



**CLUB
BIBLIOGRÁFICO**
CeSIDA

Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with HIV in high-income countries: an international collaborative cohort study

Ingle *et al.* CID. March 2023

Helena Albendín Iglesias

- *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*

Introducción

- La meningitis criptocócica es una infección oportunista que tiene una alta mortalidad en las personas con VIH (PVIH).
- El momento ideal para el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) en estos pacientes es controvertido.



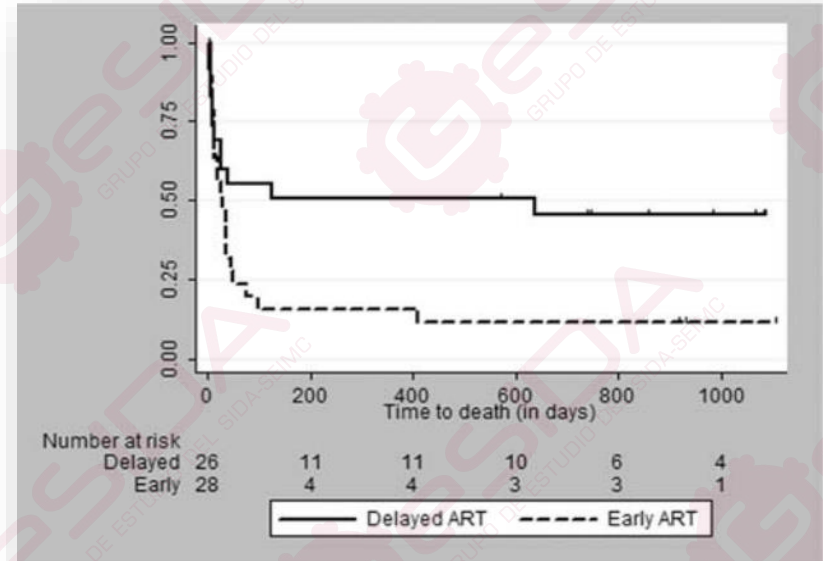
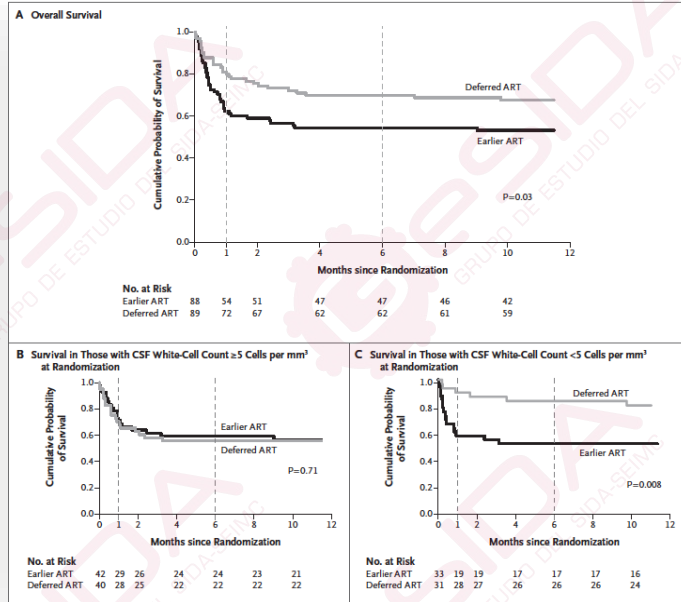
¹ https://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCIÓN_INFECCIONES_OPORTUNISTAS

