



## Caso

- Varón de 28 años diagnosticado de infección VIH hace 18 meses.
- En el seguimiento sus linfocitos CD4 han sido 770, 710, 640, y 610 cel/mm<sup>3</sup>.
- No tiene enfermedades activas, problemas mentales o abuso de drogas.
- Es homosexual activo y usa condones la mayoría de las veces.
- **Recomendarías iniciar tratamiento antiretroviral?**

# TAR en función:

1. las manifestaciones clínicas
2. número de CD4
3. CVP
4. presencia de comorbilidades

## **TAR se recomienda a todos sujetos VIH**

En función CD4:

- CD4 <350 cells/mm<sup>3</sup> (AI)
- CD4 350-500 cells/mm<sup>3</sup> (AII)
- CD4 >500 cells/mm<sup>3</sup> (BIII)

## Prescindiendo de los CD4 iniciar TAR se recomienda:

- Embarazo (AI)
- Enfermedad definitoria de SIDA (AI)
- Nefropatía asociada al VIH (AII)
- Coinfección VIH/Virus hepatitis B (VHB) (AII)
- TAR previene transmisión a la pareja sexual y debe ofrecerse si hay riesgo transmisión a la pareja (AI [heterosexuales] o AIII [otros grupos riesgo de transmisión]).
  
- Los paciente inician TAR deben estar dispuestos y capaces de tomarlo y entender los beneficios y los riesgos y la importancia de la adherencia (AIII)

# CD4 > 500 células/ $\mu$ L

TAR recomendada en los pacientes con comorbilidades (CIII)

- Cirrosis hepática,
- Hepatitis crónica por virus C,
- CVP >10<sup>5</sup> copias/mL,
- Proporción de CD4 <14%,
- Edad >55 años,
- Riesgo cardiovascular elevado,
- Trastornos neurocognitivos.

# Recomendaciones para iniciar TAR

- Los pacientes deben estar dispuestos y comprometidos a tomar un tratamiento de por vida y conocer los riesgos y beneficios del TAR y la importancia de la adherencia.
- Los pacientes pueden posponer iniciar TAR
- Los médicos puede elegir retrasar TAR en base a factores clínicos o psicológicos del paciente

# Considerar posponer TAR

- Factores clínicos o personales pueden apoyar retrasar TAR
  - Si los CD4 son bajos, retrasar se considerará sólo en situaciones inusuales y con un seguimiento muy estrecho
- Barreras importantes para la adherencia
- Si hay comorbilidades que complican o prohíben el TAR
- “Controladores de élite” y progresores lentos

# Fármacos actuales

## **ANALOGOS (ITIAN)**

- Abacavir (ABC)
- Didanosina (ddl)
- Emtricitabina (FTC)
- Lamivudina (3TC)
- Estavudina (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudina (AZT, ZDV)

## **NO ANALOGOS (ITINAN)**

- Efavirenz (EFV)
- Etravirina (ETR)
- Nevirapina (NVP)

## **IP**

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

## **Inhibidor Integrasa (InInt)**

- Raltegravir (RAL)

## **Inhibidor Fusión**

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

## **Antagonista CCR5**

- Maraviroc (MVC)

# Régimen inicial: Categorías DHHS

- Preferentes
  - Ensayos clínicos aleatorizados demuestran eficacia y durabilidad óptimas
  - Perfiles de tolerancia y toxicidad favorables
- Alternativos
  - Eficaces pero con desventajas potenciales
  - Pueden ser preferibles en algunos pacientes
- Aceptables
  - Menor eficacia virológica, falta de datos de eficacia o mayores toxicidades. Pueden ser aceptables pero se necesitan datos más definitivos



# Elección de Regímenes

- 3 categorías principales:
  - 1 ITINAN + 2 ITIANs
  - 1 IP + 2 ITIANs
  - 1 InInt + 2 ITIANs
- Combinación de ITINAN, IP, o InInt + 2 ITIANs son los preferidos en la mayoría de pacientes
- Inhibidor fusión, antagonista CCR5 no se recomiendan como TAR inicial
- Ventajas y desventajas de cada régimen
- Individualizar régimen

# Preferidos

<b>NANTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ EFV/TDF/FTC<sup>1,2</sup> <b>ATRIPLA</b></li> </ul>
<b>IP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ATV/r + TDF/FTC<sup>2</sup> <b>REYATAZ/NORVIR</b></li> <li>■ DRV/r (QD) + TDF/FTC<sup>2</sup> <b>PREZISTA/NORVIR + TRUVADA</b></li> </ul>
<b>InInt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RAL + TDF/FTC<sup>2</sup> <b>ISENTRESS + TRUVADA</b></li> </ul>
<b>EMBARAZO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LPV/r (BID) + ZDV/3TC<sup>2</sup> <b>KALETRA + COMBIVIR</b></li> </ul>

1. EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.

2. 3TC can be used in place of FTC and vice versa.

