



**CLUB
BIBLIOGRÁFICO**

GeSIDA

Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults

F.-X. Blanc, A.D. Badje, M. Bonnet, D. Gabillard, E. Messou, C. Muzoora, S. Samreth, B.D. Nguyen, L. Borand, A. Domergue, D. Rapoud, N. Natukunda, S. Thai, S. Juchet, S.P. Eholi., S.D. Lawn, S.K. Domoua, X. Anglaret, and D. Laureillard, for the STATIS ANRS 12290 Trial Team

New England of Journal of Medicine

vol. 382 no. 25. JUNIO 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa1910708

Otilia Bisbal Pardo

Especialista en Medicina Interna.

Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Email: obisbalpardo@salud.madrid.org

Material y métodos

- Ensayo STATIS. Clínico aleatorizado abierto.
- Multicéntrico. Internacional (Africa y Asia). Periodo: Sep/2017-Mayo/2019

Población: Paciente VIH naive con CD4 < 100 y sin evidencia clínica de tuberculosis.

Grupo de tratamiento-guiado:
(según pruebas diagnósticas)

- Xpert MTB/RIF test en esputo
- LAM urinario
- Rx tórax

ALEATORIZADO

Grupo de tratamiento empírico
sistemático:

- Sólo rx tórax

2M

ISONIACIDA
RIFAMPICINA
PIRAZINAMIDA
ETAMBUTOL

ISONIACIDA+ RIFAMPICINA

6M

TODOS reciben TAR: TDF/AZT+3TC/FTC+EFV

VISITAS: 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, y 48.

Objetivos

PRIMARIO

VARIABLE COMPUESTA:
MUERTE Y/O ENFERMEDAD BACTERIANA INVASIVA A LAS 24 SEMANAS

SECUNDARIOS

- ✓ Muerte de cualquier causa
- ✓ Efectos adversos:
 - ✓ Enf bacteriana invasiva
 - ✓ Tuberculosis incidente.
 - ✓ Enfermedades asociadas a sida.
 - ✓ Efectos adversos grado 3 y 4.
 - ✓ Sd reconstitución inmune (SRI).

- ✓ Eficacia virológica (CV < 50 cop/ml)
- ✓ Adherencia al TAR

Análisis por ITT (24 y 48 semanas)
Curvas de Kaplan Meier
Cox multivariante

Resultados

CARACTERÍSTICAS GENERALES: 1047 pacientes

---525 grupo de tratamiento guiado

---522 en el grupo de tratamiento sistemático

- 42% mujeres
- Mediana edad: 35 años
- Mediana CD4: 30 cd4/mm³
- 67% no tenían síntomas iniciales de tuberculosis o sólo 1 síntoma.
- 95,4% del grupo de tratamiento sistemático vs 91,4% del grupo de tratamiento guiado completaron 6 meses de tto antituberculoso.
- Pérdida de seguimiento: 2,3%

