

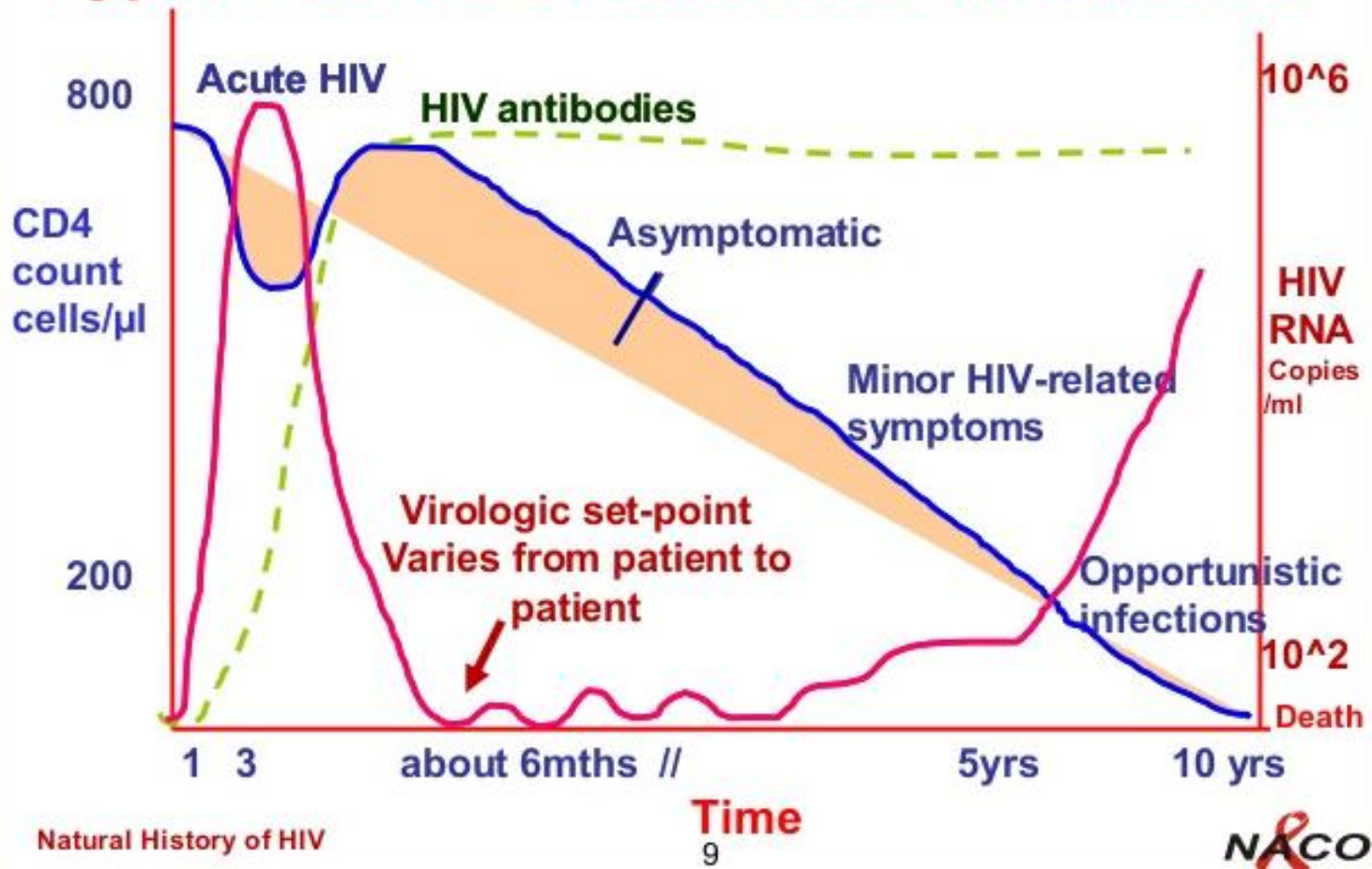
# Tratamiento antirretroviral Recomendaciones actuales

Melson Riera

Secció de Malalties Infeccioses/MI.  
HOSPITAL UNIVERSITARI  
SON ESPASES



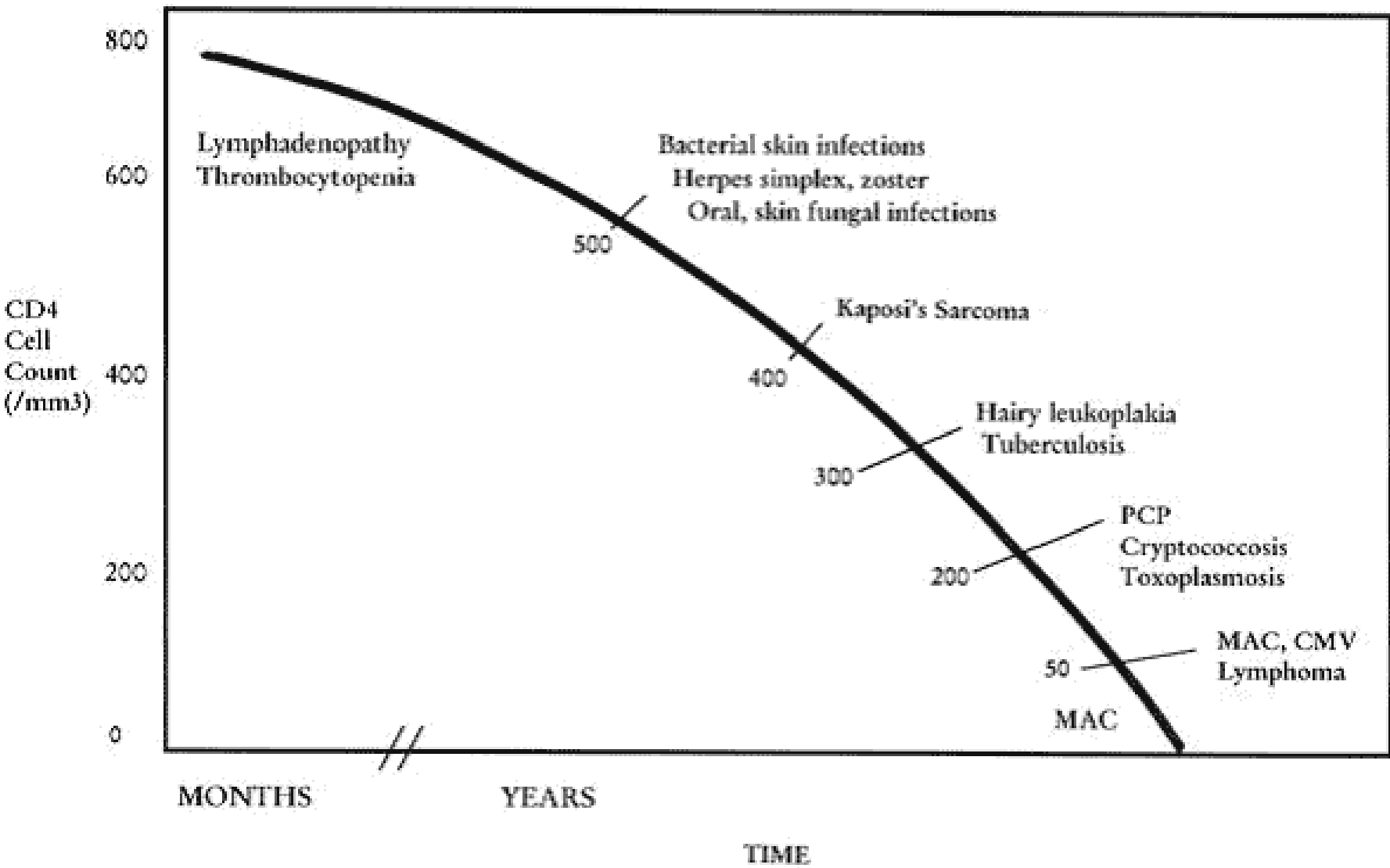
# Typical Course of Untreated HIV Infection



