del habitual en pacientes con infección por VIH sin TB. (*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?**

El mejor momento para iniciar TAR en un paciente infectado por VIH con TB ha sido un tema de intenso debate. Inicialmente fue evaluado en diversos estudios observacionales realizados en nuestro entorno (73) y posteriormente en ensayos clínicos abiertos realizados principalmente en África y Asia (74-76). Tres ensayos clínicos realizados entre 2009-2011

demonstraron que el uso temprano de TAR (entre 2 y 4 semanas tras el inicio del tratamiento anti-TB) aumentaba significativamente la supervivencia.

El estudio SAPIT (74), ensayo clínico aleatorizado, abierto y realizado en Sudáfrica tenía como objetivo principal 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 cels/ $\mu$ L, que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR (ddI+3TC+efavirenz), administrado durante las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento de la TB (grupo 1: tratamiento precoz integrado), tras las 4 primeras semanas de iniciado el tratamiento anti-TB (grupo 2: tratamiento tardío integrado) o tras finalizar el tratamiento de la TB (grupo 3: tratamiento secuencial).

Inicialmente se publicaron las diferencias observadas entre los grupos de tratamiento integrado evaluados conjuntamente frente al grupo de tratamiento secuencial. Las medianas de los recuentos de linfocitos CD4+ fueron de 150 cels/ $\mu$ L en el grupo de tratamiento integrado y 140 cels/ $\mu$ L en el grupo de tratamiento secuencial. Se observó una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento secuencial que en el grupo 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 cels/ $\mu$ 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 (77) donde se compararon las dos ramas de TAR integrado, es decir el grupo 1 (TAR integrado precoz,  $n=214$ ) frente al grupo 2 (TAR integrado tardío,  $n=215$ ). Globalmente no se apreciaron diferencias en mortalidad o progresión a sida entre los 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 cels/ $\mu$ 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,  $p=0,06$ ). En cambio, en el grupo de pacientes que recibió TAR tardío la incidencia de efectos adversos por el TAR o de síndrome de reconstitución inmune (SRI) (20,1 versus 7,7 casos/100 pacientes-año) fue inferior al grupo de TAR precoz, en todos los estratos de linfocitos CD4+. Este ensayo concluye que, para los pacientes con una mediana de CD4+ de 150 cels/ $\mu$ L, es mejor empezar el TAR en los dos primeros meses de tratamiento anti-TB.

El estudio CAMELIA (75), ensayo clínico aleatorizado, abierto, realizado en Camboya, tuvo como objetivo principal 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 cels/ $\mu$ L que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR (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 (8 semanas) del tratamiento anti-TB, (grupo 2, tratamiento tardío, 329 pacientes). La mediana de linfocitos CD4+ fue de 25 cels/ $\mu$ 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. Este ensayo clínico evalúa, para pacientes con CD4+ muy bajos, cómo de temprano ha de ser el inicio del TAR y concluye que, al menos para este subgrupo de pacientes, debe iniciarse en las dos primeras semanas de tratamiento anti-TB.

El ACTG-5221 (76) 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 cels/ $\mu$ L que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir un régimen de TAR (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 cels/ $\mu$ L). El 84% de los pacientes tenían TB pulmonar. La variable principal del estudio fue la incidencia de muerte o sida a las 48 semanas. Globalmente no se apreciaron diferencias en la mortalidad o progresión a sida entre los 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 cels/ $\mu$ 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,  $p=0,02$ ). Por el contrario, la incidencia de efectos adversos al tratamiento o de SRI fue inferior en el grupo de pacientes que recibió TAR tardío frente al grupo de TAR precoz, en todos los estratos de linfocitos CD4+. Así, la incidencia de SRI fue del 11% frente 5% en los grupos de tratamiento precoz y tardío respectivamente, ( $p=0,002$ ). Este estudio confirma los resultados del ensayo anterior, de que los pacientes gravemente inmunodeprimidos, deben iniciar el tratamiento en las dos primeras semanas.

En 2016 se presentó en Durban durante la conferencia de la *International AIDS Society* el estudio RAFA (78), ensayo aleatorizado, abierto, realizado en Benin, Guinea Conakri y Senegal. Se aleatorizaron pacientes con infección VIH con CD4>50 cels/ $\mu$ L sin TAR previo y TB confirmada a recibir TAR tras 2 semanas de tratamiento anti-TB ( $n=262$ ); tras 8 semanas ( $n=258$ ) y tras 8 semanas pero recibiendo tratamiento anti-TB con dosis altas de rifampicina (15mg/kg) ( $n=258$ ). La variable principal fue la mortalidad a los 12 meses. En aquellos pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ entre 50 y 100 cels/ $\mu$ L, la pauta con rifampicina a dosis altas e inicio de TAR a las 8 semanas fue la que presentó menor mortalidad respecto al inicio a las dos semanas (HR: 0,2; IC95% 0,04–0,9) y al inicio a las 8 semanas (HR: 0,12; IC95% 0,03–0,55), sin mayor toxicidad hepática. No hubo diferencias en supervivencia en pacientes con CD4>100 cels/ $\mu$ L.

Los ensayos clínicos aleatorizados presentados se han realizado en pacientes con TB pulmonar mayoritariamente y con baciloscopia positiva. Estaban diseñados para definir el tiempo óptimo de inicio del TAR en pacientes que reciben tratamiento anti-TB (74-77) y han mostrado que el inicio precoz el TAR es beneficioso en términos de mortalidad.

Estos resultados no se han observado en pacientes con meningitis tuberculosa. En un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado en Vietnam (79), 253 pacientes infectados por el VIH con meningitis tuberculosa fueron aleatorizados a recibir TAR (zidovudina, lamivudina y efavirenz) 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. 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 un 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;  $p=0,04$ ). La alta mortalidad de este estudio puede deberse a la gravedad de los pacientes y su atención en un área con escasos recursos sanitarios. Los resultados también pueden estar influidos por el diseño que compara el inicio en la primera semana y en la semana 8, sin puntos intermedios. Aunque estos hechos puedan arrojar dudas sobre los resultados del estudio, parece razonable extrapolar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos anteriormente comentados (2-5) y recomendar el inicio el TAR en la meningitis tuberculosa siguiendo los criterios utilizados en el para TB no meníngea.

Por otro lado, se han publicado otros ensayos clínicos en los que no se ha objetivado un beneficio en la supervivencia según el momento de inicio del TAR. Dos de ellos son ensayos con un tamaño muestral más pequeño; uno realizado en India (80) con 150 pacientes que tenían cualquier cifra de linfocitos CD4+ y otro realizado en Tailandia, (TIME) (81), con 156 pacientes que tenían menos de 350 linfocitos CD4+ / $\mu$ L. Para explorar la posibilidad de reducir más el intervalo entre el inicio TAR y el tratamiento anti-TB (antes de la segunda semana), se diseñó un ensayo clínico (82) que analizó la mortalidad a las 48 semanas en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+<200 cels/ $\mu$ L. Se aleatorizaron 478 pacientes (mediana de CD4 73 cel/ $\mu$ L) a recibir TAR basado en efavirenz en la primera semana y 4 semanas u 8 semanas después de iniciar tratamiento anti-TB. La mortalidad global a las 48 semanas fue 13,4% y no hubo diferencias estadísticamente significativas en los 3 brazos terapéuticos: 25, 18 y 15 por 100 personas-año en semana 1, 4 y 8 respectivamente ( $P = 0,2$ ). En el subgrupo de pacientes con CD4+ <50 cels/ $\mu$ L hubo una tendencia no significativa a mayor de mortalidad en el grupo que inició TAR en la primera semana. No hubo diferencias en hepatotoxicidad entre las distintas modalidades terapéuticas analizadas.

