



Original

# ¿La combinación dolutegravir y rifampicina en los pacientes no incluidos en los ensayos clínicos es también eficaz y segura en el binomio VIH-infección micobacteriana? Casos de la práctica clínica

Sara Fontserè Recuenco<sup>a,\*</sup> y Rafael Luque-Márquez<sup>b</sup><sup>a</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España<sup>b</sup> Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2024

Aceptado el 11 de septiembre de 2024

On-line el 4 de octubre de 2024

## Palabras clave:

Infecciones micobacterianas  
 Inhibidores de la integración del VIH  
 Rifampicina  
 Interacción farmacológica

## RESUMEN

**Introducción:** las infecciones micobacterianas (IM) y la infección por VIH (iVIH) siguen siendo un binomio frecuente. La rifampicina dificulta el uso de los antirretrovirales. Dolutegravir es un antirretroviral de elección, pero rifampicina disminuye sus concentraciones. Por ello se necesita duplicar su dosis hasta 2 semanas tras finalizar antibióticos. El objetivo es comprobar la eficacia y la seguridad de esta pauta en nuestro medio.

**Métodos:** se incluyen 18 pacientes con iVIH e IM en los que se utilizó rifampicina y dolutegravir. Se evaluó la supresión vírica y la curación de la IM.

**Resultados:** trece de 18 fueron hombres (72,2%), de 46 años (rango intercuartílico [RI]: 38–49), diagnosticados y/o tratados de iVIH desde hacía 1,8 años (RI: 0,1–12). Presentaban más frecuentemente IM diseminadas (11 de 18 casos). Los casos que completaron el seguimiento consiguieron un 91,6% de curación de la IM (11 de 12) y un 92,9% de supresión vírica (13 de 14).

**Conclusión:** el tratamiento simultáneo de rifampicina y dolutegravir con dosis ajustadas parece adecuado, incluso en la población con iVIH muy inmunodeprimida.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Is the combination dolutegravir and rifampicin in patients not included in clinical trials still effective and safe in HIV and mycobacterial co-infections? Case report in clinical practice

## ABSTRACT

**Introduction:** Mycobacterial infections and HIV is still a relevant topic. Rifampicin complicates antiretroviral drugs management, influencing the prognostic of both conditions. Dolutegravir is a first option drug, but rifampicin diminishes its levels. Doubling dolutegravir doses until two weeks after completing rifampicin treatment has good results. Our goal is to confirm in our daily practice the efficacy and safety of this scheme.

**Methods:** Eighteen HIV patients were included with mycobacterial infections. Rifampicin was administered with dolutegravir twice a day as commented. Viral suppression and mycobacterial curation were analyzed until the end of the follow-up.

**Results:** Thirteen from 18 were men, 46 years (interquartile range [IQR]: 38–49), diagnosed of HIV or treated since 1.8 years (IQR: 0.1–12), presenting mainly disseminated mycobacterial infections (11 of 18 cases). From which completed follow-up, 91.6% achieved mycobacterial curation (11 of 12) and 92.9% viral load suppression (13 of 14).

**Conclusion:** The treatment of rifampicin with adjusted dolutegravir doses seems to be a proper combination even in severe immunosuppressed population.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Keywords:

Mycobacterium infections  
 HIV integrase inhibitors  
 Rifampicin  
 Drug interactions

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarafontserè@gmail.com (S. Fontserè Recuenco).

## Introducción

El VIH y las infecciones micobacterianas (IM) constituyen un binomio frecuente aun en países de alta renta. Los antibióticos utilizados para el tratamiento de las IM (anti-IM) añaden dificultad al tratamiento antirretroviral (TAR) por sus interacciones farmacológicas y toxicidades. Su uso simultáneo implica polifarmacia, modificación de la combinación TAR habitual, o desagregación de los «combos» de TAR, lo que conlleva un cambio en el tratamiento crónico con el consecuente riesgo de mala adherencia y abandono.

El régimen anti-IM estándar continúa incluyendo rifampicina (R) durante mínimo 6 meses. No se recomiendan alternativas con otras rifamicinas<sup>1,2</sup>, que impedirían el uso de combinaciones coformuladas anti-IM, aumentando la polifarmacia. R induce el metabolismo enzimático (vía citocromo CYP3A4) disminuyendo los niveles de los inhibidores de proteasas (IP) e inhibidores de integrasas (IG) como dolutegravir (DTG). En DTG, además, R induce su metabolismo mediante UGT1A1<sup>3</sup>. En consecuencia, el uso de R conlleva dosis infraterapéuticas de algunos antirretrovirales, que puede comprometer la evolución de la iVIH durante el tratamiento de las IM.