La Carga viral RNA VIH, mide la replicación viral y la utilizamos como marcador surrogado de eficacia en los ensayos clínicos

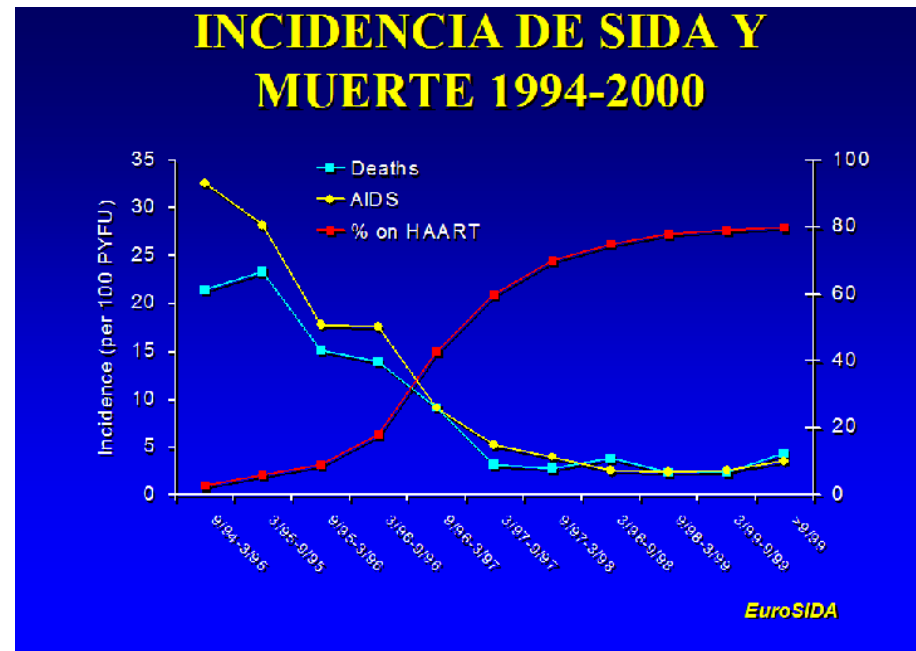
Los linfocitos CD4 los utilizamos como marcadores pronósticos de la enfermedad

# Natural history of HIV-1 infection



# Utilidad de los Tratamientos antirretrovirales

- Los tratamientos antirretrovirales han disminuido de forma dramática la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con infección VIH y han transformado esta infección en una patología crónica controlable.
- Además la utilización de ART es altamente efectivo en la prevención de la transmisión por el VIH.



# Objetivos del TAR

## GESIDA. PNS 2016

- Los principales motivos para iniciar el TAR son:
  - Reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH
  - Recuperar y preservar la función inmunológica
  - Evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes al disminuir la inmunoactivación e inflamación.
  - La prevención de la transmisión del VIH.

# ¿Cuándo iniciar TAR?

- Se recomienda la administración de TAR en todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes.
- El inicio debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar de iniciarlo deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4 y la CV. Además debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones y escogiendo el TAR que mejor se adapte a su estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y posibilidad de mala adherencia.

Como excepción se consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR

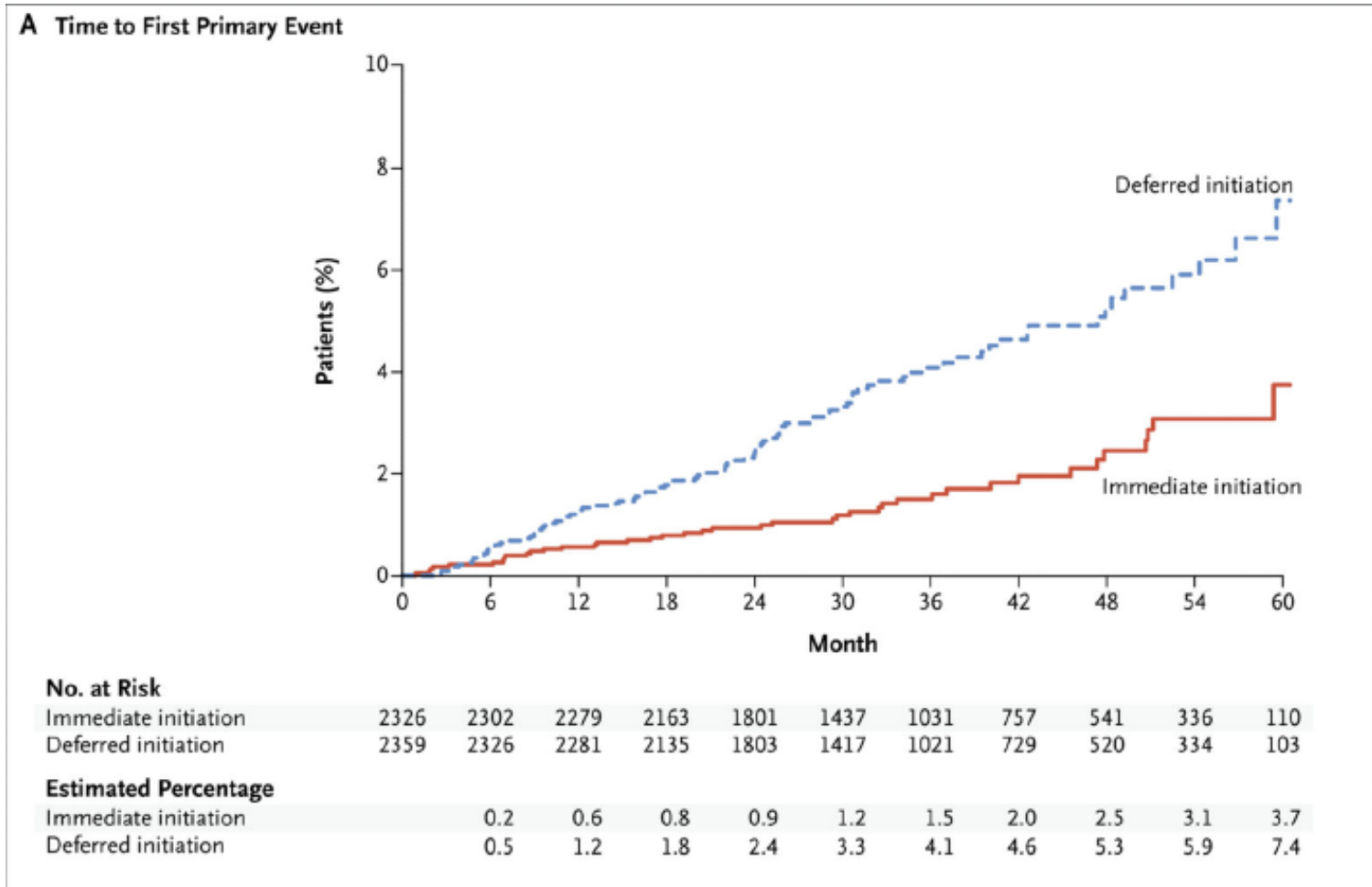
# Estudios en naive asintomáticos

## START

- El estudio START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment), es un ensayo clínico con participación de 35 países, en el que se incluyeron 4.685 personas infectadas por el VIH que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500/ $\mu$ L, y que fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años.
- Los pacientes se asignaron aleatoriamente a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el número de linfocitos CD4+ bajaran de 350/ $\mu$ L.
- El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de sida, una complicación grave no asociada al sida o muerte por cualquier motivo.