Todos los ensayos comentados se han centrado mayoritariamente en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4+. Para evaluar específicamente pacientes con mejor situación inmunológica se diseñó otro ensayo doble ciego controlado con placebo (83) que se realizó entre 2008 y 2013 en 4 países africanos. Se incluyeron 1.675 pacientes VIH con cifra de linfocitos CD4+ > 220 cels/ $\mu$ L tras dos semanas de tratamiento anti-TB y se aleatorizaron 1:1 de forma estratificada por recuento de linfocitos CD4+ (220-349 cels/ $\mu$ L frente a  $\geq$ 350 cels/ $\mu$ L) a recibir tratamiento temprano (a las 2 semanas del tuberculostático; n=834) o diferido (al final de los 6 meses de tratamiento anti-TB; n=841). El TAR elegido fue AZT+3TC+EFV. La variable principal combinada incluía el fallo del tratamiento tuberculoso, recurrencia de la TB o muerte en los 12 meses siguientes a iniciar tratamiento anti-TB y la variable secundaria fue mortalidad. La mediana del recuento de linfocitos CD4+ basal fue 367 cel/ $\mu$ L y el 56% de los pacientes tenían recuentos de linfocitos CD4+  $\geq$ 349 cel/ $\mu$ L. No hubo diferencias en la variable principal combinada (8,5% de pacientes en la rama temprana versus 9,2% en la diferida (p=0,9), ni en la mortalidad (RR: 1,4, IC95%: 0,8-2,3; p=0,23), ni en efectos secundarios grado 3 y 4. El 10% de los pacientes en cada grupo presentaron SRI. No hubo diferencias por estratos de linfocitos CD4+. Los autores explican la menor mortalidad de este ensayo por la cifra de linfocitos CD4+ más alta que en otros ensayos, entre otros motivos. El hecho de que no haya un grupo con inicio de TAR entre 2 semanas y 6 meses puede contribuir a la ausencia de diferencias de mortalidad.

Varios meta análisis han evaluado los ensayos comentados (84-86). Dos de ellos incluyen los mismos ensayos clínicos (84-85) y analizan 2.272 pacientes de 6 ensayos en los que se compara el efecto en la mortalidad de iniciar el TAR entre 2-4 semanas (temprano) y 8-12 semanas (tardío) tras el inicio de tratamiento anti-TB en pacientes con TB pulmonar sensible. Se excluye el ensayo clínico más grande ya que compara el inicio entre 2 semanas y 6 meses, (83), y el estudio realizado en meningitis tuberculosa (81). Los resultados de estos meta análisis son casi idénticos y concluyen que el inicio de TAR de forma temprana durante el tratamiento anti-TB se asoció con una disminución de la mortalidad (RR=0.78; IC95% = 0.63-0.98) y aumento de la tasa de reconstitución inmune (RR=2.19; IC95% = 1.77- 2.70) y muerte por reconstitución inmune (RR = 6.94; IC95% = 1.26-38.22). Por el contrario, no hubo asociación entre el momento del inicio de TAR y la tasa de curación de la TB, toxicidad medicamentosa, muerte por toxicidad medicamentosa, nadir de carga viral y aparición de nuevos eventos definitorios de sida. La respuesta inmunológica fue mayor en los pacientes que recibieron TAR de forma precoz. Yan et al (85) señaló como limitaciones de estos estudios la existencia de sesgos de selección, la restricción a infección pulmonar por micobacterias sensibles a tuberculostáticos, el ámbito limitado a África y Asia y la ausencia de estratificación por recuentos de linfocitos CD4+.

Un meta análisis adicional (86) incluyó 4.568 pacientes con infección por VIH y TB pulmonar de reciente diagnóstico, procedentes de 8 ensayos clínicos controlados que evaluaban el inicio temprano de TAR (1 a 4 semanas) versus tardío (8 a 12 semanas) tras inicio de tratamiento anti-TB, o diferido (inicio de TAR al final del tratamiento anti-TB). Como variable principal se evaluó la mortalidad por cualquier causa y la presencia de síndrome de reconstitución inmune (SRI). Los ensayos se realizaron en África, Asia y Estados Unidos. El inicio temprano del TAR se asoció con una reducción de la mortalidad por cualquier causa comparado con el inicio tardío [RR], 0.81 [IC95%, 0.66 a 0.99];  $I^2 = 0\%$ ). Esta asociación se mantuvo en el subgrupo de pacientes con recuento de CD4 < 50 cels/ $\mu$ L (RR, 0.71 [IC, 0.54 a 0.93];  $I^2 = 0\%$ ) pero no entre aquellos con recuentos de linfocitos CD4 mayores 50 cel/ $\mu$ L. El tratamiento temprano se asoció con mayor incidencia de síndrome de reconstitución inmune respecto al inicio tardío (RR, 2.31 [IC, 1.87 a 2.86];  $I^2 = 19\%$ ). En este meta análisis, se consideró que el riesgo era sesgo bajo, aunque pocos ensayos proporcionaron datos para análisis de subgrupos.

Por tanto, de los ensayos clínicos y meta análisis 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 es mayor en los pacientes con recuentos más bajos de linfocitos CD4+.

3.- En pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 50 cels/ $\mu$ 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 cels/ $\mu$ 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.

### **Recomendaciones:**

1.- En pacientes con infección por VIH y TB se debe iniciar el TAR durante el tratamiento de la TB ya que reduce el riesgo de muerte,. (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

2.- En pacientes con infección por VIH y TB que presentan recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 50 cels/ $\mu$ L se debe iniciar el TAR lo antes posible, tras comprobar la tolerancia al tratamiento anti-TB y no más tarde de las dos primeras semanas, ya que reduce el riesgo de muerte y desarrollo de sida (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

3.- En pacientes con infección por VIH y TB que presentan recuentos de linfocitos CD4+ superiores a 50 cels/ $\mu$ L se debe iniciar el TAR una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento de la TB 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 VIH, el tratamiento concomitante antiviral y de la TB conlleva un buen número de problemas. Las interacciones entre fármacos antirretrovirales y anti-TB, 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 anti-TB está motivada porque las rifamicinas, fármacos fundamentales en el tratamiento de la TB, 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) (87-89) y maraviroc, provocando una disminución de sus concentraciones plasmáticas. Los inhibidores de la integrasa se metabolizan primero por glucuronidación (UGT1A1), y son sustrato de la glicoproteína P, ambos también inducidos por rifampicina (17,54,90)

La interacción entre rifamicinas e 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 (17,54,90). Una excepción la constituye tenofovir alafenamida (TAF) porque la rifampicina disminuye los niveles de TAF y no está recomendado su uso conjunto (91). Sin embargo, algunos estudios recientes han mostrado que a pesar de que la concentración plasmática de TAF disminuye un 55% al administrarlo con rifampicina, la concentración intracelular de tenofovir es 76% más alta con TAF que con la dosis estándar de tenofovir disoproxil fumarato. Estos datos prometedores tendrán que ser corroborados para poder recomendar el uso de TAF de forma conjunta con rifampicina (92).