El ensayo clínico INSPIRING sugiere aumentar la dosis de DTG a 50 mg cada 12 horas hasta 2 semanas tras finalizar los anti-IM, permitiendo obtener buenos resultados para ambas enfermedades<sup>4</sup>.

Desde el 2020, DTG cobra mayor importancia al considerarse un fármaco de primera línea en la población *naive* o durante el cambio de régimen, y ser compatible con el tratamiento anti-IM tras ajustar su dosis<sup>1,5</sup>.

La recomendación para el tratamiento de las IM sigue siendo efavirenz (EFV) a dosis estándar, y como segunda opción DTG 50 mg/12 h o raltegravir con aumento de dosis a 800 mg/12 h<sup>1</sup>. Sin embargo, EFV no es el antirretroviral de elección por sus importantes efectos adversos y raltegravir no cuenta con una formulación en pastilla única<sup>1,5</sup>.

En la población VIH general, hay evidencia de que las pautas de TAR basadas en DTG son superiores (o no inferiores) a otros. La supresión vírica es más rápida que con EFV y mayor que con otros IG<sup>5,6</sup>. Así pues, DTG podría ser un fármaco útil en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la IM, tras el ajuste posológico.

El objetivo de este estudio es comprobar la adecuación de DTG a doble dosis en pacientes bajo tratamiento con R, incluyendo aquellas situaciones excluidas en ensayos clínicos: tuberculosis (TB) extrapulmonar, IM no tuberculosas, CD4+ menores de 50 cel/mm<sup>3</sup>, carga vírica (CV) mayor a 100.000 cop/ml, hepatopatía crónica o cirrosis, e hipertransaminasemia mayor a 100 U/l<sup>4</sup>. Se valoraron la eficacia y la seguridad en términos de curación de la IM y la supresión virológica al final del seguimiento.

## Métodos

Inclusión consecutiva de una serie de casos entre los años 2015 y 2020, en tratamiento con R a dosis de 600 mg al día como parte de su régimen anti-IM y DTG como parte de su TAR (previamente o desde el tratamiento anti-IM). La dosis extra de 50 mg de DTG se administró a las 12 horas de la toma de su TAR y hasta 2 semanas después de finalizar el anti-IM. El seguimiento se realizó hasta completar la pauta anti-IM y, hasta la actualidad, cuando ha sido posible.

El estudio se realizó en un centro de referencia para Andalucía occidental, donde se atiende a una población conviviente con VIH de 2.600 personas.

Se definió eficacia del DTG cuando la CV al final del tratamiento anti-IM fue indetectable. Se definió curación de la IM tras completar el régimen anti-IM planificado y comprobar la resolución clínico-radiológica de la IM.

Se recogieron variables demográficas, clínicas e inmunológicas al inicio y fin de seguimiento en una base de datos estandarizada. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos con SPSS, versión 24.

## Resultados

Se incluyeron 18 casos, 13 hombres (72,2%) con 46 años de mediana (rango intercuartílico: 38–49) y 1,8 (0,1–12) años desde el diagnóstico del VIH. Presentaban una mediana de 94 cel/mm<sup>3</sup> (26–149) CD4+ y 193.500 cop/ml (244–627.750). Seis fueron *naive* y 5 de los 12 casos restantes, tomaban regularmente su TAR (4 3TC/ABV/DTG y uno DRV/c/FTC/TAF). Trece casos (68,4%) siguieron una pauta TAR basada en 3TC/ABV/DTG, 3 casos TDF/FTC-DTG, y 2 TAF/FTC-DTG. Cuatro pacientes (22,2%) habían presentado una IM previamente. Antes de la IM actual, 10 casos (55,6%) habían presentado enfermedad definitiva del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida).

Se diagnosticaron 12 tuberculosis (66,7%) que recibieron un régimen estándar (2HRZ/4-7HR): 7 TB pulmonar (38,9%), y 5 TB diseminadas (27,8%). Hubo 6 infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) (33,3%): 2 por *Mycobacterium avium complex* (MAC), 2 por *Mycobacterium genavense* (*M. genavense*) y 2 sin especie identificada que siguieron un régimen basado en R, etambutol y azitromicina (tabla 1).

Tres casos de TB pulmonar (uno monoresistente a isoniácida, uno por *Mycobacterium bovis*), y una TB diseminada recibieron además una fluoroquinolona (22,2%). La mediana de tratamiento fueron 9 meses<sup>7-9</sup>.

Tras finalizar el régimen anti-IM, 11 de 12 casos curaron (91,6%): 100% de la TB pulmonar y diseminada y 60% de las infecciones por MNT. El caso de infección por *M. genavense* (confirmado por cultivo y PCR) continúa en tratamiento activo. Presentó una recidiva (confirmada por biopsia) al suspender anti-IM a los 24 meses de tratamiento.