² <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

³ Boulware et al. Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2014

Introducción

Ensayos clínicos realizados en países con recursos limitados



Introducción

Subanálisis de ensayo clínico realizado en EEUU y Sudáfrica

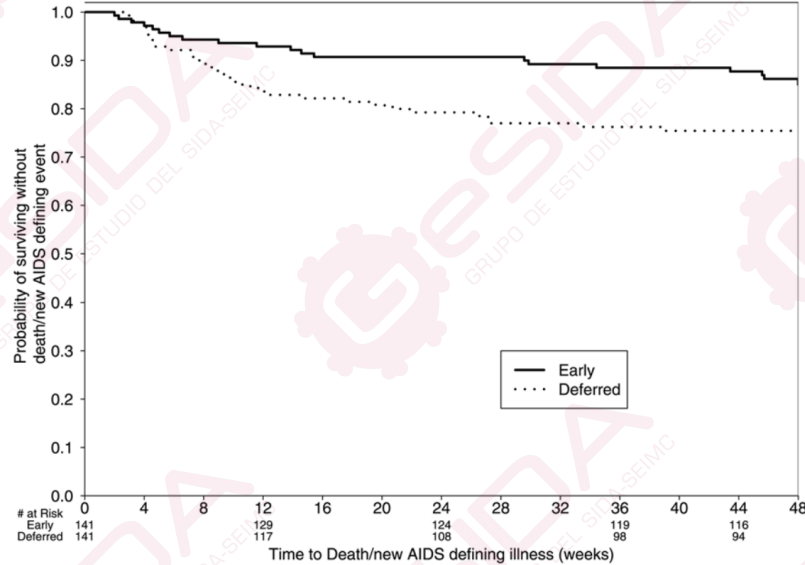
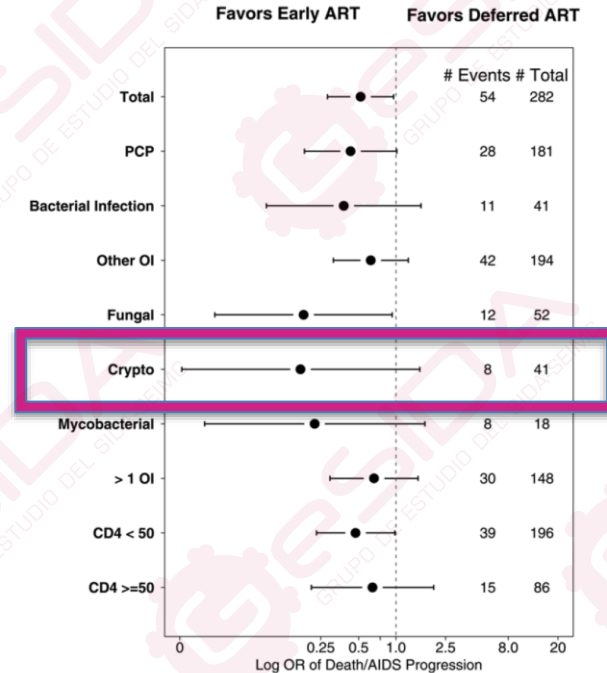
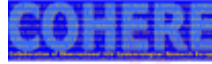


Figure 3. Time to AIDS progression or death. HR=0.53 Early versus Deferred ART [95%CI 0.30–0.92 p=0.023]. doi:10.1371/journal.pone.0005575.g003



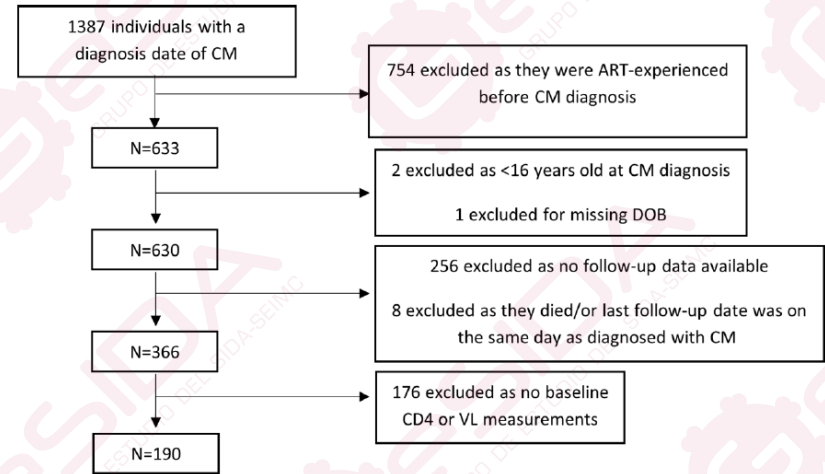
Diseño



Criterios de inclusión:

- PVIH que no habían recibido TAR.
- Reclutadas entre 1994 y 2012.
- Diagnóstico de meningitis criptocócica.
- Mayores de 16 años.
- Registradas medidas de CD4 y carga viral.
- Seguimiento 6 meses.

Figure 1: Flow chart of exclusion and inclusion criteria of PWH



Método

- **Objetivo:** Efecto del tiempo de inicio de TAR en todas las causa de mortalidad.
- **Análisis de datos** usando un modelo estructural marginal para imitar a un ensayo clínico.
- **Dos ramas:**
 - A) “TAR precoz”: se había empezado el TAR en los 14 días después del diagnóstico.
 - B) “TAR tardío”: se había empezado el TAR entre el día 15 y 56 después del diagnóstico.
- **Tres pasos:**
 - **Clonar:** Clonaron los datos de los 190 participantes que cumplían criterios de elegibilidad. Un clon fue asignado a cada rama de tratamiento.
 - **Censurar:** Los datos de cada clon fueron censurados si se desviaba del régimen asignado.
 - **Ponderar:** para evitar el sesgo de selección se calculó la probabilidad de ser censurado basándose en la probabilidad de iniciar TAR.