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 su uso junto a rifampicina (93,94). Entre los ITINN, la rifampicina afecta más a la farmacocinética de nevirapina (95-97) que a la de efavirenz (98,99). Varios ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad de ambos fármacos en pacientes coinfectados con VIH y TB que reciben rifampicina (100). Un meta análisis evaluó los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados y 4 estudios retrospectivos (101). Un total de 833 pacientes recibieron nevirapina y 1.424 efavirenz. La proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta virológica (RNA VIH <400 copia/ml) fue mayor en el grupo de efavirenz, RR 1.07, IC95% 0.98-1.16 ( $p=0.146$ ), pero no hubo diferencias cuando se valoró la respuesta virológica con el dintel de RNA VIH <50 copia/ml (RR) 1.10, IC95%: 1.03-1.17 ( $p = 0.004$ ). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad ni en los resultados del tratamiento de TB. Hubo mayor riesgo de interrupción de TAR por efectos adversos en el grupo de nevirapina (RR 0.43, IC95%: 0.23-0.81,  $p = 0.009$ ). Efavirenz, a dosis de 600 mg/día, es el fármaco de cuyo uso se dispone una 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 (75-77,79). Este 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. En el caso de nevirapina, tampoco es necesario modificar la dosis habitual (17).

Rifampicina produce un descenso del AUC de raltegravir del 40% (17). A pesar de que la reducción de la concentración plasmática de raltegravir administrado con rifampicina se puede compensar con un aumento de la dosis de raltegravir a 800 mg BID (102), los estudios farmacocinéticos in vitro posteriores han demostrado una potencia antiviral similar en el rango de dosis de 100-600 mg bid (103).

En la búsqueda de una mayor evidencia, se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado que incluyó 155 pacientes infectados por el VIH sin TAR previo, diagnosticados de TB (104). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tenofovir/emtricitabina junto a efavirenz (600 mg/día), raltegravir (400 mg bid) o raltegravir (800 mg bid). A las 24 semanas de inicio del TAR: 67%, 78% y 76% de los pacientes alcanzaron RNA-VIH 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 menor número de mutaciones de resistencias a

inhibidores de integrasa y a ITIAN en el brazo de 800 mg bid de raltegravir. Sin embargo, el diseño del estudio no tenía poder suficiente para demostrar diferencias entre los tres regímenes, lo que limita las conclusiones.

Los resultados del sub-estudio farmacocinético de este ensayo mostraron que la dosis doble de raltegravir compensa el descenso de niveles del fármaco provocado por la inducción que produce la rifampicina (105). Sin embargo, la dosis estándar de raltegravir se asoció con concentraciones ligeramente disminuidas del fármaco durante su coadministración con rifampicina, lo que permite valorar su uso conjunto en la coinfección VIH-TB. (105). Todo ello, avala el uso conjunto de raltegravir con rifampicina en pacientes con TB. En estos casos, las agencias reguladoras recomiendan aumentar la dosis de raltegravir a 800 mg bid (90,106). En caso de utilizar la dosis de 400 mg bid, se debería monitorizar la concentración plasmática mediante la determinación de niveles. La formulación de raltegravir QD está contraindicada con rifampicina (107).

Dolutegravir es un potente inhibidor de la integrasa del VIH cuyas concentraciones también se afectan con la coadministración de rifampicina (19-21). La AUC de dolutegravir se reduce un 54% al administrarlo conjuntamente con rifampicina en voluntarios sanos. Este descenso se compensa duplicando la dosis de dolutegravir (50 mg/12h) tal como se demostró en estudios fase I (108).

En 2018, se han presentado los resultados a 24 semanas del estudio INSPIRING, realizado en África, Asia, América y Europa (109). Es un ensayo clínico fase IIIb que compara la eficacia de dolutegravir y efavirenz en pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TB y tienen más de 50 linfocitos CD4+/ $\mu$ L y más de 1000 copias/mL de RNA viral. Se aleatorizaron (3:2) pacientes coinfectados a recibir TAR tras 8 semanas de tratamiento anti-TB. Una rama recibió TAR basado en dolutegravir (n=69, media de CD4+: 208 cels/ $\mu$ L) a dosis 50mg/12h y otra en efavirenz (n=44, media de CD4 202 cels/ $\mu$ L) hasta completar el tratamiento anti-TB. El TAR acompañante fue TFV/3TC o FTC en la mayoría de los casos. El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes con carga viral <50 copias/ml RNA VIH en la semana 48 (FDA *snapshot*, análisis por intención de tratar) En el análisis preliminar a las 24 semanas, un 81% de pacientes (IC 95%: 72%, 90%) en la rama de dolutegravir frente a un 89% (IC 95%: 79%, 98%) en la rama de efavirenz alcanzaron carga viral <50 copias/ml RNA VIH. Los efectos adversos de cualquier tipo ocurrieron en un 72% en la rama de dolutegravir y 91% en la de efavirenz. Las tasas de SRI fueron bajas y sin diferencias entre grupos: 6% en la rama de dolutegravir y 9% en la rama de efavirenz. El estudio no tenía poder para demostrar diferencias entre ramas en el objetivo principal, por lo que no permite realizar recomendaciones sólidas basadas en este sentido.

En el sub-estudio farmacocinético se demostró que la concentración de dolutegravir (50 mg/12h) con rifampicina fue similar a la dosis estándar sin rifampicina. Por tanto, dolutegravir 50 mg/12h parece efectivo y se tolera bien en adultos coinfectados con HIV/TB en tratamiento con rifampicina (109).

Respecto a elvitegravir/cobicistat, no se recomienda su uso conjunto con rifampicina por la existencia de una interacción farmacocinética significativa que disminuye las concentraciones tanto de elvitegravir como de cobicistat (110). Tampoco se recomienda el uso conjunto de bictegravir y rifampicina. Rifampicina reduce las concentraciones de bictegravir en plasma incluso cuando bictegravir se administra doble dosis(111).

Del mismo modo, rifampicina disminuye los niveles (AUC) de cabotegravir (CAB) oral en un 59% en estudios en voluntarios sanos, y se prevé que al administrar rifampicina con la forma de CAB de acción prolongada disminuyan los niveles de CAB, por lo que no se recomienda su uso conjunto hasta disponer de nuevos estudios que proporcionen más información (112).

Maraviroc es un inhibidor del correceptor CCR5 que inhibe la entrada del VIH en la célula (54). 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 (89,113). 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 (90).

El uso combinado de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) con rifampicina plantea serios problemas de toxicidad (114,115) por lo que el uso concomitante de ambos se encuentra contraindicado (18-20). Lopinavir/ritonavir a dosis aumentadas (800/200 mg BID) alcanza niveles suficientes para poder utilizarlo concomitante con rifampicina en caso de que sea imposible usar otros fármacos (116).

Enfuvirtide, un inhibidor de la fusión, puede administrarse conjuntamente con rifampicina ya que no existe interacción (117).