Hubo 2 muertes relacionados (durante el ingreso), y 4 abandonos del seguimiento (un caso de MAC diseminada y 3 de TB; sin aparentes reacciones medicamentosas adversas). En el último control disponible un 92,9% (13 de 14 casos) presentaron una CV indetectable con una mediana de 169 cel/mm<sup>3</sup> (82–498) CD4+ (tabla 1).

En la cohorte hubo casos complejos: 5 tenían menos de 50 CD4+ (27,8%), 9 menos de 100 CD4+ (50%), 2 hepatopatía crónica por virus C (VHC) y 3 desarrollaron síndrome de reconstitución inmune (SRI, 16,7%), todos ellos con CD4 iniciales menores que 10. Dos casos presentaron alteración del perfil hepático (11,1%), según las guías (2), precisando retirada temporal de R y prolongando la duración planificada. No hubo efectos adversos directamente relacionados con el uso de DTG, salvo un caso de cefalea tras 2 años de uso que precisó cambio a raltegravir.

Tras finalizar el tratamiento anti-IM, 8 casos mantuvieron una pauta TAR con DTG, presentando en la actualidad una CV indetectable. El caso de *M. genavense* continúa también con CV indetectable.

## Discusión

El estudio presenta como limitaciones ser una muestra pequeña con una alta heterogeneidad de casos: diversas pautas de TAR, diferentes tipos de IM y variedad de anti-IM. No se incluyó como definición de eficacia del DTG una cifra mayor a 400 CD4+ al finalizar la pauta de anti-IM. La tasa de eventos sida antes de iniciar anti-IM (10 casos) y los pacientes de larga data sin control vírico ni inmunológico (7) fueron elevados. Se esperaba una alta posibilidad de respuesta inmunológica discordante: siendo finalmente de 9 casos (50%).

En el presente estudio, DTG se acompaña de buen control virológico: 92,9%. Otras series muestran porcentajes similares: 81–91%<sup>4,7</sup>. La curación global de las IM fue del 91,6%. El estudio INSPIRING se obtuvo el 88%<sup>4</sup>, y en otros estudios se alcanzó un 91%<sup>7</sup>. En estos se incluyeron un mayor porcentaje de casos con infección por TB y afectación exclusivamente pulmonar. En nuestra serie, el porcentaje de curación en infección por MNT fue del 60%. En un ensayo clínico en población VIH con MAC diseminada curaron el 70%<sup>8</sup>. La identificación de la especie y su tratamiento apropiado juegan un papel importante para la curación de las MNT<sup>9</sup>. En nuestra cohorte, solo 3 de las 6 infecciones por MNT tenían diagnóstico de especie, lo que podría haber con llevado un peor pronóstico. Fuera de los ensayos clínicos, una cohorte subsahariana<sup>10</sup>

**Tabla 1**

Detalles por caso sobre la infección micobacteriana, características basales del paciente en relación a la infección por VIH y su evolución

Tipos	N°	Subespecie/localización	AP TB	sida	Método diagnóstico	R SRI	SRI	Regimen	Meses tratados	Interrupciones/RAM/comentarios	Evolución TB	CD4 final	CV final	
TB pulmonar	7	<i>M. tuberculosis</i>		+	Cultivo	+		HRZ	9	Erupción cutánea y abandono 3 meses	Curación	504	<20	
														Curación
		<i>M. tuberculosis</i>		+	+	Cultivo	+		HRZ	9	Abandono un mes sin aparentes RAM	Curación	237	<20
		<i>M. tuberculosis</i>		+	+	Cultivo			HRZE + moxifloxacino	12	Colestasis, interacción con metadona, sin R final. VHC +	Curación	96	<20
<i>M. tuberculosis</i>		+	+	Cultivo	+		HRZE + levofloxacino	9	Mono resistente a H. Abandono sin aparentes RAM. VHC +	Pérdida seguimiento	158 <sup>b</sup>	48 <sup>b</sup>		
													Pérdida seguimiento	95 <sup>b</sup>
MNT diseminada	5	<i>M. bovis</i>			Cultivo	+		HRE + moxifloxacino	5	Vómitos por quinolonas en 3.º y 4.º mes	Pérdida seguimiento	95 <sup>b</sup>	—	
														Muerte relacionada
TB diseminada	5	Pulmonar, ganglionar, hepato-esplénica			PCR complex	+		HRZ	7	Traslado a otro centro	Curación	496	<20	
														Pulmonar, ganglionar, intestinal
TB diseminada	5	Pulmonar, vertebral			PCR complex			HRZ	3	Traslado a otro centro	Pérdida seguimiento	453 <sup>b</sup>	—	
														Pulmonar, ganglionar, cutánea
MNT diseminada	6	Ganglionar, tuberculomas			PCR complex			HRZ	12		Curación	543	<20	
														<i>M. genavense</i> (sospecha) / Hepática, ganglionar, mesenteritis
MNT diseminada	6	<i>M. genavense</i> (confirmada) / Ganglionar, médula ósea, mesenteritis			Cultivo, PCR específica	+	+	RE + Azitromicina	36	Cefalea por DTG, cambio a raltegravir 800 mg/12 h. Recidiva confirmada tras 24 meses de tratamiento	Sin cura	40	<20	
														Pulmonar, ganglionar, mesenteritis
MNT diseminada	6	Ganglionar, mesenteritis			a	+		RE + Azitromicina	23	3 meses sin R por colestasis, talalgia con quinolonas	Curación	176	<20	
														MAC / Pulmonar, intestinal
MNT diseminada	6	MAC / Pulmonar, intestinal			PCR no complex	+	+	RE + Azitromicina	3		Muerte relacionada	87 <sup>b</sup>	—	

