



Tratamiento antirretroviral

- Dra. Bettiana Benavídez
- Dra. Carmen Saavedra
- Prof . Agda Dra Susana Cabrera

MVD - 06/05/2020



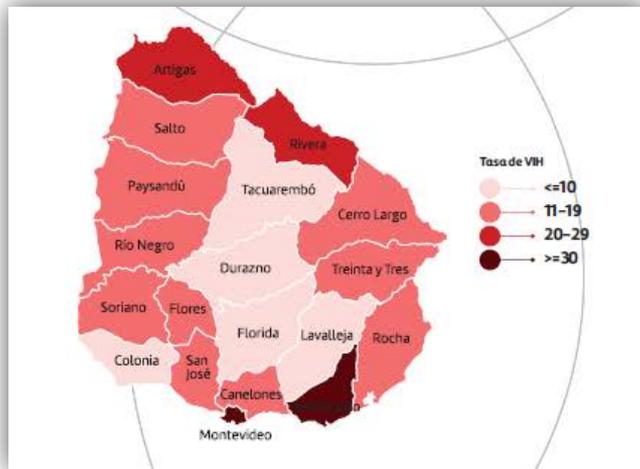
Epidemiología: Para finales del 2018

A nivel mundial :

- **37,8** millones de personas con VIH
- 79% conocían su estado serológico
- 62 % (23.3 millones) con TARV
- 53% supresión viral.

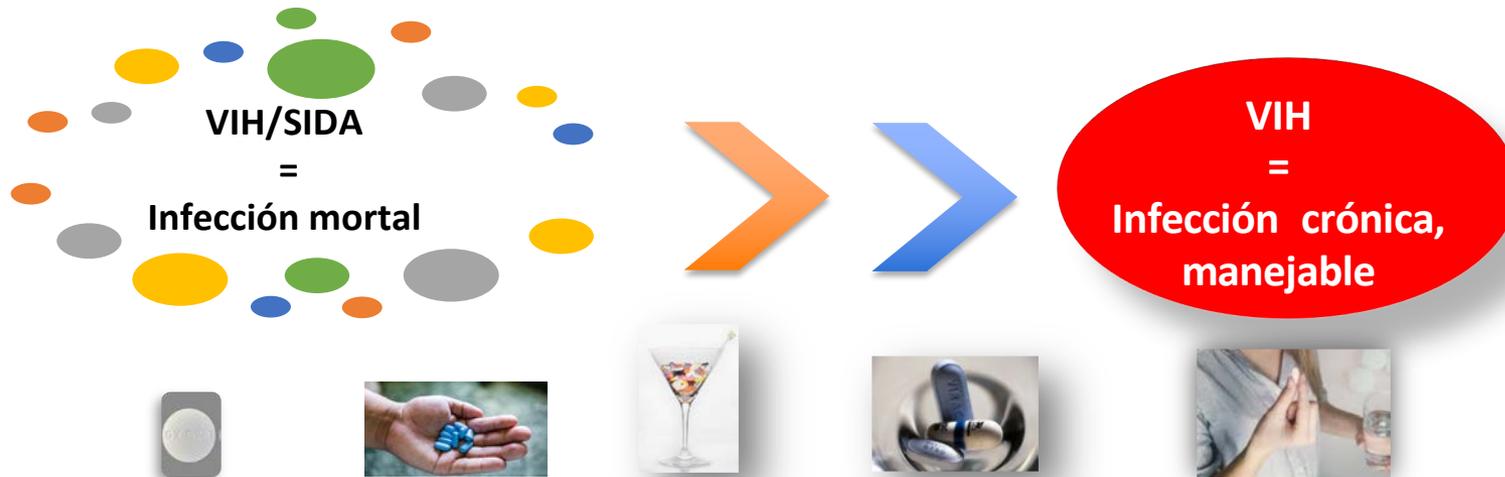
En Uruguay

- **14.080** personas con VIH.
- 11.400 (81%) diagnosticados
- 8.815 (71%) con TARV
- 81% supresión viral



- El grupo de edad con mayor incidencia es de 21 - 45 años
- El 67% de las nuevas infecciones corresponden a casos del sexo masculino.
- La tasa de transmisión vertical presenta un descenso desde el 2015 manteniéndose inferior a 2%
- Las tasas más altas de nuevas infecciones se observan en Montevideo y Maldonado.

Historia de los FAR



1981 1er reporte PVVIH	1987 Monoterapia AZT	1992 Biterapia AZT + DDI	1995/96 TARGA IP, ITINN	2006 Simplificación 6 Grupos ARV	2020 Terapia Dual casi 30 FAR	En estudio nuevas Familias de FAR
------------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--	-------------------------------------	---