# Start study

*N Engl J Med feb 2016*

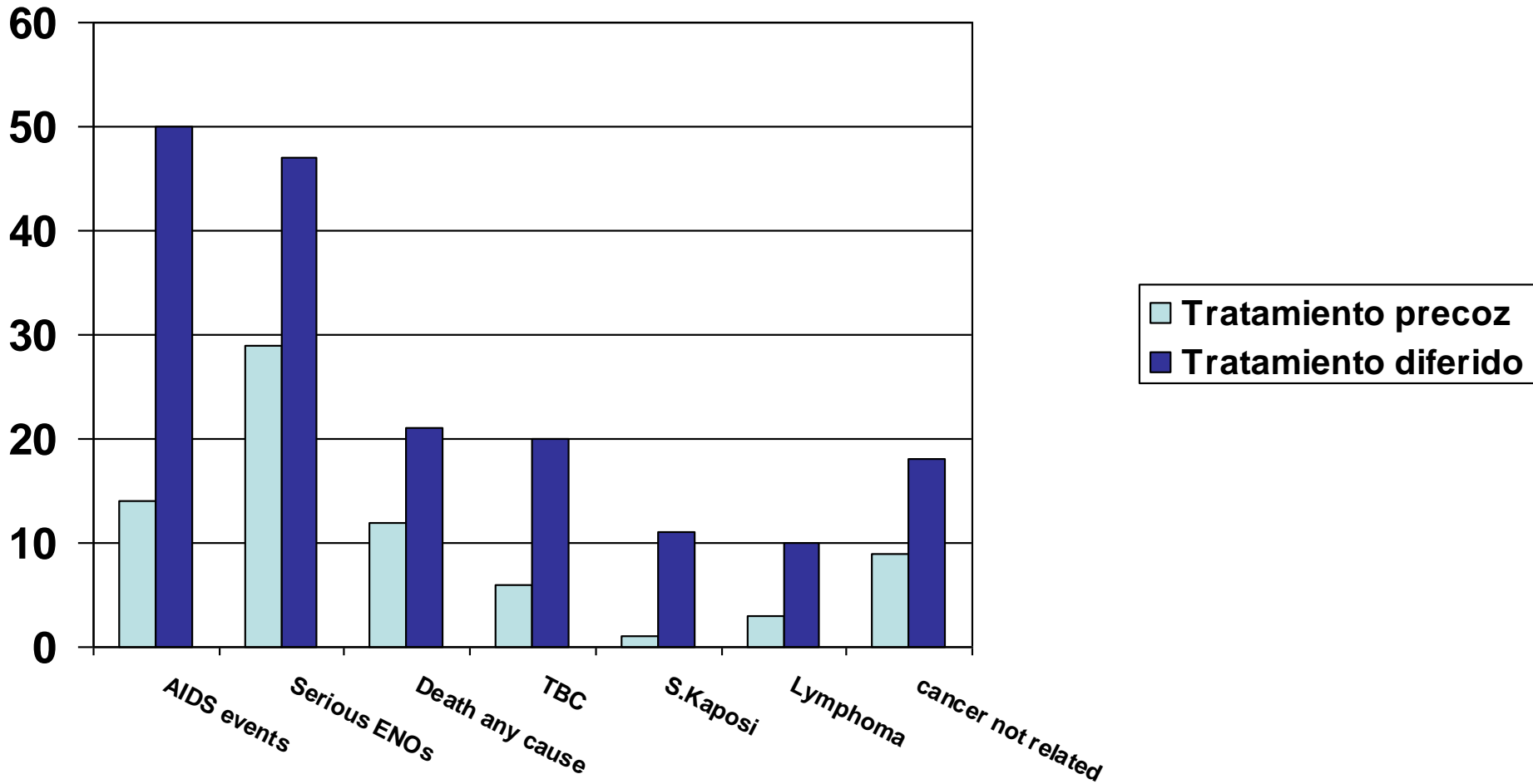


Reducción de riesgo del 57% [IC95%: 38 a 70%])