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 y revisión de interacciones. 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 (89,90). Se han descrito fracasos de tratamiento anti-TB 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 (26,27). 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 anti-TB al impedir el uso de formulaciones galénicas de combinaciones de fármacos anti-TB. Por todos estos motivos se recomienda evitar el uso simultáneo de rifabutina e //r y, si es posible, valorar otras alternativas terapéuticas (17,54,90).

### **Interacciones farmacológicas entre los fármacos utilizados para TB MDR/XDR y el TAR**

Respecto a las interacciones del TAR con los antituberculosos dirigidos a tratar los casos de TB multirresistente, hay que señalar que no está contraindicado ningún fármaco ARV ni son necesarios ajustes de dosis cuando se utilicen quinolonas, fármacos inyectables (Grupo B) o fármacos orales de segunda línea (Grupo C) (16)

En cuanto a los nuevos fármacos de tercera línea, bedaquilina tiene un metabolismo hepático a través de CYP3A4. Su uso concomitante con inductores de CYP3A4, como efavirenz o etravirina, podría disminuir su eficacia y no está recomendado. Por otro lado, la combinación con inhibidores de CYP3A4 (como darunavir o atazanavir potenciados con ritonavir o cobicistat o elvitegravir/cobicistat) aumentan la exposición plasmática de bedaquilina y el riesgo de efectos adversos y tampoco se recomienda. Bedaquilina puede aumentar el intervalo QT del ECG. Se recomienda evitar su uso con otros fármacos que puedan prolongar el QT como las fluorquinolonas, clofazimina o delamanid, o, si no fuera posible, utilizar con precaución y con monitorización del ECG (118).

Por último delamanid no es un fármaco metabolizado por el sistema del citocromo P450 y no son esperables interacciones relevantes con los fármacos ARV [119].

### **Recomendaciones:**

1.- En pacientes con infección por VIH y TB en tratamiento con rifampicina se recomienda como régimen de TAR de inicio de uso preferente la combinación de tenofovir DF/emtricitabina (dosis habituales) o abacavir/lamivudina (dosis habituales) más efavirenz a dosis de 600 mg/día. (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

2.- Se recomiendan como regímenes alternativos (1) raltegravir (800 mg cada 12 horas) con tenofovir DF/emtricitabina o abacavir/lamivudina . (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*) o dolutegravir (50 mg/12horas) con abacavir/lamivudina o tenofovir DF/emtricitabina (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*)

4.- En situaciones especiales en las que no sea posible utilizar ninguno de los regímenes anteriores, se puede valorar el uso de otros regímenes de TAR como maraviroc (a dosis de 600 mg cada 12 horas) con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*), o nevirapina (dosis habituales) con tenofovir DF/emtricitabina o abacavir/lamivudina (*Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*) o lopinavir/ritonavir (a dosis 800/200 mg cada 12 horas) con tenofovir DF/emtricitabina o abacavir/lamivudina (*Recomendación fuerte, 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 (120). 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 anti-TB (121) 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 (122,123). 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 (123,124). 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 (124-127). La mayor parte de los casos de SRI ocurren dentro de los 3 primeros meses del inicio del tratamiento antituberculoso (125,126). Las manifestaciones clínicas del SRI incluyen fiebre persistente, aparición de nuevas adenopatías o abscesos tuberculosos o su crecimiento, empeoramiento de los infiltrados pulmonares o aparición de serositis (127). Se debe realizar el diagnóstico de SRI solo si se excluye el fracaso del tratamiento de la TB, la hipersensibilidad a los medicamentos y la existencia de otras infecciones oportunistas y neoplasias.

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 (123) 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 más 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.

Aunque se ha especulado con que los inhibidores de la integrasa podrían favorecer la aparición de SRI debido a la mayor rapidez del descenso de la carga viral al que se asocian, datos recientes procedentes de un ensayo clínico de intensificación con raltegravir no han encontrado asociación entre el uso de este fármaco y la tasa de SRI. El estudio REALITY aleatorizó a 1805 personas con VIH mayores de 5 años de edad e inmunodepresión avanzada (>100 CD4/uL) a iniciar TAR durante las primeras 12 semanas con 2 ITIAN+1 ITINAN+raltegravir o 2 ITIAN+1 ITINAN. A las 48 semanas de seguimiento 89 sujetos (9,9%) en el brazo de intensificación con raltegravir y 86 sujetos (9,5%) en el brazo comparador experimentaron SRI fatal o no fatal (128).

En un estudio prospectivo que incluyó 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 a dosis de 1.5 mg/kg/día al inicio del TAR durante 4 semanas y a continuación a dosis de 0.75 mg/kg/día durante 2 semanas hasta suspenderlo, el 47% (16/34) de los pacientes desarrollaron SRI. 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 (129).

Los pacientes con síntomas de SRI leves 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 a dosis de 1.5 mg/kg/día al inicio del TAR durante 2 semanas y a continuación a dosis de 0.75 mg/kg/día durante otras 2 semanas produce menos ingresos y procedimientos invasivos por SRI y no se asocia a mayor tasa de efectos adversos (41).

Recientemente, se ha comunicado los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo realizado en Sudáfrica, en el que se aleatorizó a 240 sujetos con VIH de alto riesgo para SRI (inicio de tratamiento tuberculostático en los 30 días previos y recuento de CD4<100 cels/uL) a recibir prednisona 40 mg/día durante dos semanas, seguido de 20 mg/día durante dos semanas más o placebo, en combinación con TAR de inicio. Tras 12 semanas de seguimiento, el uso de prednisona redujo el riesgo de SRI tuberculoso en un 30% y el uso posterior de corticoides para tratamiento del SRI en un 53%. La intervención fue bien tolerada, sin aumento del riesgo de infecciones o neoplasias (130).

En pacientes con SRI refractario a corticosteroides no existen evidencias que permitan recomendar el uso de otros fármacos. En esta situación, existen pequeñas series de casos que han sugerido que el uso de talidomida (131) o de infliximab podría ser útil (132). La experiencia con otros tratamientos es anecdótica y no se pueden recomendar (133).

#### **Recomendaciones:**

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

2.- Las formas leves de SRI deben tratarse 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*).

4.- La administración de prednisona (40 mg/día durante 2 semanas, seguido de 20 mg/día durante 2 semanas más) previene el desarrollo de SRI en personas con TB y menos de 100 CD4/uL (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*).

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

### **5.1.- Conceptos**

La TB resistente a fármacos anti-TB se ha convertido en un problema de primera magnitud a nivel mundial [1,134]. Desde el punto de vista clínico implica la necesidad de un tratamiento más complejo y prolongado, con un mayor número de fármacos, con mayor toxicidad, coste más elevado y globalmente menor eficacia, lo que aumenta la morbimortalidad de los pacientes [1,134-139]. En términos de salud pública la TB resistente a anti-TB constituye una amenaza para el control de la enfermedad [1,134].

La presencia de resistencia a un único fármaco se denomina monorresistencia y cuando existe resistencia a más de una droga que no incluya H y R se define como polirresistencia. El término TB multirresistente (MDR-TB) se reserva para definir la resistencia a H y R, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea. Se define como TB extensamente resistente (XDR) cuando existe resistencia a H, R, fluoroquinolonas y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) (138,140-142).