2002/2003
Guías de la OMS
Costo elevado
Toxicidad
Tratar CD4 <200

2006 Guías OMS
Costos más bajos
Dx tardío
Tratar CD4 < 200,
considerar < 350

2010 Guías OMS
Evidencia de tratar
temprano con
fármacos < tóxicos.
Tratar CD4 < 350

2013 Guías OMS
Inicio temprano con FAR
más seguros, asequibles
y manejo fácil
Tratar con CD4 < 500

2016 OMS
Iniciar TARV.
Independiente
del CD4 o
estado clínico

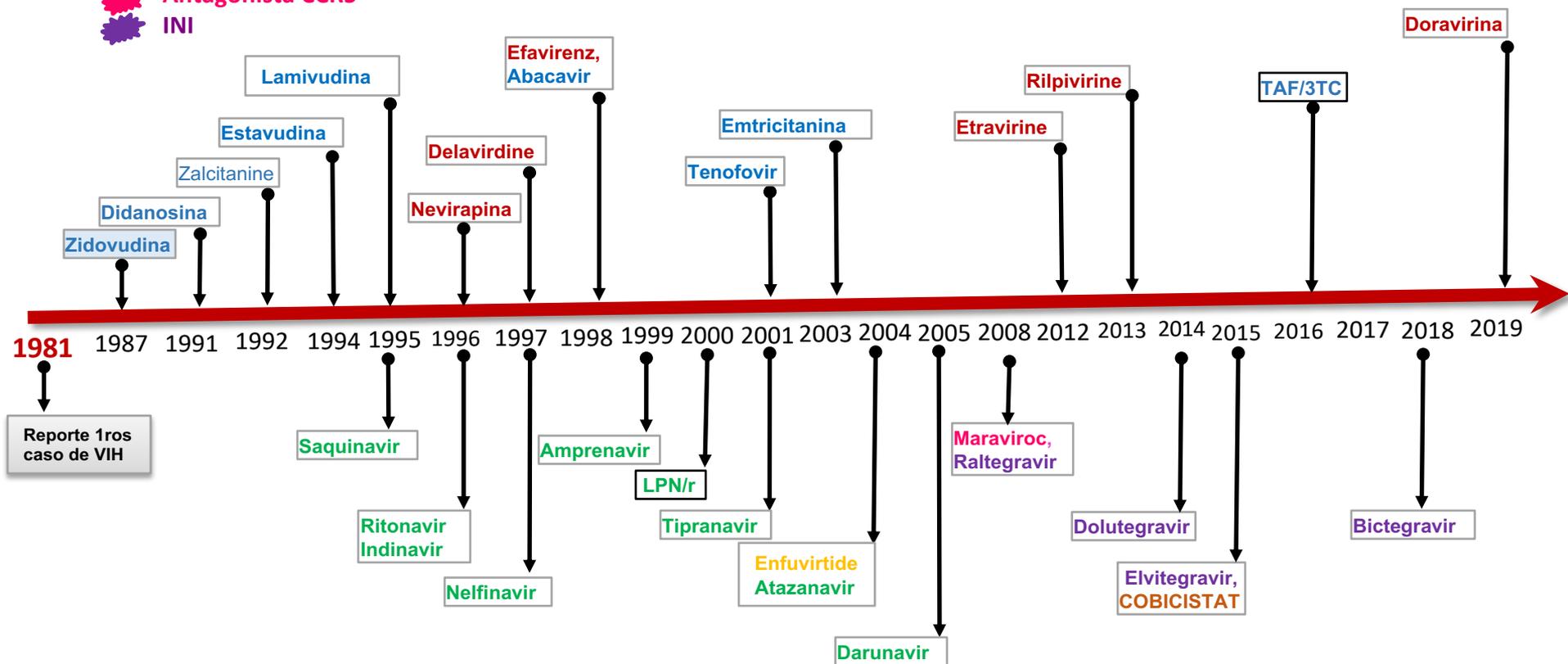
En las últimas 2 décadas se ha avanzado en 3 puntos

1. Desarrollo de FAR más efectivos
2. Menor impacto en los efectos secundarios
3. Menor número de tomas al día

- Supresión viral mantenida
- Detiene y/o revierte el deterioro inmunológico (> CD4)
- > Adherencia, tolerancia
- > Calidad y expectativa de vida
- Previene la TS **I=I**
- Menor morbi- mortalidad

Cronología de aprobación de fármacos antirretrovirales por la FDA

-  INTR
-  INNTR
-  IP
-  IF
-  Antagonista CCR5
-  INI





Recomendaciones para inicio TARV

El 2016, la OMS recomendó proporcionar TAR a todas las personas con VIH, independiente del estado clínico y población linfocitaria.

El inicio rápido a demostrado lograr una *CV suprimida*, reduciendo la transmisión, mejorando la esperanza y calidad de vida de la personas.

En mujeres embarazadas se debe iniciar desde la primera prueba reactiva de VIH, sin esperar la confirmación.

En algunas situaciones puede diferirse transitoriamente el inicio, por ejemplo:

- Cursando algunas infecciones oportunistas.
- Necesidad de apoyo en la adherencia
- Decisión del paciente.