# Alternativos

<b>ITINAN</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ EFV<sup>1</sup> + (ABC/3TC)<sup>2,3</sup> or (ZDV/3TC)<sup>2</sup></li><li>■ NVP<sup>4</sup> + ZDV/3TC<sup>2</sup></li></ul>
<b>IP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ ATV/r + (ABC/3TC)<sup>2,3</sup> or (ZDV/3TC)<sup>2</sup></li><li>■ FPV/r (QD or BID) + (ABC/3TC)<sup>2,3</sup> or (ZDV/3TC)<sup>2</sup> or (TDF/FTC)<sup>2</sup></li><li>■ LPV/r (QD or BID)<sup>5</sup> + (ABC/3TC)<sup>2,3</sup> or (ZDV/3TC)<sup>2</sup> or (TDF/FTC)<sup>2</sup></li></ul>

1. EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.
2. 3TC can be used in place of FTC and vice versa.
3. ABC should not be used in patients who test positive for HLA B\*5701; caution if HIV RNA >100,000 copies/mL, or if high risk of cardiovascular disease.
4. NVP should not be started if pre-ARV CD4 >250 in women or >400 in men.
5. QD LPV/r is not recommended in pregnant women.

# Efectos 2<sup>os</sup> asociados al TAR

- Acidosis láctica/esteatosis hepática
- Hepatotoxicidad
- Insulin-resistencia, diabetes mellitus
- Maldistribución de la grasa corporal
- Hiperlipidemia
- Riesgo cardiovascular y cerebrovascular
- Gastrointestinales
- Osteonecrosis, osteopenia, osteoporosis
- Rash

# Efectos 2<sup>os</sup> ITIANs

- Todos:
  - Acidosis láctica y esteatosis hepática  
(mayor incidencia con d4T, luego ddl y ZDV,  
menor con TDF, ABC, 3TC, and FTC)
  - Lipodistrofia  
(mayor incidencia con d4T)

# Efectos 2<sup>os</sup> ITIANs

- TDF
  - Deterioro de función renal
  - Disminución de densidad mineral ósea
  - Cefalea
  - Intolerancia GI
- FTC
  - Cefales
  - Intolerancia GI
  - Lipoatrofia
  - Supresión medular

# Efectos 2<sup>os</sup> asociados ITINANs

- Todos:
  - Rash, incluyendo Síndrome Stevens-Johnson
  - Hepatotoxicidad (especialmente NVP)
  - Interacciones farmacológicas
- EFV
  - Neuropsiquiátricos
  - Teratogénicos en primates no humanos + casos de defectos tubo neural en niños expuestos en el 1er-trimestre embarazo
  - Dislipidemia
- NVP
  - Mayores tasas de rash
  - Hepatotoxicidad (puede ser severa y mortal; mayor riesgo en pacientes mayores CD4 y mujeres)

# Efectos 2<sup>os</sup> asociados IPs

- Todos IPs:
  - Hiperlipidemia
  - Lipodistrofia
  - Hepatotoxicidad
  - Posibilidad de un aumento de hemorragias en hemofílicos
  - Interacciones farmacológicas



# Efectos 2<sup>os</sup> asociados IPs

- DRV
  - Rash
  - Toxicidad hepática
- LPV/r
  - Intolerancia GI
  - Diabetes/insulin resistencia
  - Dislipemia
  - Posible aumento riesgo de IAM