Aunque la TB multirresistente representa solo un pequeño porcentaje de las TB en España (143,144), incluidos los pacientes con infección por VIH, la prevalencia creciente de TB



resistente en el todo del mundo, junto con el incremento de los diagnósticos en personas procedentes de otras áreas geográficas, obliga a tener en cuenta esta realidad a la hora de afrontar el manejo de los pacientes con diagnóstico de TB.

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

El tratamiento en un paciente con TB resistente debe estar siempre guiado por los resultados del estudio de sensibilidad a fármacos anti-TB. Además, si el tratamiento ya se había iniciado al conocer el estudio de sensibilidad, hay que considerar la posibilidad de que el paciente haya podido realizar monoterapia o biterapia encubiertas y que ello haya podido originar el desarrollo de resistencia a algún otro fármaco de la pauta. Por el mismo motivo, no es recomendable reducir el número de fármacos anti-TB del régimen antes de disponer del estudio basal de sensibilidad, especialmente en pacientes sin respuesta terapéutica favorable.

En ausencia de estudio de sensibilidad a fármacos anti-TB y hasta la disponibilidad del mismo debe considerarse inicialmente la posibilidad de TB resistente en pacientes con (16, 138,142, 145).

- Exposición conocida a un paciente con TB resistente.
- Procedencia de una zona de alta prevalencia de TB resistente
- No respuesta clínica al tratamiento inicial y/o persistencia de baciloscopia positiva después de 2 meses de tratamiento o cultivo positivo después de 3 meses de tratamiento
- Antecedente de otro episodio de TB, especialmente si el tratamiento no fue directamente observado o fue interrumpido.

Un avance importante que ha mejorado de forma considerable el manejo de los pacientes con TB multirresistente ha sido la disponibilidad de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos que permiten detectar mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB en pocas horas y con una alta sensibilidad. Las más utilizadas y recomendadas son la PCR a tiempo real (por ejemplo *Xpert® MTB/RIF*, que permite detectar resistencia a R) y la PCR con hibridación inversa en tiras de nitrocelulosa (por ejemplo *GenoType® MTBDRplus*, puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a R y H) (146). Dado que la presencia de resistencia a R se considera un indicador de posible multirresistencia (138), esta prueba permite detectar de forma precoz la posibilidad de TB MDR o XDR e iniciar un tratamiento empírico más apropiado. Actualmente la OMS recomienda el uso de pruebas de diagnóstico rápido de resistencia a rifampicina mediante detección mutaciones de resistencia por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, siempre que sea posible [118,142]. No obstante, en países con baja prevalencia de TB resistente, como puede ser España, el diagnóstico de TB resistente debe ser confirmado y su tratamiento guiado por el estudio de sensibilidad antibiótica.

En general, las recomendaciones para el tratamiento de la TB MDR y XDR en pacientes con infección por VIH son las mismas que para la población VIH-negativa, teniendo en cuenta, que se deberá revisar la compatibilidad del tratamiento anti-TB con el TAR [16,142, 144,145,147(ver apartado 3.2.).

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 suficiente para definir la duración óptima del tratamiento de la TB MDR y XDR. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las recomendaciones sobre el tratamiento de la TB resistente se basan en estudios observacionales y reglas básicas consensuadas por expertos [16,136, 138,142, 144,145, 147-149].

1.- Añadir solamente un nuevo fármacos anti-TB a un régimen que ha fracasado puede originar la realización de monoterapia encubierta y el desarrollo de resistencias a los nuevos fármacos anti-TB utilizados, comprometiendo el éxito de futuros tratamientos.

2.- El tratamiento recomendado para la TB MDR y XDR es la combinación de al menos 5 fármacos activos no utilizados previamente. En la actualidad, la inclusión de un fármaco de administración parenteral, siempre que sea posible, continúa siendo uno de los pilares del tratamiento. La disponibilidad de nuevos fármacos activos frente a *Mycobacterium tuberculosis* MDR y XDR puede hacer que en un futuro próximo se reconsidere la necesidad de utilizar un fármaco inyectable, lo que supondría una mayor comodidad y una probable reducción de la toxicidad.

3.- El tratamiento de la TB resistente comporta el uso de un número elevado de fármacos durante un largo periodo de tiempo, lo que incrementa de forma considerable el coste. Por el perfil de toxicidad de los fármacos y su uso prolongado existe, además, un mayor riesgo de efectos adversos que puede comprometer la adherencia al tratamiento y su eficacia. Es fundamental que el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos esté dirigido o supervisado por un experto.

4.- Es recomendable incluir a los pacientes con TB MDR y XDR en un programa de tratamiento directamente observado (TDO) durante todo el periodo de tratamiento.

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

Aunque, como se ha comentado anteriormente, no existen ensayos clínicos que aporten el nivel de evidencia necesario para establecer recomendaciones firmes respecto a la duración óptima del tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB, se considera que el tiempo mínimo de tratamiento debe ser de 12 a 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 al menos 3 fármacos orales activos hasta el final del tratamiento.

Teniendo en cuenta que el resultado del estudio de sensibilidad antibiótica se conocerá, habitualmente, después de haber iniciado un tratamiento, de forma práctica pueden distinguirse 2 escenarios, en función del número de fármacos anti-TB utilizados en el régimen inicial:

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 este caso se debe suspender todo el régimen que ha fracasado y sustituirlo por una nueva combinación de 5 fármacos anti-TB activos, según el estudio de sensibilidad, seleccionados con el siguiente orden de prioridad ( **Tabla 4**) [138,142, 16,144,145]:

1. Fármacos anti-TB de primera línea no utilizado previamente (E ó Z). Puede considerarse la inclusión también de isoniazida a dosis altas
2. Incluir un fármaco de grupo A (fluoroquinolonas, preferiblemente Moxifloxacino).
3. Incluir un fármaco anti-TB de administración parenteral (Grupo B): amikacina, capreomicina, kanamicina o estreptomina (solo en caso de susceptibilidad probada a estreptomina y no disponibilidad de otros)
4. Incluir al menos dos fármacos anti-TB de segunda línea (Grupo C): etionamida o protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina).
5. Si no se consigue seleccionar el número de fármacos anti-TB activos deseado, incluir fármacos de tercera línea (Grupo D2: bedaquilina, delamanid; Grupo D3: ácido p-aminosalicílico (PAS), imipenem/cilastatina, meropenem, amoxicilina/clavulánico) hasta completar un mínimo de 5 fármacos activos.

b.- Pacientes tratados inicialmente con un régimen que incluía 4 fármacos anti-TB (HRZE). En esta situación hay que considerar que el paciente ha realizado biterapia con Z y E 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/o el paciente presentaba TB cavitada. En esta situación se debe suspender HR, y construir un nuevo régimen con al menos 5 fármacos activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad. 1.- Incluir si es posible por el perfil de resistencia basal Z y/o E, pese a la comentada posibilidad de resistencia secundaria. Seguir los pasos 2, 3, 4 y 5 descritos anteriormente.