Recomendaciones para la asociación de planes de TARV de inicio



- **Potencia y eficacia:** capacidad de suprimir la CV a niveles indetectables de manera prolongada
- **Tolerabilidad:** capacidad de no provocar o provocar efectos adversos mínimos y/o rápidamente reversibles
- **Sencillez:** presentaciones co-formuladas que permitan el uso de un bajo número de comprimidos y posología una vez al día
- **Opciones de secuenciación:** ante un eventual fallo, que permita la construcción de un nuevo plan accesible y con un limitado número de comprimidos
- **Costo – efectividad**

1.-DATOS PATRONIMICOS						
código (iniciales apellido y nombre + CI)		Fecha:		celular:		
Nombre y Apellido		Sexo:		fecha de nac.:		
edad:		Sexo:		Domicilio:		
2.- ANTECEDENTES PERSONALES Y PATOLOGICOS						
País de origen:		Viajes recientes:				
Nivel de escolaridad:		Soporte socio-familiar:				
Ocupación:		Pareja:				
Alergias medicamentosas:						
Consumo de toxicos:		Riego cardio vascular :				
Comorbilidades:		Medicamentos concomitantes:				
3.- ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS						
G:	P:	C:	A:	Deseo reproductivo:		
Uso de anticoncepción:						
Resultado de controles ginecológicos previos						
Antecedentes de ITS						
4.- Evaluación DE LABORATORIO Y OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS						
Fecha de serología VIH:			Fecha de prueba confirmatoria:			
Pob. Linf: (fecha)		CD4:	CD8:	Cociente:	CD4	
carga viral: (fecha)			log:		log:	log:
			log:		log:	log:
test de resistencia:						
Serologías:	Toxoplasmosis	IgG:	Aidez:	Chagas:	HAI:	IgG:
		IgM:	CMV		IFI:	IgM:
	VHB:	AgHBs	VHA		VHS	
		AcHBc	VHC			
Hemograma	Serie roja:	Serie blanca		Plaquetas:		
Funcional Hepático		Función renal		electrolitos		
5.- Evaluación - CLINICA						
Evaluación de la necesidad de apoyo psicológico o psiquiátrico						
Evaluación de ILTB	Tos		Fiebre (temp)		RxTx:	
Co-infecciones	anteriores			en tto.		
Enf. oportunistas	anteriores			en tto.		
nª planes anteriores (SI o NO)		Cuales?:				
Plan Anterretroviral actual				fecha de inicio:		
6.- Control						
Fecha:						