Resultados

Table 2: ART treatment and outcomes at 6 months according to receipt of early or late ART, based on cloning the data for all 190 eligible people, assigning one clone to each trial arm, and censoring at the time people deviated* from the regimen assigned to that clone.

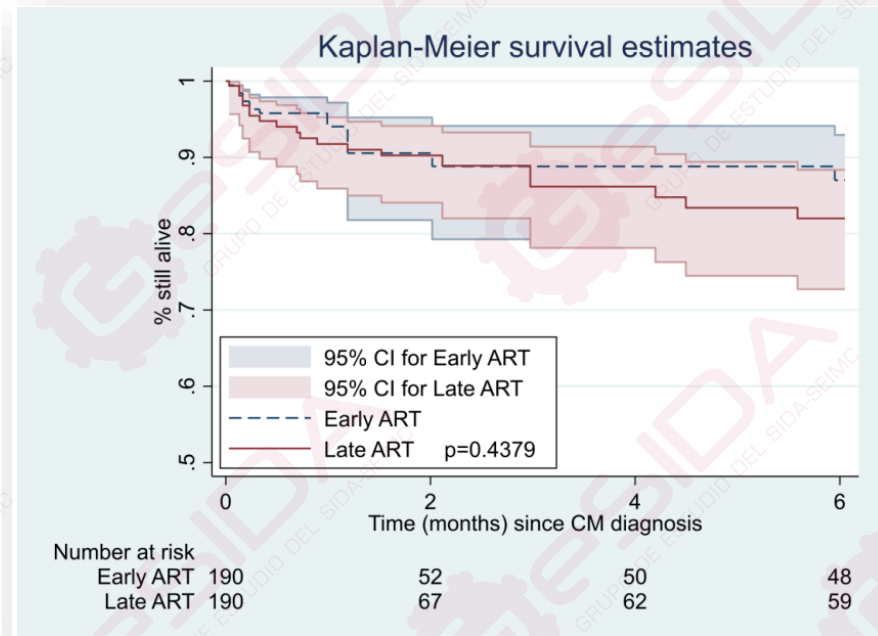
	Early ART N=190	Late ART N=190
Outcome at 6 months		
Artificially censored*	126	109
Administratively censored (database close)	51	61
Death	13	20
Started ART under this regimen?	56	68
Median (IQR) time (days) from CM diagnosis to starting ART	0 (0-7)	31 (23-42)
Type of ART received		
PI based	39 (69.6)	35 (51.5)
NNRTI based	14 (25.0)	29 (42.7)
NRTIs only	1 (1.8)	1 (1.5)
Other	2 (3.6)	3 (4.4)
Causes of death		
AIDS defining events	9 (69.2)	9 (45.0)
Non-AIDS defining events	2 (15.4)	1 (5.0)
Unknown	2 (15.4)	10 (50.0)

* In the early ART arm, people were censored if they did not start ART within 2 weeks. In the late ART arm, people were censored if they started ART within 2 weeks or did not start ART within 8 weeks.

33 muertes a los 6 meses: 8 tuvieron que ser censuradas en ambos grupos porque no había seguimiento

- 8 muertes “duplicadas”: no habían empezado TAR en las 2 primeras semanas
- **5 empezaron TAR en las 2 primeras semanas**
- 8 muertes “duplicadas”: no habían empezado TAR en las 2 primeras semanas
- 5 murieron entre la semana 2 y 8 sin empezar TAR
- **7 empezaron TAR entre la semana 2 y 8**