Las guías de la OMS para tratamiento de la TB multirresistente actualizadas en 2016 incluyen la posibilidad de una pauta corta de tratamiento (9–12 meses) para aquellos pacientes con TB MDR, incluyendo también pacientes con infección por VIH, no tratados previamente con fármacos de segunda línea y en los que se pueda descartar resistencia a fluorquinolonas y a los agentes de administración parenteral. El régimen consiste en una fase de inducción de 4-6 meses con Z, E, dosis altas de I, moxifloxacino, kanamicina, protionamida y clofazimina, seguida de 5 meses de Z, E, moxifloxacino y clofazimina. La indicación de esta pauta se basa en su eficacia en estudios observacionales y sus ventajas incluyen mejorar la tolerabilidad y reducir el coste del tratamiento. La TB extra pulmonar se considera una contraindicación para el régimen de tratamiento corto [142, 150,151].

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

El régimen de tratamiento recomendado en los casos de TB-XDR lo constituye una combinación de al menos 5 fármacos anti-TB activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad [16,138,142,144,145,152]:

- 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 (Grupo B) (**Tabla**).
- 3.- Incluir fármacos anti-TB de segunda línea (Grupo C) (**Tabla**).
- 4.- Incluir fármacos anti-TB de tercera línea (Grupo D2 y D3) (**Tabla**).

La pauta de tratamiento recomendada para la TB XDR consistiría en una fase de inducción con al menos 5 fármacos seguida de 12 meses, en función de la respuesta clínica y microbiológica, con al menos 3 fármacos.

#### **5.5.- Nuevos fármacos y nuevas pautas de tratamiento para la TB multirresistente**

En un futuro próximo el tratamiento de pacientes con MDR y XDR-TB puede cambiar sustancialmente gracias al desarrollo de nuevos fármacos anti-TB. Entre ellos bedaquilina, de la familia de las diarilquinolinas y el nitroimidazol delamanid han demostrado potente actividad frente a MDR-TB en ensayos clínicos controlados con placebo y están actualmente aprobados para su uso en TB MDR y XDR [153,154]. Otro nitroimidazol, pretomanida (PA-824, TB Alliance) y nueva oxazolidinona activa frente a MDR-TB, Sutezolid (PNU-100480, Pfizer) se encuentran en fase de investigación [155-157].

Recientemente, los resultados preliminares de un ensayo clínico (NIX-TB Trial) han sugerido que una combinación de 3 fármacos administrados todos ellos por vía oral podría ser tan eficaz como las pautas largas con al menos 5 fármacos [158,159]. Se trata de un ensayo clínico abierto y sin brazo comparador (ya que no está establecido un tratamiento único estándar para la TB-XDR) llevado a cabo en dos centros en Sudáfrica. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación bedaquilina, pretomanida y linezolid (en dosificación 1200 mg una vez al día) durante 6 meses (más 3 meses adicionales si el cultivo persistía positivo al 4º mes) en pacientes con TB pulmonar XDR o también MDR que hubieran presentado intolerancia o no respuesta a un tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con infección por VIH con recuento de CD4 < 50 células/ $\mu$ L.

La variable de resultado principal fue la incidencia de fracaso bacteriológico, recidiva o fracaso clínico tras 6 meses de seguimiento después de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 72 pacientes, de los cuales 37 (51%) tenían infección por VIH. El 65% eran pacientes con TB-XDR, el 11% con TB-MDR con intolerancia al tratamiento y el 24% TB-MDR con fracaso terapéutico previo.

Hasta el momento solo se han dado a conocer resultados parciales de 31 pacientes que han completado 6 meses de seguimiento tras la finalización del tratamiento, entre los cuales hubo únicamente 2 recidivas. Cuatro pacientes fallecieron durante el estudio, todos ellos en las primeras 8 semanas. De los supervivientes, en todos ellos se documentó negativización del cultivo a los 4 meses de tratamiento, sin requerir, por tanto, extensión del periodo de tratamiento (y 26 pacientes a las 8 semanas). El tratamiento fue en general bien tolerado. Los

efectos adversos por linezolid fueron frecuentes (polineuropatía, mielosupresión) pero manejables. No se reportaron casos de neuritis óptica. No hubo retiradas de tratamiento por toxicidad hepática.

Aunque se trata de un estudio pequeño, los resultados de este ensayo clínico abren la posibilidad de un cambio de paradigma en el tratamiento de la TB-XDR por su alta eficacia y simplicidad.

#### **Recomendaciones:**

1. Las recomendaciones para el tratamiento de la TB MDR y XDR en pacientes con infección por VIH son las mismas que para la población VIH-negativa, teniendo en cuenta, que se deberá revisar la compatibilidad del tratamiento anti-TB con el TAR (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).
2. Se recomienda la utilización de pruebas de diagnóstico rápido de resistencia a rifampicina mediante detección mutaciones de resistencia por técnicas de amplificación genética (Xpert MTB/RIF), siempre que sea posible. (*Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*)
3. Se recomienda que el tratamiento de la TB resistente esté dirigido o supervisado por un experto (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).
4. Se recomienda incluir a todos los pacientes con TB MDR y XDR en un programa de tratamiento directamente observado (TDO) durante todo el periodo de tratamiento (*Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*).

**Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según el sistema GRADE**

<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 excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.	Es probable que abordajes alternativos puedan ser mejores para determinados pacientes en algunas circunstancias. Es probable que nuevas investigaciones (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.

	Régimen alternativo
Sin pirazinamida	2HRE/7HR 2HRE y fluoroquinolona/aminoglucósido/4-7HR 9 HRE
Sin isoniacida	2RZE/10RE 9-12RE + quinolona con/sin aminoglucósido
Sin rifampicina	2HES/10HE 9-12HE + quinolona con/sin aminoglucósido
Sin todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos	12-24E + quinolona con/sin aminoglucósido 18-24ES + quinolona Quinolona + un inyectable (aminoglucósido o capreomicina) + E o cicloserina

**Tabla 2. Pautas alternativas de tratamiento antituberculoso en caso de hepatotoxicidad**

Fase de la interrupción	Detalles de la interrupción	Manejo
Durante la fase intensiva	< 4 días de duración	Continuar el tratamiento y completar el número de dosis (siempre que todas las dosis se completen en los 3 primeros meses)
	> 4 días de duración	Reiniciar el tratamiento desde el principio
Durante la fase de continuación	Recibió ≥ 80% de las dosis y los BAAR fueron negativos en los test iniciales	No sería necesario prolongar la terapia.
	Recibió ≥ 80% de las dosis y el BAAR fue positivo en los test iniciales	Continuar el tratamiento hasta que todas las dosis sean completadas
	Recibió ≥ 80% de las dosis y el tiempo acumulado de interrupción es < 3 meses	Continuar el tratamiento hasta que todas las dosis sean completadas no ser que el tiempo acumulado de interrupción sea < 2 meses. Si el tratamiento no puede ser completado dentro del marco temporal del régimen, comenzar el tratamiento desde el principio en la fase de inducción (2 meses) y la fase de consolidación (4 meses) (b)
	Recibió < 80% de las dosis y el tiempo acumulado de interrupción es > 3 meses	Reiniciar el tratamiento desde el principio en fase de inducción (2 meses) y fase de consolidación (4 meses)

(a) En los pacientes con interrupciones de tratamiento, es preciso la toma de nuevas muestras para valorar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y sensibilidades a fármacos antituberculosos.