Planes recomendados

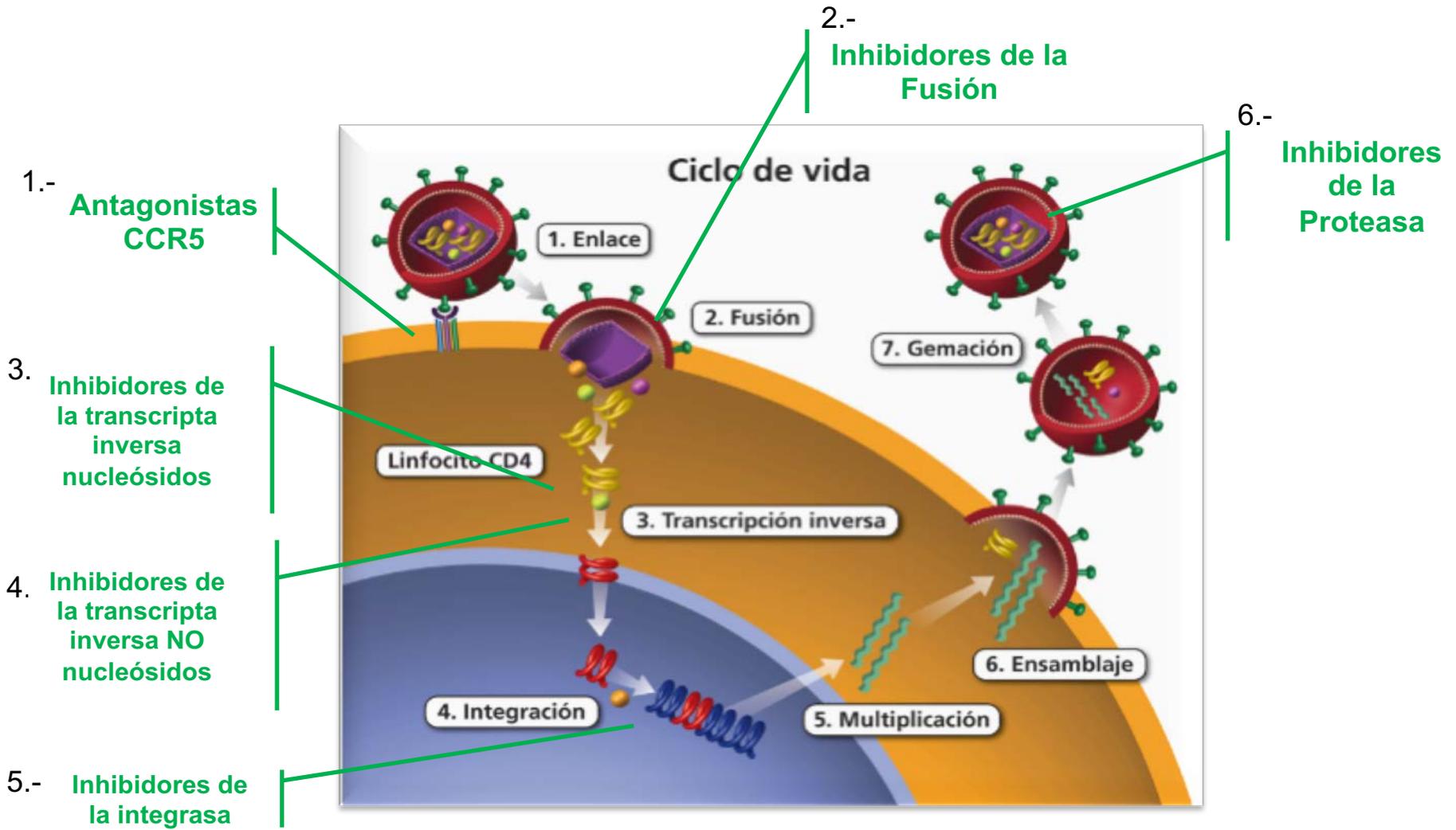


- TARV de primera línea

	Plan de TARV	Combinación de:	
		2 INTR	3er ARV
Preferidos	TDF/XTC/EFV ¹	TDF/XTC ²	EFV
	TDF/XTC + DTG o, ABC/3TC/DTG	TDF/XTC ² o, ABC/3TC	DTG DTG
Alternativos	TDF/XTC + RAL*	TDF/XTC ²	RAL*
	AZT/3TC + EFV o DTG o RAL*	AZT/3TC	EFV, DTG o RAL

*RAL especialmente indicado en: Gestación \geq 24 semanas con CV detectable; tratamiento anti-BK como alternativa a EFV; para evitar interacciones medicamentosas; profilaxis post-exposición (alternativo).

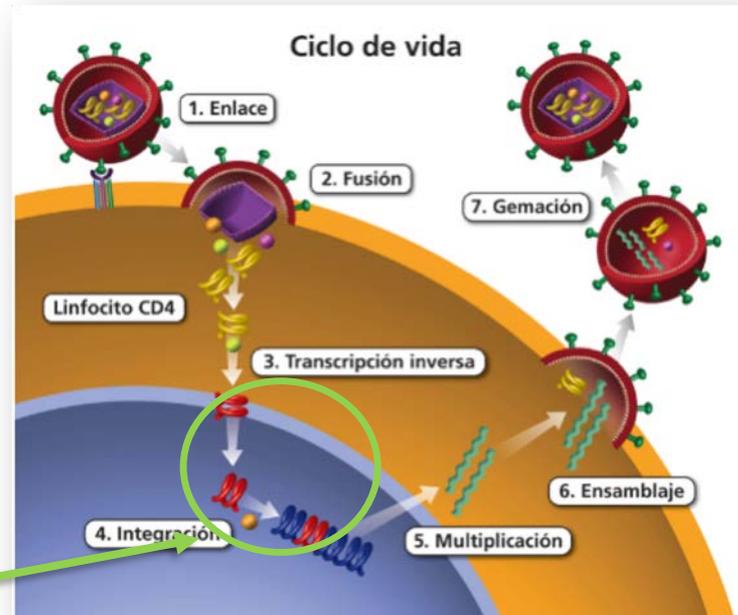
Ciclo de vida del VIH y blancos terapéuticos



Inhibidores de la TR análogos nucleósidos (INTR)

• Tenofovir	TDF	Adenina
• Abacavir	ABC	Guanosina
• Lamivudina	3TC	Citidina
• Emtricitabina	FTC	Citidina
• Zidovudina	AZT	Timidina

- Inhiben a la TR por competición directa con nucleósidos naturales.
- Previamente deben ser fosforilados
- Al incorporarse a la nueva cadena de ADN, provocan anticipadamente su terminación



TENOFOVIR: 300 mg/día, presentación en Co-formulado

Alta barrera genética, Actividad VIH 1 - 2 y VHB

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>Elevada eficacia demostrada: Superior a ABC/3TC, > reacción de RHS a ABC, sin diferencia con AZT/3TC, supresión de médula con AZT</p> <p>Escasas interacciones, vida ½ larga.</p> <p>Escaso o nulo efecto sobre los lípidos</p> <p>Experiencia en mujeres embarazada</p>	<p>Disminución del FG (en las primeras sem,)</p> <p>Síndrome. de Fanconi: tubulopatía renal proximal, hipofosfatemia, hipocalcemia, proteinuria, glucosuria, acidosis metabólica.</p> <p>El riesgo de insuficiencia renal se incrementa cuando se utiliza junto a (IP/r).</p> <p>Desmineralización ósea</p>
<p>TAF (Tenofovir Alafenamida)</p> <p>Pro-droga TDF, similar eficacia.</p> <p>> concentraciones intracelulares, Menor impacto de función renal y metabolismo óseo</p>	<p>Precaución y ajuste de dosis cuando depuración de creatinina < 60 mL/min. Suspender si es < 30mL/min y fosfaturia es menor a 0,9 mg/dL.</p> <p>Seguimiento de cerca en situaciones de mayor riesgo renal</p>