Resultados



Resultados

		Present study (Europe/North America)		ACTG A5164 Trial (US/South Africa)		COAT Trial (Uganda/ South Africa)		Zimbabwe Trial	
Study period		1998-2009		2003-2006		2010-2012		2006-2009	
Antifungal therapy		IDSA**-based		IDSA**-based		Amphotericin B +		Fluconazole	
ART		<2 sem	2-8 sem	<2 sem	>4 sem	1-2 sem	>5 sem	< 3 días	>10sem
N		56	68	13	23	88	89	28	26
Sex	Male	43	58	12	21	46	47	14	14
	Female	13	10	1	2	42	42	14	12
Age (years)	Median (IQR)	38 (34-45)	38 (33-43)	42 (34,43)	43 (29,48)	35 (28-40)	36 (30-40)	37 (8.5)	37.5 (6.9)
Race	White	15	23	5	1	0	0	0	0
	Black	14	17	2	11	88	89	28	26
	Other/unknown	27	28	6	11	0	0	0	0
Mode of HIV acquisition	Sex between men	15	27	NA	NA	0	0	0	0
	Sex between men and women	21	26			88	89	28	26
	Injecting drug use	9	7			0	0	0	0
	Other/unknown	11	8			0	0	0	0
Previous AIDS diagnosis		20	31	NA	NA	7	7	NA	NA
CD4+ T-cell count, cells/mm³	Median (IQR)	20 (10-56)	23 (11-63)	32 (18,66)	25 (8,53)	19 (9-69)	28 (11-76)	27 (17-69)	51.5 (25-69)
VL, log₁₀ copies/mL	Median (IQR)	5.4 (4.9-5.7)	5.2 (4.8-5.5)	5.2 (4.9-5.6)	4.9 (4.6,5.1)	5.5 (5.2-5.8)	5.5 (5.3-5.8)	4.97 (0.61)	5.21 (0.37)
Interval between CM diagnosis and ART initiation (days)	Median (IQR)	0 (0-7)	31 (23-42)	0 (0,0)	34 (29-39)	7 (6-7)	35 (34-35)	≤3 days	>70 days
Type of ART	PI-based	39	35	13	16	0	0	0	0
	NNRTI-based	14	29	0	3	88	89	28	26

Resultados

		Present study (Europe/North America)		ACTG A5164 Trial (US/South Africa)		COAT Trial (Uganda/ South Africa)		Zimbabwe Trial	
	NRTI-based	1	1	0	0	0	0	0	0
	Other/unknown	2	3	0	0	0	0	0	0
	Did not start	0	0	0	4	0	0	0	0
Mortality	Overall	5	7	0	4	41	29	23	12
	4 weeks	0	0	0	3	33	17	10*	7*
	6 months	5	7	0*	1	8	12		
Effect measure (Deferred versus early ART (ref))		Adjusted mortality hazard ratio, 1.39 (0.66,2.94).		Odds ratio for AIDS progression/deaths, 1.96 (95% CI: 1.06,3.70)		Mortality hazard ratio, 0.26 (95% CI: 0.09,0.71)		Adjusted mortality hazard ratio, 0.35 (95% CI: 0.14,0.91)	
Causes of death	CM	0	0	0	2	19	10	19	10
	Other AID defining event	2	0	0	1	4	6	1	1
	Non AIDS defining event	2	0	1	1	16	10	3	1
	Unknown	1	7	0	0	2	3	-	-

Conclusión

- En este estudio no se ha encontrado evidencia de que el tratamiento precoz en las dos primeras semanas tras el diagnóstico de meningitis criptocócica aumente la mortalidad en PVH con meningitis criptocócica en países de rentas altas.

¿Por qué he elegido este artículo?



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

When to start ART in persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
Tuberculosis	As soon as possible within two weeks of starting TB treatment, regardless of CD4 count	For details, see ART in TB/HIV Co-infection section, page 20
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in persons with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment for TB meningitis
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe cryptococcal meningitis)	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment



Tratamiento					
Enfermedad	Primera elección	Segunda elección	Otros tratamientos	Inicio de TAR	Duración
Meningitis criptocócica	Inducción Una de las siguientes: - Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/24h iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo (A1) - Anfotericina B deoxicolato 0.7-1 mg/Kg/24h iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo (A1)	Inducción Una de las siguientes: - Anfotericina B complejo lipídico 5 mg/Kg/24h + flucitosina 25 mg/kg/6h vo (B1) - Anfotericina B deoxicolato 0.7-1 mg/Kg/24h iv o Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/24h iv + fluconazol 800 mg/24h vo/iv (B1, B111) - Fluconazol 400- 800 mg/24h vo/iv + flucitosina 25 mg/kg/6h vo (B11)	PL de repetición para disminuir la PIC. Si el paciente no tolera PL repetidas o la PIC persiste elevada, colocar drenaje (B111). Contraindicados para manejar la PIC: corticoides (A1), manitol (A111), acetazolamida (A1)	Diferir el inicio entre 4-6 semanas (A1). Puede ser prudente posponerlo hasta que se haya completado la fase de consolidación: 10 semanas (B111) Tener en cuenta interacciones entre azoles y antirretrovirales. Riesgo de reconstitución inmune en 30% de pacientes: continuar con antifúngicos y TAR y reducir PIC (A11). Si persisten síntomas graves: curso corto de corticoides (C111)	Inducción Al menos 2 semanas (A1). Si el cultivo de LCR persiste positivo al final de las 2 semanas, prolongar la fase de inducción hasta negativización (B11) Consolidación 8 semanas (A1)
	Consolidación Fluconazol 400 mg/24h vo (A1)	Consolidación Itraconazol 200 mg/24h vo (C1)			