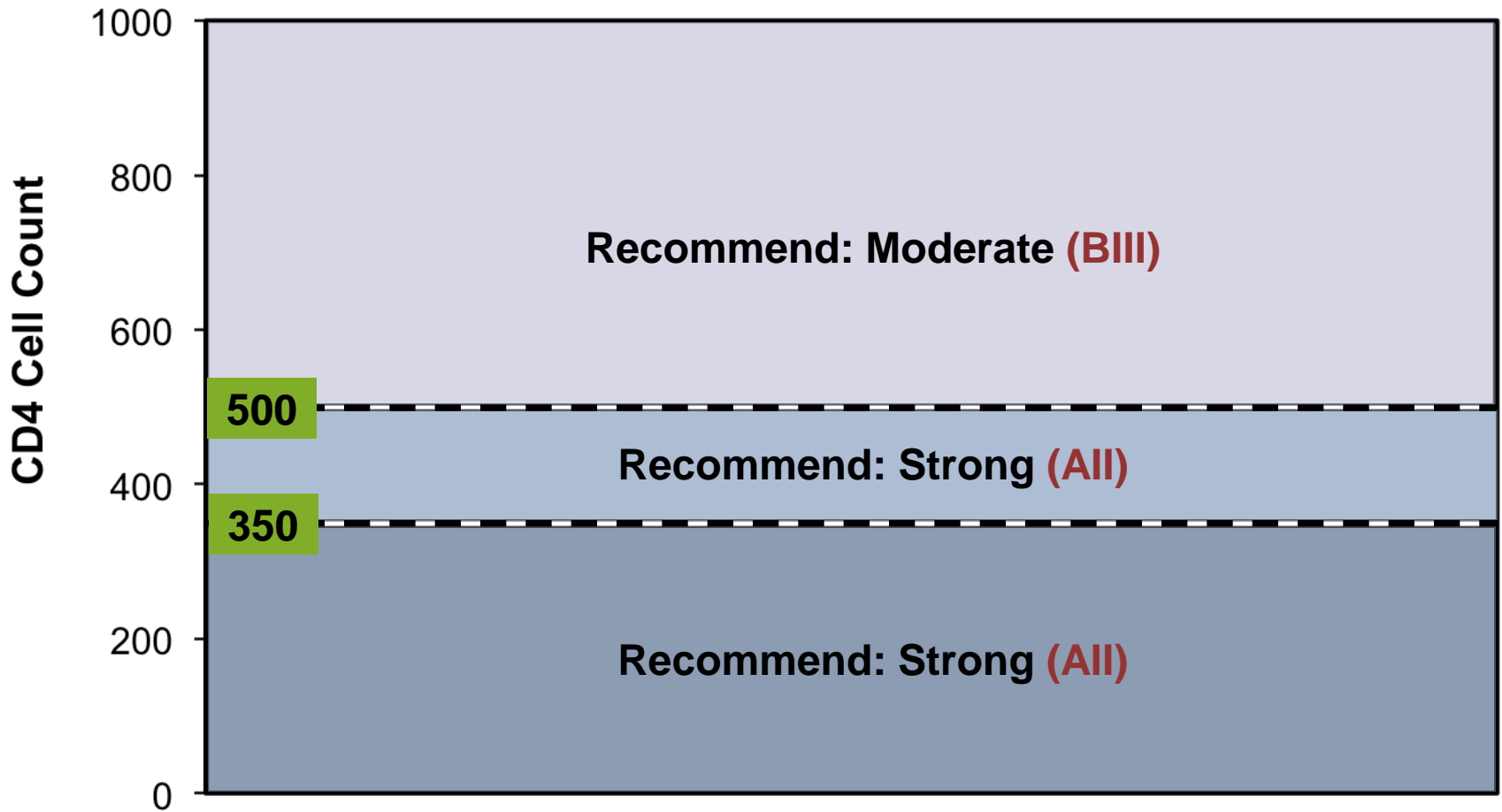
# Acidosis láctica/esteatosis hepática

- Rara, elevada mortalidad
- Debido a toxicidad mitocondrial
- Asociada con ITIANs (especialmente d4T, ddl, ZDV)
- Más frecuente en mujeres, embarazo, obesidad
- Cuadro clínico variable: mantener alto índice de sospecha
- Lactato >16-40 mg/dL con síntomas
- Tratamiento: suspender TAR, tratamiento de soporte