ABACAVIR 300 mg c/12hs

Baja barrera genética, Actividad VIH 1-2

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Elevada eficacia demostrada• Vida media intracelular prolongada• Experiencia en embarazo• No requiere ajustar dosis en IR.• Alta concentración en LCR.• Menor toxicidad mitocondrial• Co-formulación	<ul style="list-style-type: none">• Efecto adverso más grave RHS 2,5- 9 %,• HLA-B*5701, si es positivo NO utilizar.• Mayor riesgo en pacientes con infección aguda• En presencia de rash o RHS no reintroducir.• Cuando la CV mayor 100.000 copias/ml con EFV o ATV/r. mayor riesgo de fallo virológico• Posible aumento del riesgo cardiovascular, dislipemia• Contraindicado en insuficiencia hepática grave

LAMIVUDINA 150 mg cada 12 hrs

Baja barrera genética, actividad VIH 1-2

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Muy bien tolerada• Biodisponibilidad oral del 86% y no se modifica con los alimentos.• vida plasmática de 2,5 horas e intracelular de 12 horas• Retrasa la aparición de mutaciones a otros ARV (TDF, AZT) y reduce la capacidad replicativa del virus.• Eficacia contra el VHB	<ul style="list-style-type: none">• Rápido desarrollo de resistencia por mutación puntual (M184V) para pérdida de eficacia• Requiere ajuste renal• Efectos adversos más habituales: cefalea, vértigo, malestar

EMTRICITABINA 200 mg/día

Baja barrera genética, actividad VIH 1-2

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Vida media más prolongada que la 3TC• Buena tolerancia• Eficacia contra el VHB• Menor riesgo de toxicidad mitocondrial• Vida media intracelular prolongada• Mayor eficacia que la lamivudina en combinación con AZT o TDF	<ul style="list-style-type: none">• Rápido desarrollo de resistencia por mutación puntual (M184V)• Requiere ajuste renal• Efectos adversos más habituales: cefalea, vértigo, malestar.



Original article

Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis

Zidovudina/Lamivudina vs Abacavir/Lamivudina vs Tenofovir/Emtricitabina en combinaciones de dosis fija como tratamiento inicial en pacientes con VIH: revisión sistemática y metanálisis en red

Juan Carlos Alzate Angel^{1,2,3}, Marcela María Duque Molina³, Héctor Iván García García³

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de estas tres combinaciones en pacientes mayores de 18 años con VIH que están iniciando el TARV.

Métodos: Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorios que comparan dosis fijas de (TDF / FTC), (ABC / 3TC) y (AZT / 3TC).

Resultados: 7 ECA cumplieron los criterios de elegibilidad desde 1995 a 2014.

Mayor eficacia con TDF / FTC frente a ABC / 3TC a las 96 semanas y frente a AZT / 3TC a las 48 sem.

El metanálisis se realizó con TDF / FTC vs AZT / 3TC, sin diferencias a las 48 ni a las 96 sem de la respuesta virológica

Existe heterogeneidad clínica y estadística por subgrupos de acuerdo al 3er fármaco y CV, sin haber diferencias significativas en el control virológico.

Mayor riesgo de supresión de la médula ósea de AZT/ 3TC frente a TDF / FTC y de reacciones de hipersensibilidad ABC / 3TC frente a AZT / 3TC.

No se encontraron diferencias en la mortalidad en ninguna de las comparaciones.

Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones para el uso de INTR

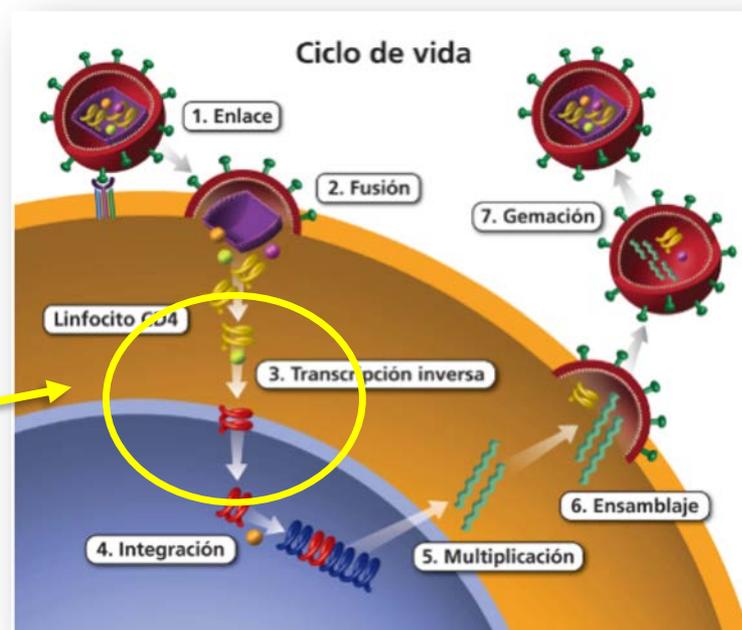
Régimen	TDF/XTC ¹	TAF/FTC ²	ABC/3TC	AZT/3TC
CD4 < 200/ml				Mayor toxicidad
CV > 100.000 copias/ml			Menor eficacia	
Tratamiento anti-TB		Contraindicado		
Clearance de creatinina < 60ml/min	Ajustar dosis		Ajustar dosis 3TC	Ajustar dosis 3TC
Clearance de creatinina < 30ml/min	Contraindicado	Contraindicado	Ajustar dosis 3TC	Ajustar dosis 3TC
Osteopenia severa	Contraindicado			
HLAB*5701 positivo			Contraindicado	
Dislipemia y/o riesgo CV aumentado			Precaución	Precaución
Coinfección crónica con hepatitis virales				
Tratamiento con AAD	Verificar interacciones			
Mujer				
Mujer embarazada		No hay datos		
Infección reciente			Riesgo resistencia 1ra	Riesgo resistencia 1ra
Inmunosupresores		No hay datos		Contraindicado