https://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS

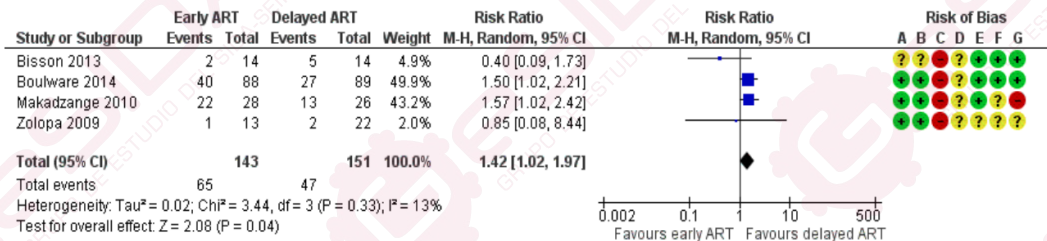
<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

¿Cambia este artículo mi práctica clínica? En caso de que no cambie mi práctica clínica ¿qué implicaciones clínicas puede tener?

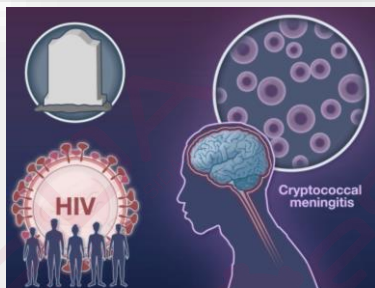
- No cambia mi práctica clínica.
- A pesar de que los autores han realizado un complejo análisis de los datos para emular un ensayo clínico, la fortaleza de los hallazgos, no se pueden comparar a un ensayo clínico.
- Los hallazgos del estudio tampoco inclinan la balanza hacia el TAR precoz en la meningitis criptocócica. Ya que lo que concluyen es que no se produjo mayor mortalidad en la rama de TAR precoz.

¿Qué aporta de nuevo sobre lo ya publicado sobre el tema?

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Early versus delayed ART, outcome: 1.1 All-cause mortality at 6 to 12 months.



Datos de cohortes de países de renta alta



Mortalidad baja observada comparada con otros ensayos publicados hasta ahora

- ✓ Mayor proporción de hombres?
- ✓ Uso de tratamientos antifúngicos diferentes a los de primera línea?
- ✓ Diferencia en los clados circulantes. Diferente gravedad?
- ✓ Menor gravedad clínica, mejor acceso al sistema sanitario? No diferencias en CD4 y carga viral.

		Present study (Europe/North America)		ACTG A5164 Trial (US/South Africa)		COAT Trial (Uganda/ South Africa)		Zimbabwe Trial	
Mortality	Overall	8,9%	10,2%	0%	17,4%	45%	30%	82%	46%
	4 weeks								
	6 months	5	7	0*	1	8	12		

¿Existe alguna limitación que en mi opinión comprometa la validez interna o externa del estudio?

- Validez interna:
 - No se recogieron variables clínicas, ni analíticas:
 - “Sesgo de indicación”.
 - Variabilidad en práctica clínica.
 - Falta de datos importantes pronósticos: estado mental, falta de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, realización de punciones lumbares.
 - No se realizó análisis de no inferioridad.
 - Categorías no homogéneas de TAR diferido y TAR precoz.
 - Muchas pérdidas de seguimiento en las cohortes.
- Validez externa:
 - La práctica clínica puede diferir a la realizada hace más de 10 años.
 - La mediana de inicio de TAR fue de 0 días en la rama de TAR precoz.
 - La definición de TAR tardío no coincide con las actuales guías clínicas.



**CLUB
BIBLIOGRÁFICO**
CeSIDA

Early antiretroviral therapy not associated with higher cryptococcal meningitis mortality in people with HIV in high-income countries: an international collaborative cohort study

Ingle et al. CID. March 2023

Helena Albendín Iglesias

- *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*