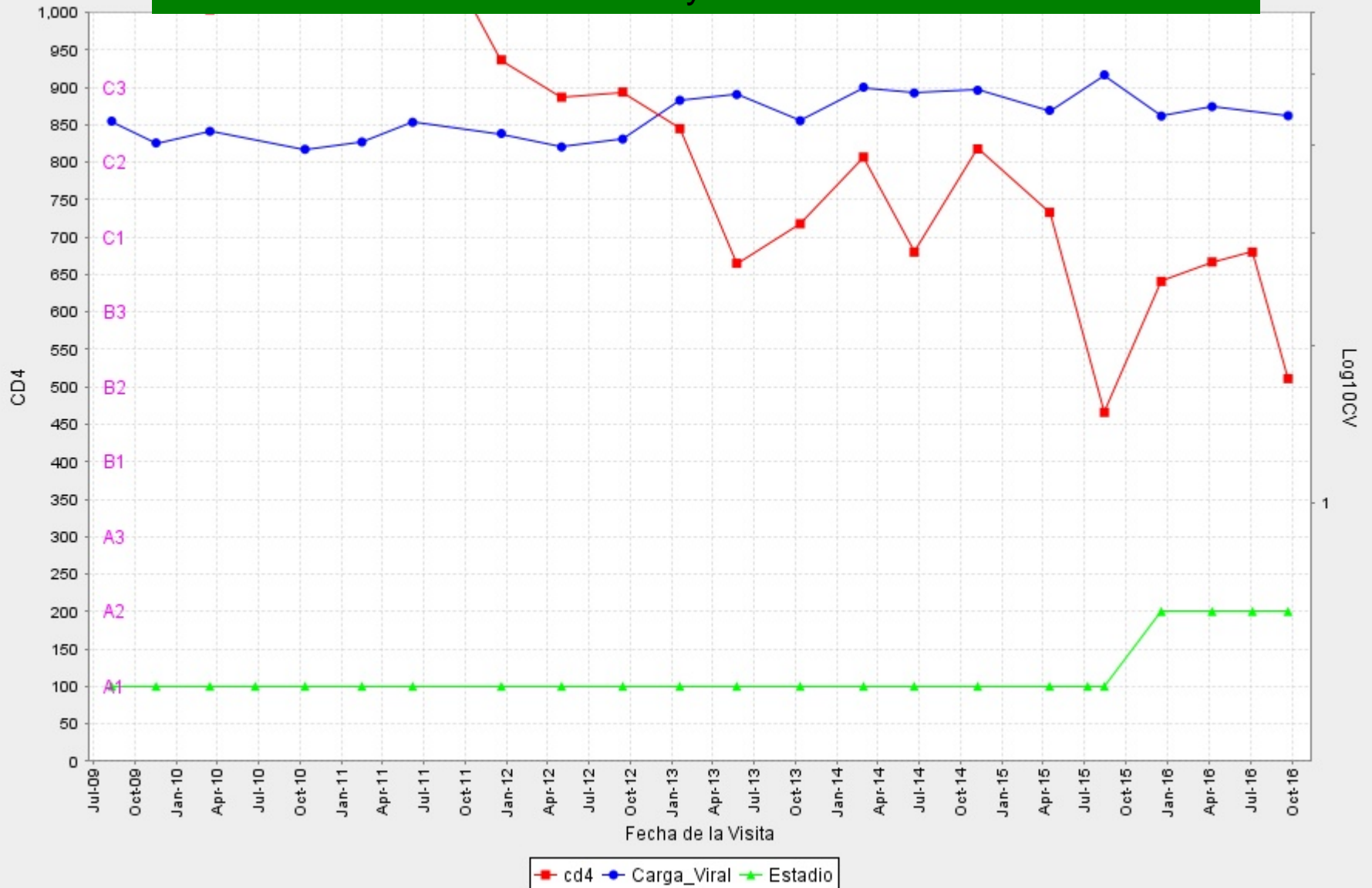
# Start study

*N Engl J Med feb 2016*

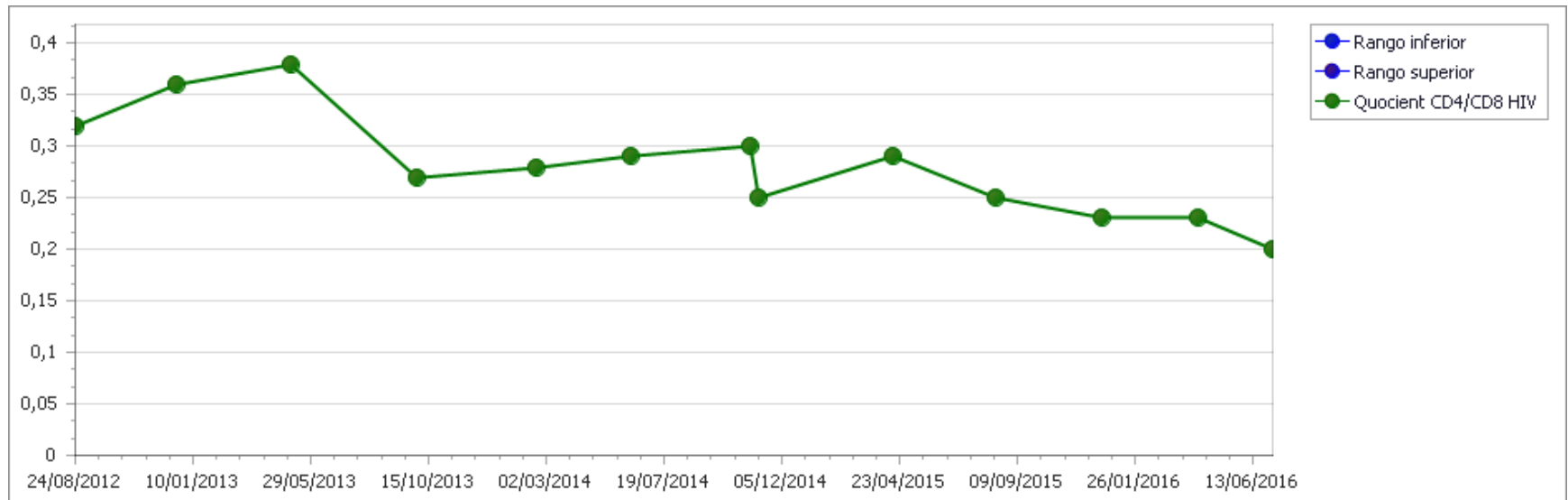


# Paciente 1

## Evolución de los linfocitos CD4 y C Viral Periodo 2009-2016

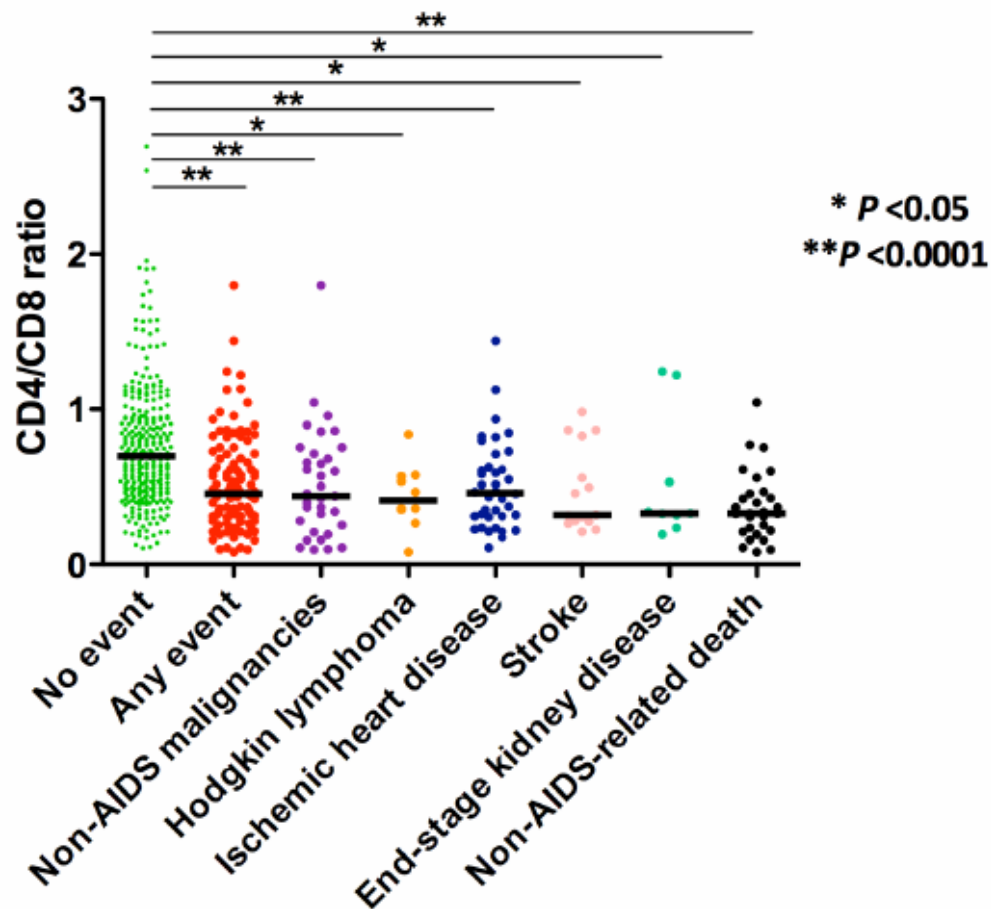


# Paciente 1. Evolución del cociente CD4/CD8, periodo 2012-16.



# Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio

Sergio Serrano-Villar<sup>1\*</sup>, María Jesús Pérez-Elías<sup>1</sup>, Fernando Dronda<sup>1</sup>, José Luis Casado<sup>1</sup>, Ana Moreno<sup>1</sup>, Ana Royuela<sup>2</sup>, José Antonio Pérez-Molina<sup>1</sup>, Talia Sainz<sup>3</sup>, Enrique Navas<sup>1</sup>, José Manuel Hermida<sup>1</sup>, Carmen Quereda<sup>1</sup>, Santiago Moreno<sup>1</sup> Plos one 2014



# CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study

Cristina Mussini, Patrizia Lorenzini, Alessandro Cozzi-Lepri, Giuseppe Lapadula, Giulia Marchetti, Emanuele Nicastrì, Antonella Cingolani, Miriam Lichtner, Andrea Antinori, Andrea Gori, Antonella d'Arminio Monforte, for the Icona Foundation Study Group\*

	Univariable		Model 1 (AIC=3936)		Model 2 (AIC=3931)	
	RR (95% CI)	p value	ARR (95% CI)	p value	ARR (95% CI)	p value
Age (per 10 years older)	1.56 (1.41-1.73)	<0.0001	1.55 (1.38-1.74)	<0.0001	1.54 (1.37-1.74)	0.0001
Mode of HIV transmission						
Heterosexual contacts	1.00	..	1.00	..	1.00	..
Homosexual contacts with men	1.11 (0.84-1.46)	0.4589	1.15 (0.86-1.54)	0.3307	1.16 (0.87-1.55)	0.3231
Intravenous drug use	1.37 (1.07-1.80)	0.0147	1.36 (0.90-2.06)	0.1413	1.35 (0.89-2.04)	0.1546
Other or unknown	1.62 (1.07-2.44)	0.0221	1.51 (0.98-2.34)	0.0643	1.52 (0.98-2.35)	0.0612
Years of HIV infection (per 1 year longer)	1.02 (1.00-1.04)	0.0265	1.02 (0.99-1.04)	0.1285	1.02 (0.99-1.04)	0.1216
CD4 count at baseline (cells per $\mu$ L)						
0-199	1.00	..	1.00	..	1.00	..
200-349	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001	0.76 (0.54-1.06)	0.1024	0.81 (0.57-1.14)	0.2185
$\geq$ 350	0.56 (0.43-0.72)	<0.0001	1.11 (0.79-1.56)	0.5645	1.18 (0.83-1.67)	0.3631
Months since ART start to first viral suppression (per 6 months longer)	1.03 (1.00-1.06)	0.0811	0.99 (0.96-1.03)	0.7333	0.99 (0.96-1.03)	0.6394
CDC stage category C (vs A and B)	1.73 (1.37-2.19)	<0.0001	1.37 (1.04-1.80)	0.0250	1.34 (1.02-1.76)	0.0365
HCV-Ab status						
Negative	1.00	..	1.00	..	1.00	..
Positive	1.29 (1.02-1.64)	0.0362	1.05 (0.72-1.53)	0.8097	1.04 (0.71-1.52)	0.8397
Not known	1.33 (0.99-1.78)	0.0557	1.17 (0.85-1.60)	0.3437	1.15 (0.84-1.59)	0.3859
Current CD4 count (per 100 cells per $\mu$ L higher)	0.87 (0.85-0.93)	<0.0001	0.90 (0.85-0.95)	<0.0001	0.93 (0.87-0.98)	0.0107
Current CD4/CD8 ratio						
>0.45	1.00	..	..	..	1.00	..
0.30-0.45	1.16 (0.86-1.58)	0.3362	..	..	0.95 (0.69-1.31)	0.7512
<0.30	2.25 (1.73-2.94)	<0.0001	..	..	1.51 (1.09-2.09)	0.0137