¹XTC: FTC o 3TC de preferencia co-formulado con TDF. ²Aún no disponible en Uruguay

Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (INNTR)

Efavirenz	EFV
Nevirapina	NVP
Rilpivirina	RPV

Bloquean la conversión del ARN del VIH en ADN, se unen directamente a una enzima, no necesitan ser activados



EFAVIRENZ 600 mg/día

Baja barrera genética, resistencia cruzada, actividad VIH 1

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Alta eficacia demostrada, posología sencilla• De elección con anti-BK• Puede utilizarse en el embarazo	<ul style="list-style-type: none">• Falta de eficacia en pacientes con VIH con resistencia primaria• Efectos en el SNC /interrupción ARV• Erupción cutánea, Stevens Johnson• Hepatotoxicidad• Dislipemia
<p>No utilizar en caso de:</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad psiquiátrica grave: Depresión mayor, intentos de suicidios, Psicosis.• ADIV. Epilepsia.• Existen interacciones que proscriben su uso	<p>Utilizar con seguimiento cercano en:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tareas de riesgo• Co-infección con hepatitis crónica B y/o C• Asociación con ABC/3TC: menor potencia y posibilidad de rash que confunda el ARV responsable

NEVIRAPINA: 200 mg/d x 14 días, luego 200 mg c/12 hr

Baja barrera genética, resistencia cruzada, actividad VIH 1

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Muy bien tolerado.• Sin los efectos adversos sobre el SNC ni metabólicos que son frecuentes con EFV.• Considerar su uso en caso de contraindicación para EFV y no se dispone de (DTG, RAL, RPV).	<ul style="list-style-type: none">• Riesgo de hepatotoxicidad y de hipersensibilidad las primeras semanas• Contraindicado en mujeres con nadir CD4>250/ml y varones >400/ml• Erupción cutánea leve hasta Stevens Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica.

RILPIVIRINA 25 mg/día

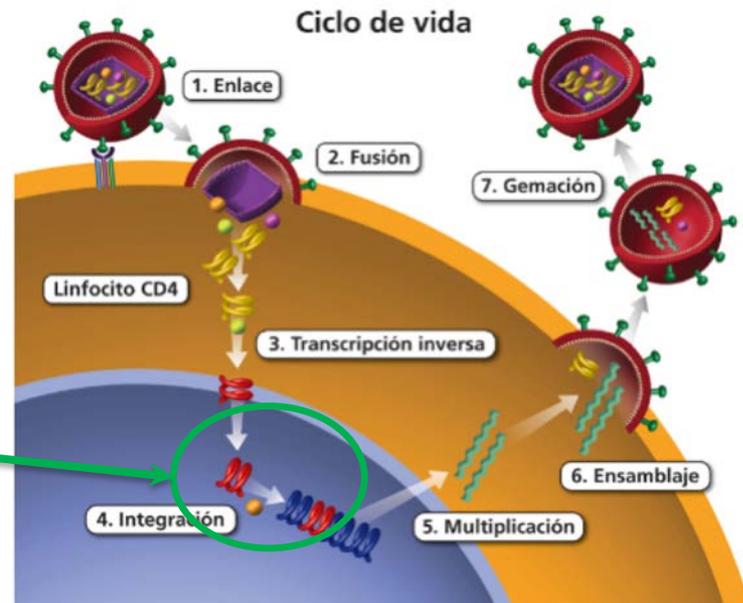
Baja barrera genética, resistencia cruzada, actividad VIH 1

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>Bien tolerado, sin efectos adversos metabólicos del EFV y menor tasa significativa sobre el SNC</p> <p>Co-formulado con TDF/FTC o TAF/FTC</p>	<p>Eficacia afectada en resistencia primaria</p> <p>Menos eficaz con CD4 < 200/ml y/o CV > 100.000 copias/ml</p>
<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Insomnio• Mielosupresión• Elevación de amilasa pancreática y de transaminasas	<p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none">• Incrementa el Q-T(a altas dosis RPV)• IR grave. IH moderada• Contraindicado por pérdida del efecto terapéutico con inhibidores de la bomba de protones, con RFP, antiepilépticos, dexametasona.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