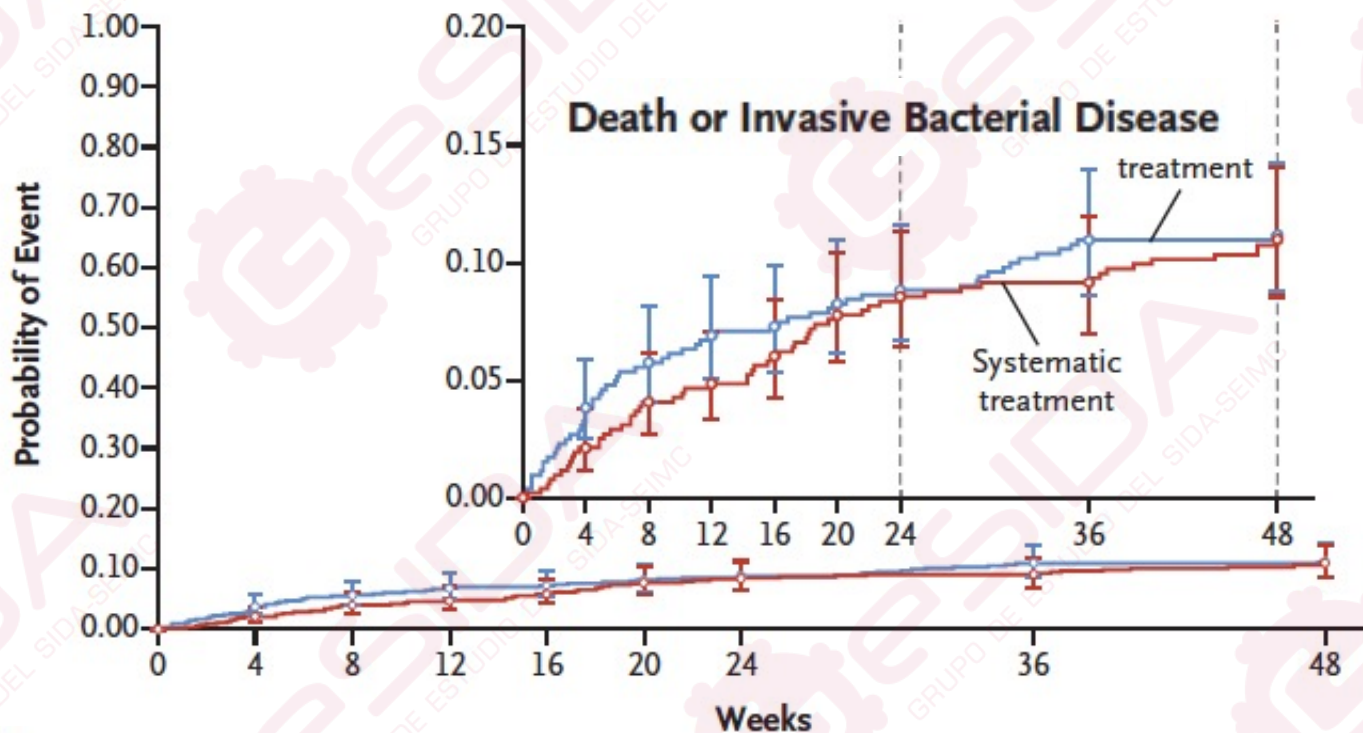
Resultados

OBJETIVO PRIMARIO: muerte y/o enfermedad bacteriana invasiva a las 24 semanas

Grupo de tratamiento guiado:
-20,3 (14,5-26,29) por 100 pac- año
46 eventos

HR a:=0,95 (0,63-1,44)

Grupo de tratamiento sistemático:
19,3 (13,7-25,1) por 100 pac- año
44 eventos



NO DIFERENCIAS

- Causas de muerte:
- Tuberculosis
 - Enf bact invasiva
 - Enf asociadas a sida
 - Desconocido (21 casos)

No. at Risk

Guided treatment	502	491	484	481	476	472	454	360
Systematic treatment	506	494	490	482	472	466	459	359

Resultados

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Clinical End Points

Guided Treatment

Systematic Treatment

	No. of First Events	Rate (95% CI)‡	No. of First Events	Rate (95% CI)‡	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)†
Secondary end points at 24 wk¶					
Death from any cause	36	15.6 (10.5–20.8)	33	14.4 (9.5–19.3)	0.92 (0.57–1.47)
Invasive bacterial disease	15	6.7 (3.7–11.0)	18	8.0 (4.7–12.6)	1.19 (0.60–2.36)
Tuberculosis	93	47.2 (37.6–56.8)	15	6.7 (3.7–11.0)	0.15 (0.09–0.26)
IRIS	57	26.8 (19.8–33.7)	17	7.6 (4.4–12.1)	0.39 (0.22–0.69)
AIDS-defining events	62	29.3 (22.0–36.5)	46	21.3 (15.1–27.5)	0.73 (0.50–1.06)
Grade 3 or 4 adverse events**	125	65.5 (54.0–76.9)	166	94.3 (80.0–108.7)	1.39 (1.11–1.76)
Grade 3 or 4 drug-related adverse events**	37	16.9 (11.5–22.3)	89	44.7 (35.4–54.0)	2.57 (1.75–3.78)

PREVALENCIA de tuberculosis durante 48 semanas:

-99 casos en el grupo de tto guiado (49 basales y 50 durante el seguimiento)

-18 casos en el grupo de tto sistemático (11 en el contexto de IRIS, 1 basal)

Resultados

EFFECTOS ADVERSOS

Serious Adverse Event	All Events (495 Events)*		Drug-Related Events (150 Events)†	
	Guided Treatment	Systematic Treatment	Guided Treatment	Systematic Treatment
Other grade 3 or 4 adverse events	119	197	45	105
Total	220	275	45	105

Probabilidad acumulada de efectos adversos graves (grado 3-4) a las 24 semanas:

Grupo de tratamiento guiado:
7,2%

HR a:=2,57 (1,75-3,78)

Grupo de tratamiento sistemático:
17,4%

El tto antituberculoso se interrumpió en 4,6% de los pacientes del grupo de tratamiento sistemático por efectos adversos.