# Acidosis láctica/esteatosis hepática

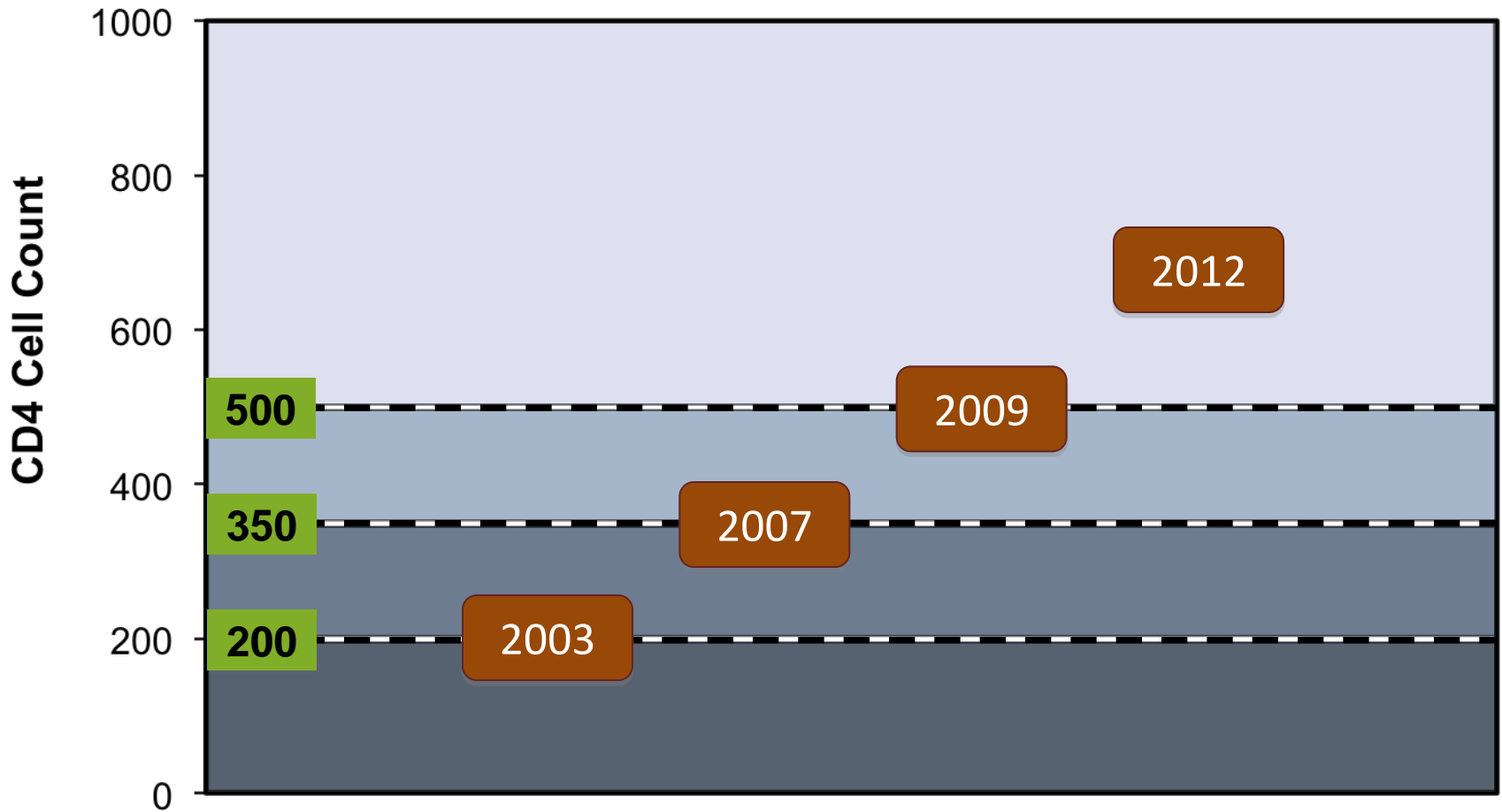
- Inicio insidioso: prodromos GI, inespecíficos (↓ peso, fatiga)
- Puede ser rápidamente progresiva con taquicardia, taquipnea, ictericia, debilidad muscular, alteración mental, distrés respiratorio, pancreatitis, fallo multiorgánico.
- Mortalidad 50%, especialmente lactato > 80 mg/dL
- Laboratorio: ↑ (gap, AST, ALT, TP, bilirrubina, amilasa si pancreatitis)  
↓ (albumin, pH, HCO<sub>3</sub>, pCO<sub>2</sub>)