Raltegravir	RTG
Dolutegravir	DTG
Elvitegravir	EVT

Evitan que el ADN proviral se inserte en el genoma de las células huésped



RALTEGRAVIR: 400 mg c/12hs

Baja barrera genética, actividad VIH 1-2

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Elevada eficacia demostrada y buena tolerancia• Penetración en LCR• Posible de usar con anti BK• Mujeres embarazadas a partir del 2º trimestre (elevada potencia con rápida supresión de CV)	<ul style="list-style-type: none">• Requiere posología 2 veces al día.• En la presentación de 600mg se utiliza 1 vez al día (2 comp)• Alta resistencia cruzada con otros INI• Elevación de CPK
<p>Precaución con:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antiácidos y Rifampicina (descenso en concentración de RAL)	<p>Reacciones adversas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Intolerancia gastrointestinal miopatía• Rash hasta Steven Johnson• Nulo o escaso impacto sobre los lípidos

DOLUTEGRAVIR: 50 mg/día

Alta barrera genética, actividad VIH 1

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Elevada eficacia demostrada• Posología sencilla, bien tolerado• Bajo perfil de toxicidad con escasas interacciones• Buena difusión y concentración en LCR	<ul style="list-style-type: none">• Efectos en el SNC, cefaleas, insomnio y mareos.• Escasa experiencia en mujeres embarazadas.• Alternativas en mujeres en EGR que no utilicen métodos de anticoncepción o planifican embarazo por reportes de posible asociación con defectos del tubo neural.
<p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes de patología psiquiátrica e intentos de autoeliminación• Antiácidos, metformina.• Aumentar dosis de DTG con RIF, CBZ, DFH,FB	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Reacción de hipersensibilidad: Rash, aumento de enzimas hepáticas• Inhibición del transportador de creatinina: Elevación leve de creatinina• Aumento de peso

Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones según 3r ARV

Régimen	EFV	DTG	RAL
CD4 < 200/ml	Considerar INI		
CV > 100.000 copias/ml			
Tratamiento anti-TB		Escasos datos clínicos, ajustar dosis	Considerar ajustar posología
Enfermedad psiquiátrica severa, convulsiones	Contraindicado	Vigilancia clínica	
Trabajo de elevado o muy elevado riesgo	Contraindicado		
Dislipemia y/o riesgo CV aumentado	Seguimiento paraclínico		
Coinfección crónica con hepatitis virales	Seguimiento paraclínico		
Tratamiento con AAD para VHC	Verificar interacciones		
Mujer		Precaución en mujeres en edad fértil ⁽¹⁾	Precaución en mujeres en edad fértil ⁽¹⁾
Mujer embarazada		Ver texto	
Infección reciente	Riesgo resistencia primaria		
Antiácidos		Ajustar posología	Ajustar posología
Antifúngicos, antibióticos	Verificar interacciones		
Inmunosupresores/ Antineoplásicos	Verificar interacciones	Verificar interacciones	

INI: Inhibidor de integrasa. AAD: antivirales de acción directa. (1) Reportes recientes muestran mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando la mujer se encuentra bajo DTG a la concepción; no existen datos suficientes con RAL.

Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis



Steve Kanters, Marco Vitoria, Meg Doherty, Maria Eugenia Socias, Nathan Ford, Jamie I Forrest, Evan Popoff, Nick Bansback, Sabin Nsanzimana, Kristian Thorlund, Edward J Mills

Objetivos: evaluar la eficacia comparativa de los regímenes de TARV recomendados para VIH en pacientes naive.

Métodos: Revisión sistemática y metanálisis hasta 2015.

71 ECA : incluidos 34.032 pacientes asignados aleatoriamente a 161 grupos de tratamiento.

Resultados:

- Efavirenz más dos INTI como columna vertebral sigue siendo un régimen seguro y eficaz.
- La evidencia sugiere que DTG es superior en supresión viral y en tasas de interrupción que EFV a la dosis estándar y que los IP.
- Asociación recomendada de preferencia es TDF/FTC+DTG, una opción de inicio es el co-formulado de ABC/3TC/DTG (HLA-B 5701)

Conclusión:

- Pacientes sin TARV previo, iniciar con 2 INTR +INI por mayor eficacia y tolerabilidad

Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis

Mario Cruciani , Saverio G. Parisi

Published: September 10, 2019 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222229>

Objetivos: Evaluar TARV con DTG en comparación con otros regímenes antirretrovirales en pacientes naive.

Métodos: Revisión sistemática y metanálisis .

Resultados: 7 ECA que comparaban DTG con ARV que no contiene DTG, ambos en combinación con 2 INTR.

Los controles fueron raltegravir o bictegravir, atazanavir o darunavir potenciados o efavirenz .

Conclusión: Comenzar el tratamiento en pacientes naive con dolutegravir tiene una mayor probabilidad de lograr la supresión viral en comparación con TAR que no contiene dolutegravir y menor tasa de interrupción.

El beneficio promedio es particularmente evidente en aquellos con alta carga viral basal.

CASO CLÍNICO:

SM, 32 años. Ingeniero de sistemas

AP:

- Relaciones sexuales con mujeres y varones.
- No pareja estable. Uso inconsistente de preservativos.
- Tabaquista, consumo ocasional de marihuana, cocaína y metanfetaminas.
- Niega otros antecedentes patológicos

Diagnóstico de VIH hace 1 semana por Screening habitual.