¿Por qué he elegido este artículo?

- La tuberculosis es una de la principales causas infecciosas de muerte a nivel mundial.
- El binomio VIH-tuberculosis es frecuente
 - Cribado recomendado
 - Principal causa de muerte en estos pacientes.
- Diagnóstico difícil (sobretudo en pacientes inmunosuprimidos)
 - Pruebas diagnósticas poco sensibles
 - Proceso diagnóstico lento -> retraso en el inicio del TAR
- En ocasiones se plantea tratamiento empírico (fundamentalmente en países con alta prevalencia de tbc) en base a:
 - Potencial beneficio sobre la mortalidad en pacientes con tbc activa
 - Disminución de la reactivación en pacientes con tbc latente.
 - A coste de:
 - Toxicidad
 - Retraso en el inicio del TAR.
- Este ensayo clínico aleatorizado intenta aportar evidencia sobre CUÁL sería el manejo clínico óptimo en estas situaciones.

¿Qué aporta de nuevo?

- Otros estudios relacionados:
 - **TEMPRANO**¹: TAR+ isoniacida vs TAR en PVVIH con CD4 <800 cel/mm³
 - Menor riesgo de mortalidad en el grupo de isoniacida.
 - **REMEMBER**²: isoniacida vs tratamiento antituberculosos (4F) en pacientes CD4 < 50 cs/mm³
 - No diferencias en mortalidad a los 6-12 meses
 - **TB FAST-TRACK trial**³: estudio pragmático que randomizaba PVVIH con CD4 < 150 cs/mm³ a manejo estándar vs una intervención -> algoritmo guiado por enfermería (IMC, Hb, síntomas tbc y LAM urinario) para clasificar en riesgo alto/medio y bajo de tbc y según ellos recibir o no tratamiento de tbc.
 - No diferencias en la mortalidad a los 6 meses
- STATIS completa el escenario al comparar tratamiento de tuberculosis empírico vs tratamiento guiado
- Resultados en consonancia a los estudios previos corroborando que en PVVIH con enfermedad avanzada el tratamiento antituberculoso empírico NO aporta beneficios en términos de mortalidad.

Impacto sobre la práctica clínica habitual

- En Europa:
 - 33,5% de PVVIH se presenta con enfermedad avanzada (CD4 <200 cel/mm³)
 - La tuberculosis supone el 13,9% de las enf asociada a sida (hasta el 20% en España)
 - 41% de los nuevos diagnósticos son extranjeros

Pacientes que nos vamos a encontrar en la práctica clínica habitual.

- Descartar infección oportunista antes de iniciar el TAR es complicado, y no hacerlo tiene graves consecuencias.
- La tuberculosis-> morbi-mortalidad/SRI grave.
- Pacientes oligoasintomáticos/pruebas diagnósticas insatisfactorias

-Grupo control: **Estrategia sistemática de cribado de tuberculosis** (inicial y durante el seguimiento) basada en cuestionarios/ X-Xpert MTB/RIF test/LAM urinario y Rx tórax

-REPLANTEAR NUEVAS ESTRATEGIAS DE CRIBADO EN LOS PVVIH con ENF AVANZADA.
-CORROBORA LA AUSENCIA DE BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EMPÍRICO

Permitió detectar a un porcentaje considerable de tuberculosis en asintomáticos o con pocos síntomas.

Limitaciones

- No es un estudio ciego.
- Realizado en Africa y Asia. Su aplicación depende de la prevalencia de tuberculosis en el medio, y del grado de acceso a las pruebas diagnósticas para tuberculosis.
- Grupo control NO es práctica clínica habitual (porque no está extendido el uso de Xpert y LAM urinario, pero podría serlo en un futuro...)
- Causa de la muerte desconocida (23% de los casos)

Muchas gracias por vuestra atención