(b) Las recomendaciones para el tratamiento de marco temporal del régimen, en Estados Unidos y en varios países europeos, es administrar todas las dosis de tratamiento de la fase de inducción en los primeros 3 meses y todas las dosis de tratamiento de la fase de consolidación de 2 meses en 4 meses. De modo que el tratamiento de 6 meses podría cumplirse en 4 meses.

Tabla 3.- Manejo de las interrupciones de tratamiento



<b>Grupo A</b> <b>Fluoroquinolonas</b>	<b>Grupo B</b> <b>Fármacos de segunda línea inyectables</b>	<b>Grupo C</b> <b>Fármacos de segunda línea orales</b>	<b>Grupo D1*</b>	<b>Grupo D2**</b>	<b>Grupo D3***</b>
Moxifloxacino	Amicacina	Etionamida o protionamida	Pirazinamida	Bedaquilina	PAS
Levofloxacino	Capreomicina	Cicloserina	Etambutol	Delamanid	Imipenem
Gatifloxacino	Kanamicina	Linezolid	Isoniacida a dosis altas		Meropenem
	Estreptomicina	Clofazimina			Amoxicilina-Clavulanico

**Tabla 4.** Selección de fármacos para el tratamiento de TB MDR y XDR. \*Grupo D1: fármacos de primera línea, pero su uso en TB MDR/XDR está condicionado a los estudios de sensibilidad antibiótica y siempre en combinación con fluorquinolonas y fármacos de segunda línea. \*\*Grupo D2: Nuevos FAT con actividad frente a cepas de Mycobacterium tuberculosis MDR y XDR. Su posición dentro del tratamiento de la TB multirresistente deberá ser evaluado en base a los resultados de los ensayos clínicos fase III. \*\*\*Grupo D3: estos fármacos solo deben ser utilizados en combinación con al menos 5 fármacos activos en la fase de inducción, o cuando no pueda completarse un régimen de 5 agentes activos con fármacos de los otros grupos.

## Referencias:

- 1.- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Ginebra (Suiza); 2017. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Acceso 25 de Mayo de 2018).
- 2.- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989; 320: 545–550
- 3.- Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1292–1297.
- 4.- Post F, Wood R, Pillay G. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: Radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76: 518–521.
- 5.- Machuca I, Vidal E, Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:366-374.
- 6.- Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18: 700-708.
- 7.- Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Perez-Elías MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 1393–400.
- 8.- Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, Pérez-Camacho I. 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). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 672-684
- 9.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-1051.
- 10.- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
- 11.- 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.
- 12.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-1173.
- 13.- 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- 1110.
- 14.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-998.
- 15.- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147.
- 16.- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents:

Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. URL: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) (Acceso 25 de Mayo de 2018).

17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. URL:

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Acceso 25 de Mayo de 2018).

18. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1> (Acceso 25 de Mayo de 2018).

19. Onyebujoh PC, Ribeiro I, Whalen CC. Treatment Options for HIV-Associated Tuberculosis. *J Infect Dis* 2007; 196 Suppl 1:S35.

20. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva. 2017.

21.- Perez-Camacho I, Rivero-Juarez A, Kindelan JM, Rivero A. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Suppl 1: 41-46.

22.- Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F, et al. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34: 517-523.

23.- Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1.

24. 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. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 210–218.

25. 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.

26.- 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; 48:1471–1474.

27. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, Stambaugh JJ, Maasen D, Ashkin D, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1305–1311.

28.- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. World Health Organization Web site. URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf?ua=1) . 2010. (Acceso 25 de Mayo de 2018).

29.- 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: 1154–1163.

- 30.- Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et. al. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 485-493.
- 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.- Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL et. al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 551-566.
- 34.- Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R et. al. Adherence to tuberculosis treatment of prisoners. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy program for prisoners before and after release. *Eur Respir J.* 1998; 12: 967-71.
- 35.- Elliott AM, Luzzza 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.- 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
- 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: 183-188.
- 40.- Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et. Al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014; 371:1121.
- 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.- Pulido F, Peña JM, Rubio R, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1997; 157:227-232.
- 43.- 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.
- 44.- Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, 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: 779-784.
- 45.- Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA, 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.
- 46.- el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1148-1158.
- 47.- 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.
- 48.- Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et. Al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1154-1163.
- 49.- Akksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyakitja D, Monkongdee P, Sitti W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1001-1007.
- 50.- Boeree MJ, Hoelscher M. *High-dose rifampin, SQ109 and moxifloxacin for treating TB: the PanACEA MAMS-TB trial. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA, abstract 95LB, 2015.*
- 51.- Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *Clin Respir J* 2015; 9: 143-152.
- 52.- Kumar N, Kedarisetty CK, Kumar S, et al. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5760-5772.
- 53.- Kim WS, Lee SS, Lee CM, et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 50.
- 54.- Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al Tratamiento Antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Actualización Enero 2018). URL: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf) (Acceso 25 de Mayo de 2018).
- 55.- Myall K, Milburn HJ. An update on the management of latent tuberculosis infection and active disease in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127: 681-686.
- 56.- Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 Suppl 2: S123-131.
- 57.- Aguado JM, Silva JT, Samanta P, et al. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr* 2016; 4. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016.
- 58.- Santoro-Lopes G, Subramanian AK, Molina I, et al. Tuberculosis Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation* 2018; 102: S60-S65.
- 59.- Yoo JW, Jo KW, Kim SH, et al. Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients. *Transpl Int* 2016; 29: 549-558.
- 60.- Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: disease characteristics and outcomes in the current era. *Prog Transplant* 2014; 24: 37-43.

- 61.- Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 7: 89-101.
- 62.- 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.
- 63.- Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterium tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95: 1173-1181.
- 64.- Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-12):1–81.
- 65.- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 710–725.
- 66.- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807–819.
- 67.- Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300: 423-430.
- 68.- Martínez-Sanz J, Lago-Gómez MR, Rodríguez-Zurita ME, Martín-Echevarría E, Torralba M. Epidemiological, clinical, microbiological and therapeutic differences in tuberculosis disease in patients with and without HIV infection. *Med Clin (Barc)*. 2018;150: 303-306.
- 69.- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 15; 174: 935-952.
- 70.- Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014; 74: 839-854.
- 71.- Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2149-2160.
- 72.- Jayakumar A, Vittinghoff E, Segal MR, et al. Serum biomarkers of treatment response within a randomized clinical trial for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95:415-20.
- 73.- Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:148-52.
- 74.- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 697–706.
- 75.- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E 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.
- 76.- 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.

- 77.- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-501.
- 78.- Merle CS, Floyd S, Ndiaye A, Galperine T, Furco A, De Jong BC, et al. High-dose rifampicin tuberculosis treatment regimen to reduce 12-month mortality of TB/HIV co-infected patients: the RAFA trial results. *JIAS*. 2016;19(5):38.
- 79.- Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-1383.
- 80.- Sinha S, Shekhar RC, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*. 2012;12:168.
- 81.- Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efficacy and Safety of Antiretroviral Therapy Initiated One Week after Tuberculosis Therapy in Patients with CD4 Counts < 200 Cells/ $\mu$ L: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2015 May 12;10:e0122587.
- 82.- Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:377–83
- 83.- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563–71.
- 84.- Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, et al. The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14:560-70.
- 85.- Yan S, Chen L, Wu W, Fu Z, Zhang H, Li Z, Fu C, Mou J, Xue J, Hu Y. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10:e0127645.
- 86.- Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega JB. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-9.
- 87.- Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS*. 2003; 17:637-8.
- 88.- López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinetic*. 2002; 41:681-90.
- 89.- 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.
- 90.- Panel de expertos de GESIDA. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. En <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf> (Acceso el 6 de abril de 2018)

91.- Custodio JM, West SK, Lutz J, Vu A, Xiao D, Collins S, et al. Twice daily administration of tenofovir alafenamide in combination with rifampin: potential for tenofovir alafenamide use in HIV-TB coinfection. 16th European AIDS Conference (EACS). October 25–27 2017. Milan. Oral abstract PS13/4.