# Estudio SMART.

## CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment

The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group\*

**Table 2.** Comparison of Major Adverse Events

End Point	Drug Conservation Group (N = 2720)		Viral Suppression Group (N = 2752)		Hazard Ratio for Drug Conservation Group vs. Viral Suppression Group (95% CI)	P Value
	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)		
Primary end point	120	3.3	47	1.3	2.6 (1.9–3.7)	<0.001
Death from any cause	55	1.5	30	0.8	1.8 (1.2–2.9)	0.007
Opportunistic disease						
Serious	13	0.4	2	0.1	6.6 (1.5–29.1)	0.01
Nonserious	63	1.7	18	0.5	3.6 (2.1–6.1)	<0.001
Major cardiovascular, renal, or hepatic disease	65	1.8	39	1.1	1.7 (1.1–2.5)	0.009
Fatal or nonfatal cardio- vascular disease	48	1.3	31	0.8	1.6 (1.0–2.5)	0.05
Fatal or nonfatal renal disease	9	0.2	2	0.1	4.5 (1.0–20.9)	0.05
Fatal or nonfatal liver disease	10	0.3	7	0.2	1.4 (0.6–3.8)	0.46
Grade 4 event	173	5.0	148	4.2	1.2 (1.0–1.5)	0.13
Grade 4 event or death from any cause	205	5.9	164	4.7	1.3 (1.0–1.6)	0.03

# Otras enseñanzas del estudio SMART

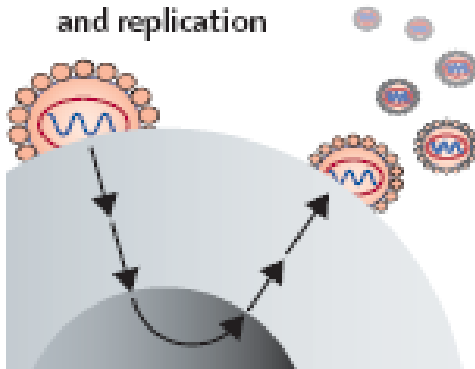
- Se acuña el concepto de ENOs.
- Se estudian los mecanismos patogénicos inflamatorios que predisponen a los eventos cardiovasculares, renales y tumores no relacionados.
- Se observa que los niveles de IL 6 elevados y de Dimero D se asocian con cargas virales elevadas y con eventos cardiovasculares y muerte.

# Infección VIH como enfermedad crónica

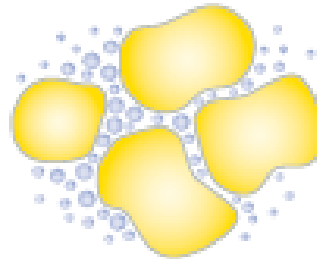
- Enfermedad crónica
- No conseguimos restaurar completamente la salud con el TAR a pesar de la mejora en las cifras de los linfocitos CD4 periféricos:
- Persiste la disfunción inmunológica, la inflamación y las alteraciones de la coagulación
- Estos trastornos son predictivos del riesgo de morbilidad y mortalidad por causa no SIDA.
- Todo esto produce una carga asistencial (tratamientos precoces en pacientes con infección VIH, estrategias de prevención) que requiere recursos.



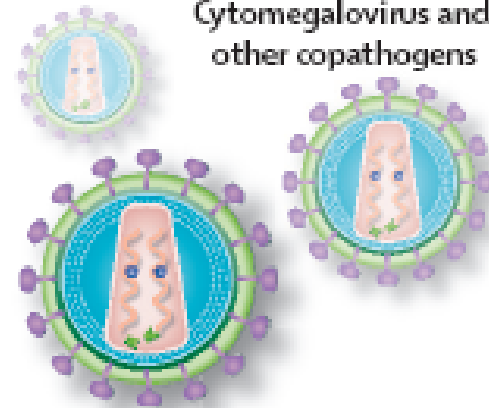
HIV production and replication



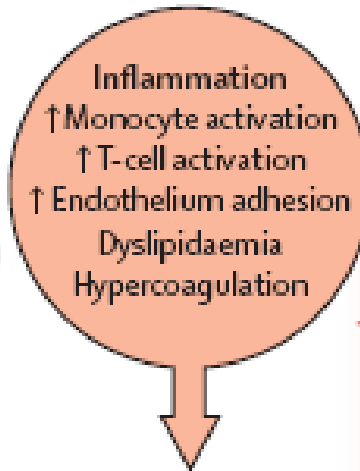
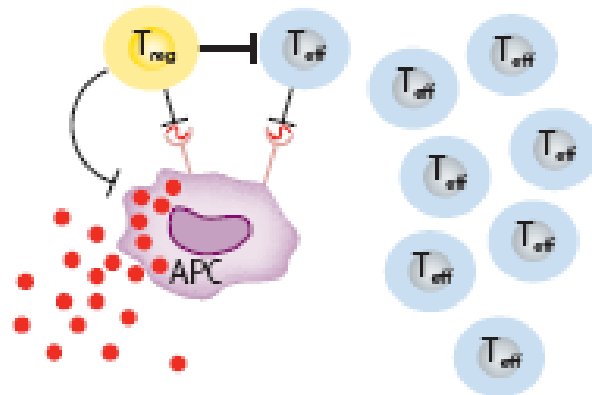
ART toxicity, lipodystrophy, and traditional risk factors