AP TB: antecedentes de infección tuberculosa; CV: carga vírica; DGT: dolutegravir; E: etambutol; H: isoniazida; HRZ: isoniazida, rifampicina, pirazinamida; HRZE: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol; MAC: *Mycobacterium avium* complex; MNT: micobacteria no tuberculosa; *M. tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*; *M. bovis*: *Mycobacterium bovis*; *M. genavense*: *Mycobacterium genavense*; PCR: *Reacción en Cadena de la Polimerasa*; R: rifampicina; RAM: reacción adversa medicamentosa; RE: rifampicina y etambutol; R SRI: riesgo para desarrollar SRI; SRI: desarrolla SRI durante el seguimiento; TB: tuberculosis; VHC+: hepatopatía crónica por virus C; Z: pirazinamida.

<sup>a</sup> Diagnóstico de MNT según criterios de las guías americanas (American Thoracic Society, IDSA 2020): clínico-radiológico + con cultivo/s positivo o histología compatible. O, en caso negativo, se asumió por histología compatible (baciloscopia altamente positiva con cultivo negativo) junto con PCR de TB complex negativa.

<sup>b</sup> Última información disponible.

ratifica los buenos resultados de la combinación R-DTG en pacientes posiblemente menos inmunodeprimidos que nuestra serie, incluyendo solo casos de TB.

## Conclusiones

En nuestro escenario de «vida real» con pacientes muy inmunodeprimidos, con hepatopatía crónica y con diversidad de IM, DTG demuestra su eficacia y seguridad cuando se combina con R. Este TAR podría plantearse como opción similar a EFV para el tratamiento de la iVIH en pacientes con IM.

Este estudio se desarrolló en el marco del trabajo final de «Máster sobre infección por el virus de la inmunodeficiencia humana».

## Financiación

Los autores declaran que no han recibido ayudas ni privadas ni públicas para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcsp.2024.100472>.

## Bibliografía

- Panel de Expertos del Grupo de estudio de SIDA (GESIDA-SEIMC). Recomendaciones de GESIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Plan Nacional Sobre El SIDA. 2018 mayo, [consultado 29 Jul 2024], Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/06/gesida\\_TB\\_en\\_VIH\\_Version\\_FINAL\\_5\\_de\\_junio\\_2018.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/06/gesida_TB_en_VIH_Version_FINAL_5_de_junio_2018.pdf).
- EACS Governing Board. 2023 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 12.0. HIV Med. 2023;10:617–24.
- 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;62(1):21–7.
- Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, International study of patients with HIV on rifampicin ING study group, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis. 2020;70(4):549–56.
- Documento de consenso de GESIDA-Ministerio de Sanidad. Tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

- Plan Nacional Sobre El SIDA. 2023 [consultado 29 Jul 2024], Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia\\_Modificada\\_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia_Modificada_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf).
6. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josess MA, et al. Brief report: dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):515–9 Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(1):e33.
  7. Modongo C, Wang Q, Dima M, Matsiri O, Kgwaadira B, Rankgoane-Pono G, et al. Clinical and virological outcomes of TB/HIV coinfecting patients treated with dolutegravir-based HIV antiretroviral regimens: programmatic experience from Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(2):111–5.
  8. Benson CA, Williams PL, Currier JS, Holland F, Mahon LF, MacGregor RR, et al, AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1234–43.
  9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al, ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416 Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):744–745.
  10. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsonde D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(7):e25961.