92.- Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons T, Owen A et al. Rifampin effect on tenofovir alafenamide (TAF) plasma/ intracellular pharmacokinetics. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 28LB.

93.- Sharma M, Saravolatz LD. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:250-6

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

95.- Friedland G, Khoo S, Jack C, Laloo 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.

96.- Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C , Moolphate S , Sakornjun W 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.

97.- Moses M, Zachariah R, Tayler-Smith K, Misinde D, Foncha C, Manzi M, 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.

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

99.- Manosuthi M, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W 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.

100.- Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:303-12.

101.- Jiang HY, Zhang MN, Chen HJ, Yang Y, Deng M, Ruan B. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014;25:130-5.

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

103.- Markowitz M, Morales-Ramírez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA 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-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43:509-15.

104.- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:459-67



- 105.- (36) Taburet AM, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1328-35.
- 106.- The European Medicines Agency (EMA). Isentress: EPAR – Product Information. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000811/WC500022191.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000811/WC500022191.pdf) (Acceso 28 de mayo de 2018).
- 107.- Raltegravir 600 mg (Isentress HD) [package insert]. Merck & Co. Inc.; May 2017. En [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/i/isentress/isentress\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/isentress/isentress_pi.pdf). (Acceso 8 de mayo de 2018)
- 108.- Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I 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*. 2013 Jan 1;62(1):21-7.
- 109.- Dooley K, Kaplan R, Mwelase T, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M et al. Safety and efficacy of dolutegravir-based art in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 33.
- 110.- Elvitegravir/cobicistat (Stribild) [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; August 2012. En [https://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild\\_pi.pdf?la=en](https://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild_pi.pdf?la=en) (Acceso el 12 de marzo de 2018)
- 111.- Custodio JM. Pharmacokinetics of bicitegravir administered twice daily in combination with rifampin. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 34.
- 112.- Ford SL, Sutton K, Lou Y, Zhang J, Tenorio A, Trezza C, et al. Rifampin (RIF) decreases cabotegravir (CAB) exposure following oral coadministration. 17th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy 8-10 June 2016, Washington , DC, USA. [Abstract #O\_18]
- 113.- The European Medicines Agency (EMA). Celsentri: EPAR – Product Information. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000811/WC500022191.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000811/WC500022191.pdf) (Acceso 12 de marzo de 2018).
- 114.- Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, Kendall MA, Suckow C, Gerber JG et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin and twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50:290-3.
- 115.- 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.
- 116.- la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1553-60
- 117.-The European Medicines Agency (EMA).Fuzeon- Product Information. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000514/WC500024739.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000514/WC500024739.pdf) (Acceso 12 de marzo de 2018).

- 118.- World Health Organization. Policy statement. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Document N. WHO/HTM/TB/2011.4 Geneva: World Health Organization; 2011
- 119.- Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid Coadministered with Antiretroviral Drugs or Antituberculosis DEDHADrugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:5976-85.
- 120.- Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest.* 1998; 114: 933-6.
- 121.- French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009;48:101-7.
- 122.- 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.
- 123.- Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:103-108.
- 124.- 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.
- 125.- 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.
- 126.- 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.
- 127.- Breton G, Duval X, Estell, at Cet al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 1;39(11):1709-12.
- 128.- Gibb D, Szubert J, Chidziva E, et al. Impact of raltegravir intensification of first-line ART in the REALITY trial. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, 4-7 de Marzo de 2018 . Abstract 23.
- 129.- Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory síndrome. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 56:450-460.
- 130.- Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienem F. Randomized controlled trial of prednisone for prevention of paradoxical TB-IRIS. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Seattle, 13-16 de Febrero de 2017. Abstract 81LB.
- 131.- Brunel, AS, Reynes J, Tuailleon E, Rubbo PA, Lortholary O, Montes B et al. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS* 2012; 26:2110.

- 132.- Hsu, DC, Faldetta KF, Pei L, Sheikh V, Utay NS, Roby G, et al. A Paradoxical Treatment for a Paradoxical Condition: Infliximab Use in Three Cases of Mycobacterial IRIS. *Clinical Infectious Diseases* 2016, 62(2), 258–261.
- 133.- Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13:751-67.
- 134.- Raviglione M, Marais B, Floyd K, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet.* 2012; 379:1902-13.
- 135.-Falzon D, Mirzayev F, Wares F, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J.* 2015; 45:150-60.
- 136.- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017. pii: S2213-2600(17)30079-6.
- 137.- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al; “The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB”. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 42:169-179.
- 138.- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44:23-63.
- 139.- Günther G, van Leth F, Alexandru S, et al; for TBNET. Clinical Management of Multidrug-resistant Tuberculosis in 16 European Countries. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 6. doi: 10.1164/rccm.201710-2141OC. [Epub ahead of print]
- 140.- Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
- 141.- Revised definition of extensively drug resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1176.
- 142.- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04.Geneva:WHO;2016.
- 143.- Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz P, Vaquero M, Causse M, Casal M. Surveillance of Drug-Resistant Tuberculosis in Spain (2001-2015). *Microb Drug Resist.* 2018 Apr 2. doi: 10.1089/mdr.2017.0353. [Epub ahead of print].
- 144.- Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis *Arch Bronconeumol.* 2017;53:501-509.
- 145.- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Version 9.0 October 2017. Disponible en: <http://www.europeanaidsclicalsociety.org>. Acceso: 15/3/2018.
- 146.- Alcaide Fernández de Vega F, Esteban Moreno J, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 Oct;35(8):529-535.

- 147.- Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Migliori GB. Management of drug resistant TB in patients with HIV co-infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(18):2737-50.
- 148.- Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23:131-140.
- 149.- Tiberi S, Scardigli A, Centis R, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2017; 56:181-184.
- 150.- Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18:1180-7.
- 151.- Sotgiu G, Tiberi S, Centis R, et al. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *Int J Infect Dis*. 2017;56:190-193.
- 152.- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013; 42:156-68.
- 153.- Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al; TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371:723-32.
- 154.- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366:2151-60.
- 155.- Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:327-40.
- 156.- Olaru ID, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J, Yew WW, Lange C, Chang KC. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1119-31.
- 157.- Caño-Muñiz S, Anthony R, Niemann S, Alffenaar JC. New Approaches and Therapeutic Options for Mycobacterium tuberculosis in a Dormant State. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31. pii: e00060-17.
- 158.- Conradie F, Diacon AH, Everitt D, et al. The NIX-TB trial of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 13–16, 2017. Seattle, Washington, USA. Abstract # 80LB.
- 159.- Murray S, Mendel C, Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:38-41.