- CD4: 950 cel/mL, CV 35.000 copias/mL
- Serologías: **VHB**: negativo, HBsAg: NR; Anti HBs: R; Anti HBc NR, **VHC**: NR, **RPR**: NR

Ex. Físico sin alteraciones

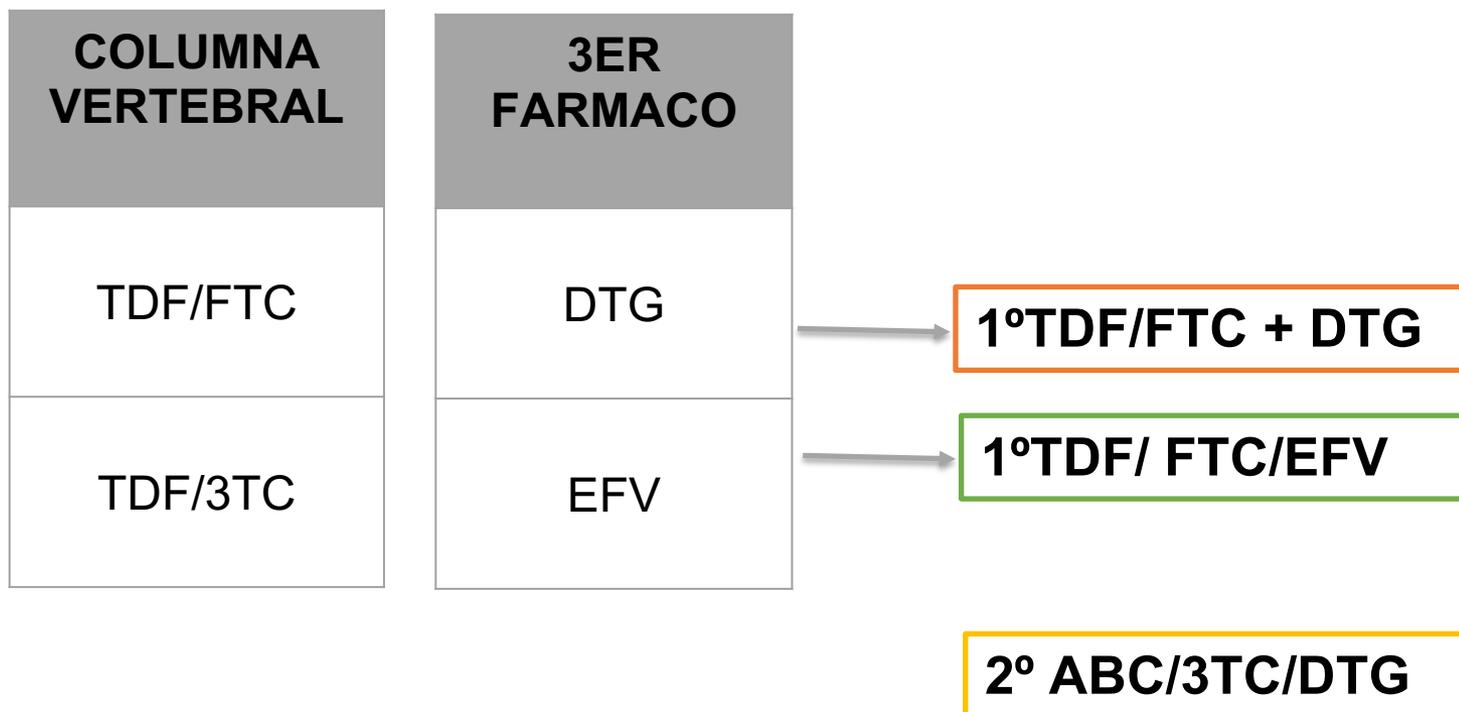
PREGUNTAS:

1. Plantear beneficios de inicio de tratamiento antirretroviral
2. Plantear 3 posibles planes de inicio, pros y contras
3. Establezca que otras medidas recomendaría y un plan de seguimiento

1.- Beneficios del inicio de TARV

- Supresión viral mantenida. (CV indetectable)
- Detiene y/o revierte el deterioro inmunológico. (> linfocitos CD4)
- Disminuye la morbilidad asociada al VIH.
- Reduce la mortalidad por VIH y enfermedades relacionadas.
- Aumenta la expectativa de vida .
- Mejora la calidad de vida.
- Previene nuevas infecciones interrumpiendo la cadena de transmisión. **I=I**

2.- Tres posibles planes de inicio*



3.- Otras medidas que recomendar y un plan de seguimiento

- Es un paciente con buena inmunidad y no se menciona clínica para pensar en infecciones oportunistas.
 1. Serologías: tiene inmunidad adquirida de VHB.
 2. Inmunización: Anti-neumocócica, Antigripal, Anti VHA, Anti HPV
 3. Profilaxis para ILTB (screening clínico para descartar TB).
 4. Es HSH: Sugerir PAP anal.
 5. Búsqueda clínica de ETS (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*) si está disponible PCR.
 6. Sugerir apoyo con psicología clínica.
 7. Plan de seguimiento: Control y Paraclínica: a las 4 semanas, 6 meses, anual y cuando el paciente lo requiera.



Catedra Infectología 2020