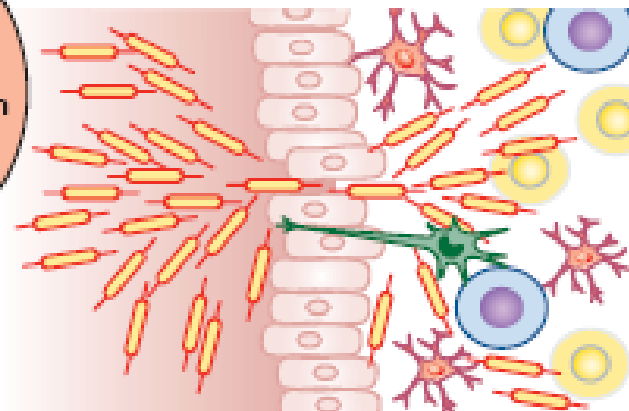
Cytomegalovirus and other copathogens



Loss of regulatory cells



Microbial translocation

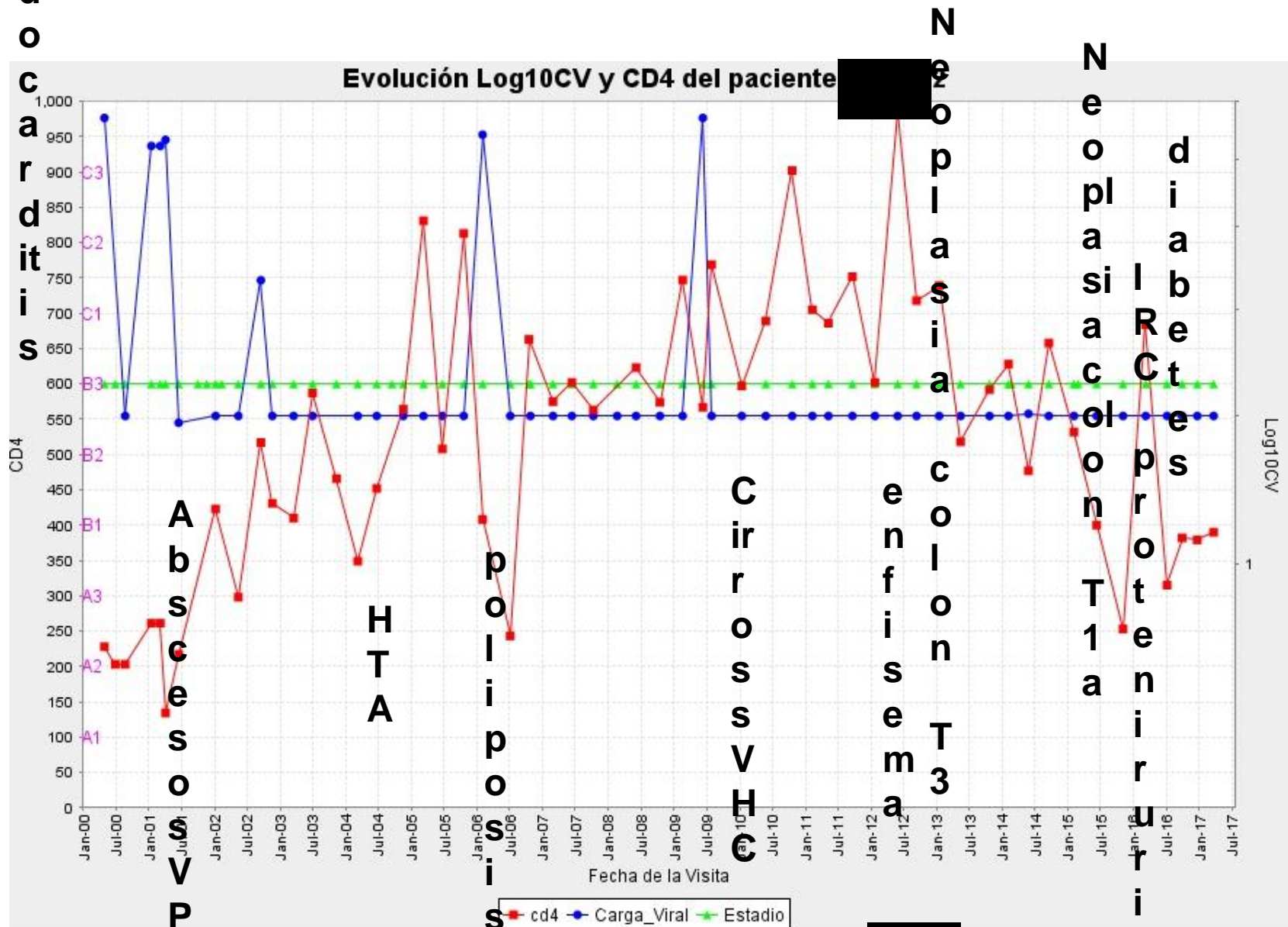


Comorbidities  
(cardiovascular disease, cancer, kidney disease,  
liver disease, osteopenia/osteoporosis, neurocognitive disease)

# Implicaciones de los fenómenos inflamatorios en la población VIH

- La inflamación que persiste incluso en pacientes con buen control virológico puede ser la base patogénica del aumento de los ENOs en la población VIH, pero no disponemos de un tratamiento efectivo contra esta inflamación :
- Por el momento es recomendable.
  - Tratamiento precoz y mantenido de los pacientes con infección VIH
  - Realizar un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.
  - Realizar detección precoz de los cánceres que estén indicados.
  - MUY IMPORTANTE!!: Intentar modificar los factores de riesgo conocidos (tabaquismo, dieta, obesidad y sedentarismo)

# Paciente de



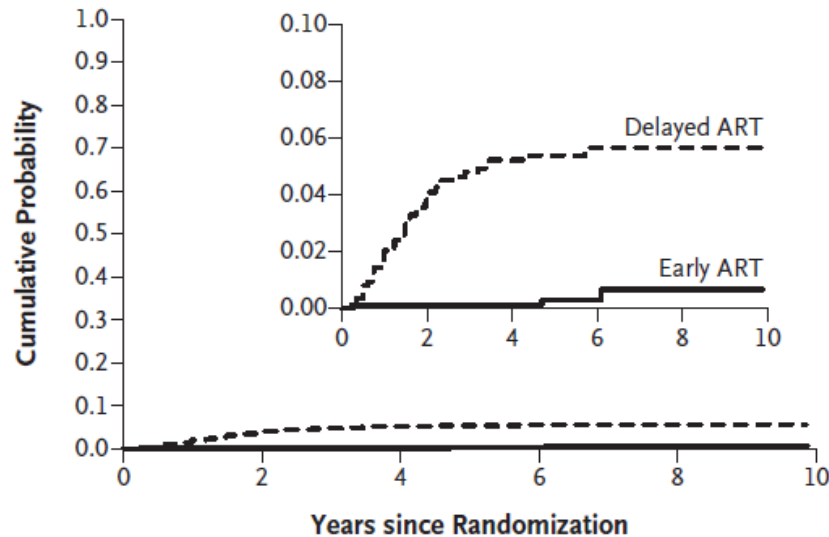
**Evolución Datos Laboratorio del paciente 2**

# Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission

M.S. Cohen, Estudio HPTN 052. NEJM 2016

TAR precoz vs diferido < 250 linf CD4/mm<sup>3</sup>. El end point primario era el diagnostico de infección VIH genéticamente relacionado en sus parejas seronegativas.

## B Linked Partner Infections



3 inf en rama TAR precoz vs 43 TAR diferido  
 Reducción riesgo 93%  
 HR 0,07 (CI 95%:0,02 -0,229)

### No. at Risk

Early ART	903	808	746	697	645	569	263	95	28	26	1
Delayed ART	890	792	715	663	611	536	269	99	21	19	2

Uso preservativo Reducción Riesgo HR 0,34 (0,15-0,75)



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Risk of HIV-1 Infection among Partners of Index Participants.

Shown are the cumulative probabilities of all partner infections (Panel A) and genetically linked partner infections (Panel B) during study follow-up. The insets show the same data on an expanded y axis.

# HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy

Andrew Mujugira. Partners PrEP Study Team. JAIDS 2016

	Casos incid/ tiempo seg	Tasa incidencia
No TAR	55/2644 p.año	2,08/100 p.año
< 6meses TAR	3/168 p.año	1,79/100.p. año
>6 meses TAR	0/167 p.año	0

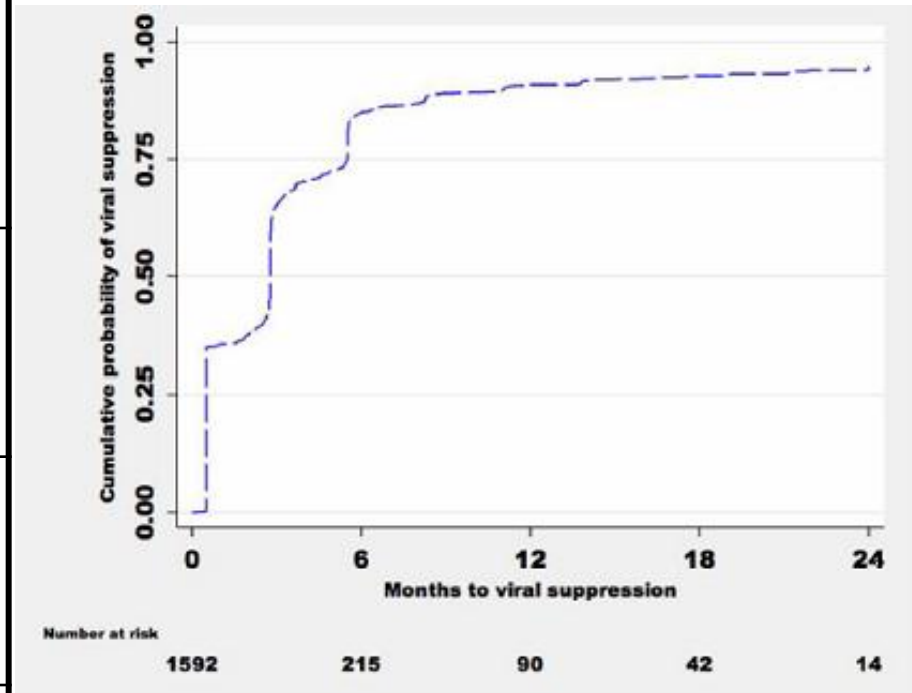


Figure 1.  
Cumulative probability of blood viral suppression from date of first visit at which ART use was reported

# Condiciones en las que puede ser especialmente importante no demorar TAR

- Primoinfección sintomática.
- Infecciones oportunistas o CD4 <200 cels/uL.
- Mujeres embarazadas
- Coinfección por VHB.
- Edad igual o mayor a 50 años.
- Pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por el VIH: nefropatía VIH, cirrosis o hepatitis crónica por VHC, la existencia de RCV elevado, los tumores no relacionados con el sida y los trastornos neurocognitivos.
- Las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH

# ¿Porque es importante iniciar tratamiento antirretroviral a pacientes con infección VIH?

- ¿ Cual es la respuesta erronea?
  - 1) Disminuir la mortalidad y morbilidad por VIH
  - 2) Disminuir la posibilidad de transmisión.
  - 3) Aumentar la grasa corporal
  - 4) Evitar las comorbilidades.
  - 5) Evitar la transmisión madre-hijo
  - 6) Preservar la función inmunológica

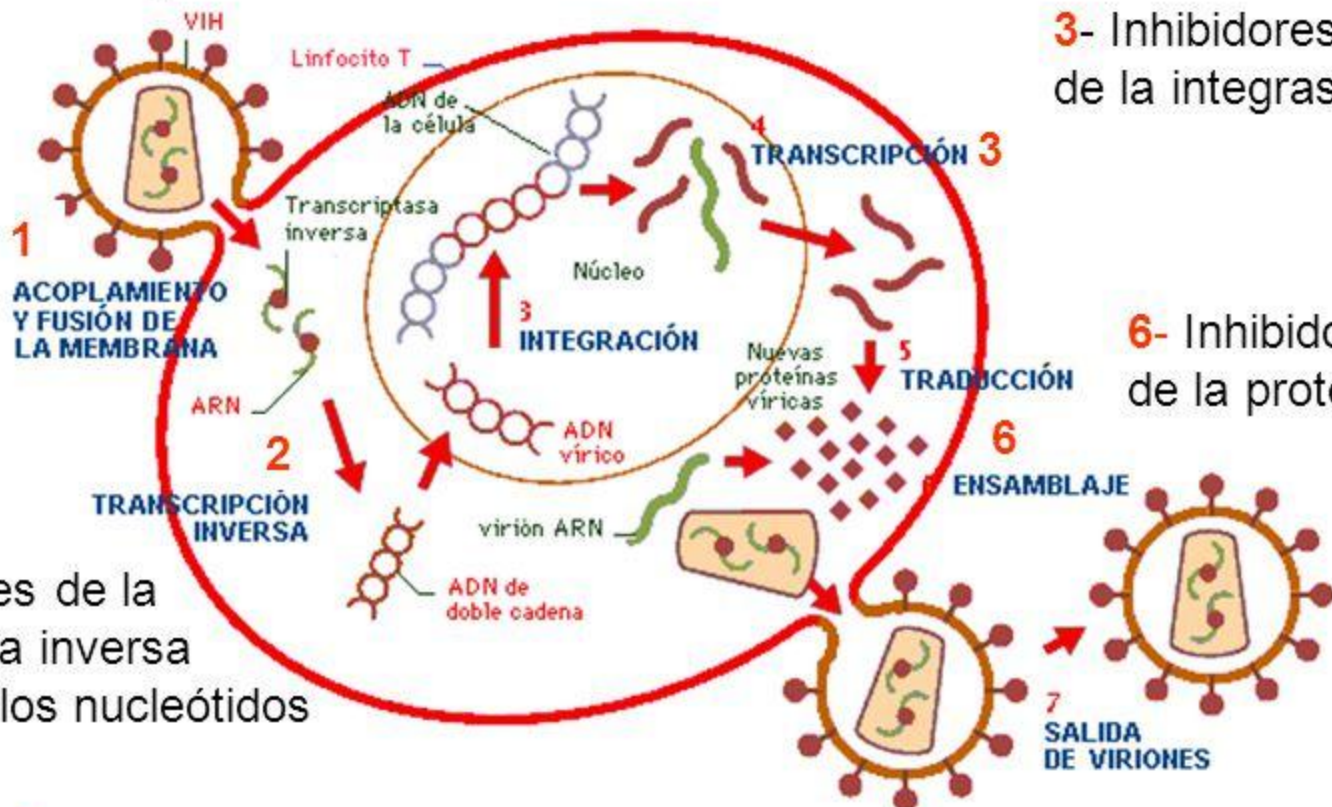
# ¿Cuándo no es necesario iniciar TAR?

- 1) En la primoinfección sintomática
- 2) En pacientes con criterios de SIDA
- 3) Pacientes embarazadas con infección VIH
- 4) En pacientes con problemas cardiovasculares.
- 5) En pacientes controladores de ELITE



# Ciclo viral: mecanismos de acción del TARV

1- Inhibidores de la entrada del virus: de la unión al co-receptor LT o de la fusión



3- Inhibidores de la integrasa

2- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleótidos

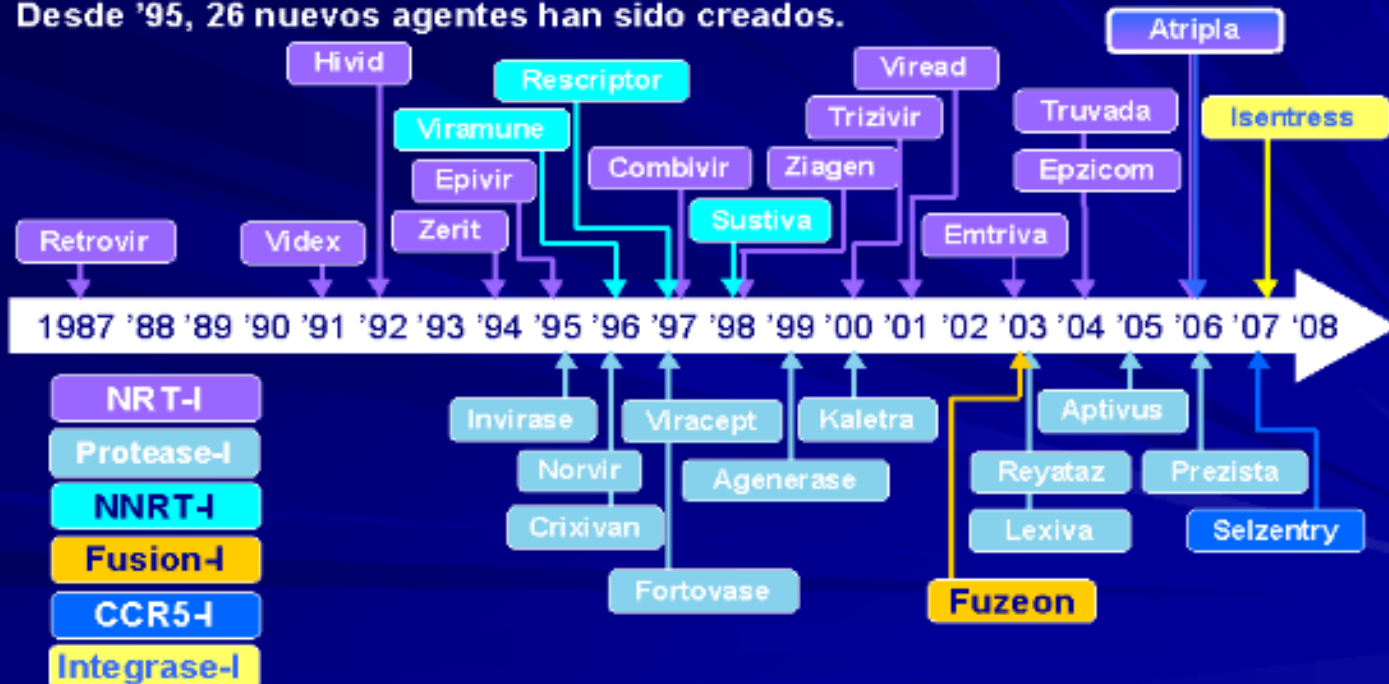
2- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos

6- Inhibidores de la proteasa

# Introducción de nuevos antirretrovirales

- Cada vez mayor disponibilidad de fármacos
- Mayor conocimiento de los efectos adversos
- Mayor conocimiento de la patogenia de la infección y la imposibilidad de la erradicación del virus
- Datos de cohortes de pacientes durante periodos prolongados

Entre '87 y '95, 4 antirretrovirales fueron lanzados al mercado.  
Desde '95, 26 nuevos agentes han sido creados.



# Fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad.

	Antirretrovirales (siglas)	Combinaciones®
ITIAN	ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC, ABC. análogo de nucleótido (TDF) TDF taf	Combivir Kivexa Truvada Lamivudina
ITINN	NVP, EFV, ETR y RPV	Atripla Eviplera
IP	ATV/r o coBI, DRV/r o coBI, LPV/r, FPV/r, SQV y TPV	Rezolsta Evotaz
INI	RAL, EVG-coBI y DTG	Triumeq Stribild Genvova

# ¿Que combinación de antirretrovirales recomiendan las Guías?

- Muchas de las pautas antirretrovirales recomendadas tienen un eficacia virológica elevada, pero varían en n<sup>o</sup> comprimidos, potenciales interacciones y efectos secundarios, y propensión a seleccionar mutantes resistentes.
- La pauta elegida debe individualizarse en base a circunstancias personales (trabajo, sexo...), resistencias primarias, comorbilidades.
- Antes de iniciar el TAR es importante educar a los pacientes sobre los beneficios de los fármacos, estrategias para mejorar la adherencia.
- En algunos casos es preferible demorar el inicio del TAR por condiciones clínicas o factores psicosociales.

# Pautas recomendadas en pacientes naive

- Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un INI. Como pautas alternativas se pueden utilizar pautas con un ITINN, o un IP potenciado
- Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas.
- Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas.

# Pautas recomendadas GESIDA 2017

PAUTAS PREFERENTES		
INHIBIDORES INTEGRASA	ABC/3TC/DTG	Triumeq®. HLA B57-
	TDF/FTC/DTG	Truvada/Tivicay®.
	TDF/FTC/Ralteg	Truvada/Isentress®
	Taf.TDF/FTC/EVG/ Cobi	Genvoya®. + interacciones

# Pautas alternativas. GESIDA 2017

PAUTAS ALTERNATIVAS		
ITINN	RPV/TDF/FTC	Eviplera ®. Evitar en personas con CV >100. 000 cop/mL que requieren inh bombas protones
IP	FTC/TDF+ DRV r o DRV cobivir	Truvada / Rezolsta o Prezista r
INI	FTC/TDF/ECG c	Stribild ®. Evitar si FG < 70

# Otras pautas posibles Gesida.PNS 2017

OTRA PAUTAS POSIBLES		
ITINN	EFV/TDF/FTC EFV/TAF/FTC	Atripla®. Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas, ant psiquiatricos
IP	ABV/3TC+ DRV r o DRV cobiviro	Kivexa / Rezolsta o Prezista+ rito (Solo en HLA B57-)
	TDF/FTC+ ATV r o ATV cobiviro	Truvada/Reyataz/norvir o Evotaz®. Evitar si precisa inhibidores bombas de protones, posible nefrotoxicidad.
INI	ABC/3TC+ Raltegravir	Kivexa/Isentress®
	DRV r + Raltegravir	No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/ $\mu$ L
		- Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL



# Efectos secundarios más frecuentes

- **Efectos adversos inmediatos**

- IP/r pueden producir efectos digestivos. DRV exantema
- ITINN de primera generación (particularmente NVP) hepatitis y RHS. EFV puede producir efectos neuropsicológicos, alteraciones sueño, mareo.
- ITIN: ABC produce RHS en pacientes HLA-B\*5701 positivo, AZT anemia, náuseas y vómitos.

# Efectos adversos tardíos

TAR		Ef secundarios
ITIN	TDF	Disminución de la D.Osea_ Osteoporosis, Disminución del FG, nefrotoxocidad tubular
	ABV	Se ha asociado a aumento riesgo IAM
ITIN N	EFV	Trastornos neuropsicologicos mantenidos, deterioro cognitivo, ginecomastia, disminución VITD
IP		Aumento de riesgo cardiovascular, litiasis e hiperbilirrubinemia (ATV),
IN		Insomnio,cefalea, irritabilidad, ansiedad generalmente leve y transitoria

# Pacientes que han iniciado TAR en HUSE y HSLL, cambios en la prescripción y evolución virológica

Tabla 2: Resultados

		2012-2014	2015
<b>TAR de inicio</b>	2ITIAN+1ITINN	210 (53,0%)	28 (20,4%)
	2ITIAN+1IP	167 (42,2%)	15 (10,9%)
	2ITIAN+1INI	18 (4,5%)	94 (68,6%)
	1 ITINN+1INI	1 (0,3%)	0 (0%)
<b>Pauta única diaria</b>		52,3%	78,8%
<b><u>Resultados a las 24 semanas</u></b>			
		2012-2014	2015
<b>Nº pacientes con datos de CV</b>		377 (95,2%)	127 (92,7%)
<b>Nº pacientes con CV indetectable</b>		218 (57,8%)	99 (78,0%)
<b>Nº pacientes con CV&lt;200 copias/ml</b>		305 (80,9%)	122 (96,1%)
<b><u>Resultados a las 24 semanas por esquema de tratamiento</u></b>			
	<b>Nº pacientes</b>	<b>Pacientes CV&lt;50</b>	<b>Nº cambios TAR</b>
<b>2ITIAN+1ITINN</b>	231	154 (66,7%)	36 (14,6%)
<b>2ITIAN+1IP</b>	169	78 (46,2%)	55 (32,5%)
<b>12ITIAN+1INI</b>	103	84 (81,6%)	20 (19,4%)
<b>1ITINN+1INI</b>	1	1 (NP)	0 (NP)

NP: no procede

□

# ¿ Cuales son las pautas preferentes de TAR en la actualidad?

- 1) Pautas que contengan ITINN: Efavirenz o rilpivirina.
- 2) Pautas que contengan Inh Proteasa: Darunavir, Atazanavir
- 3) Pautas sin inhibidores de la transcriptasa inversa.
- 4) Pautas con inhibidores de la integrasa
- 5) Pautas con inhibidores de la fusión

# Enlaces de interés

- <http://www.gesida-seimc.org/>
- <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>
- <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- <http://www.interaccionesvih.com/>
- <http://www.unaids.org/>
- <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>
- <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>