# HHS Antiretroviral Therapy Guidelines: March 2012 Initiating Therapy in Treatment-Naïve Patients

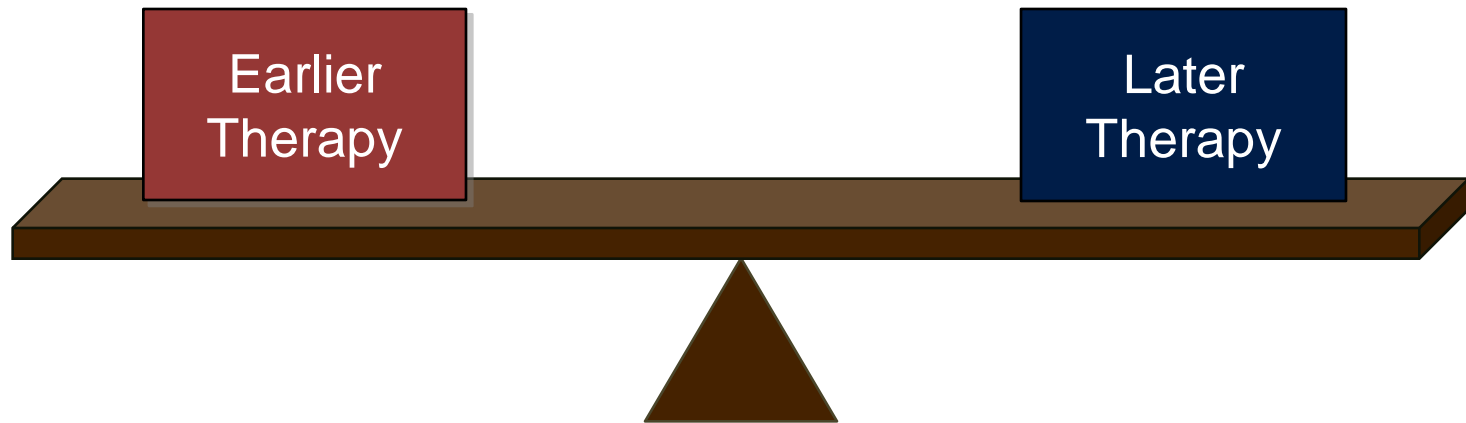


# Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naïve Patients

## Change in CD4 Threshold in HHS Guidelines



# HHS Antiretroviral Therapy Guidelines: March 2012 Initiating Therapy in Treatment-Naïve Patients



# Iniciar Terapia Antiretroviral

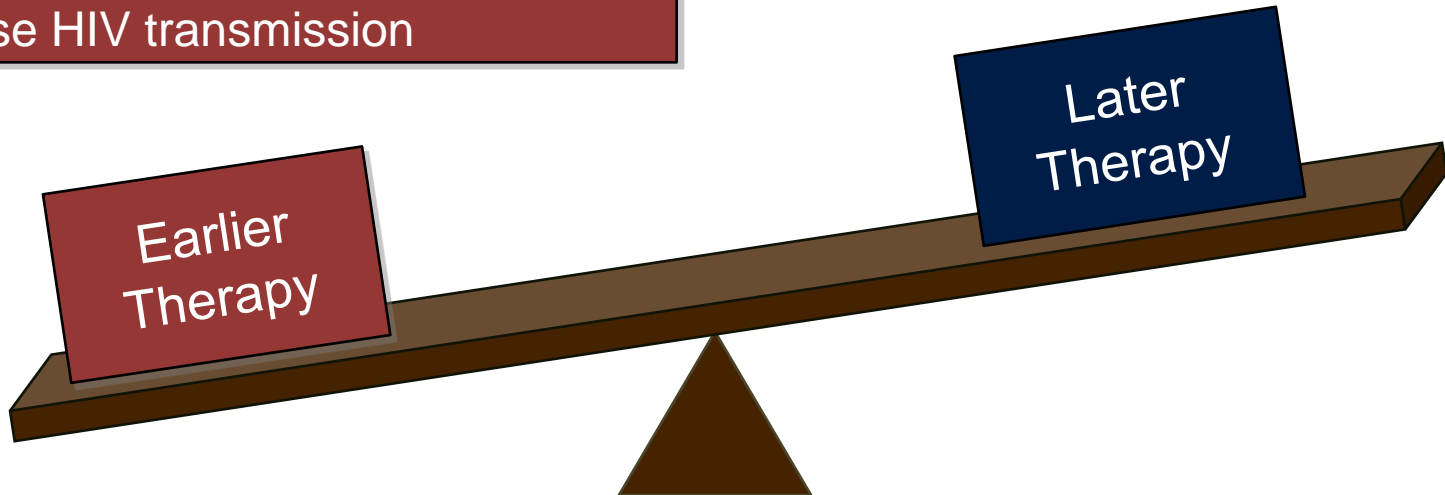
Por qué iniciar antes la TAR?

# HHS Antiretroviral Therapy Guidelines: March 2012

## Factors Affecting Decision on When to Initiate Therapy

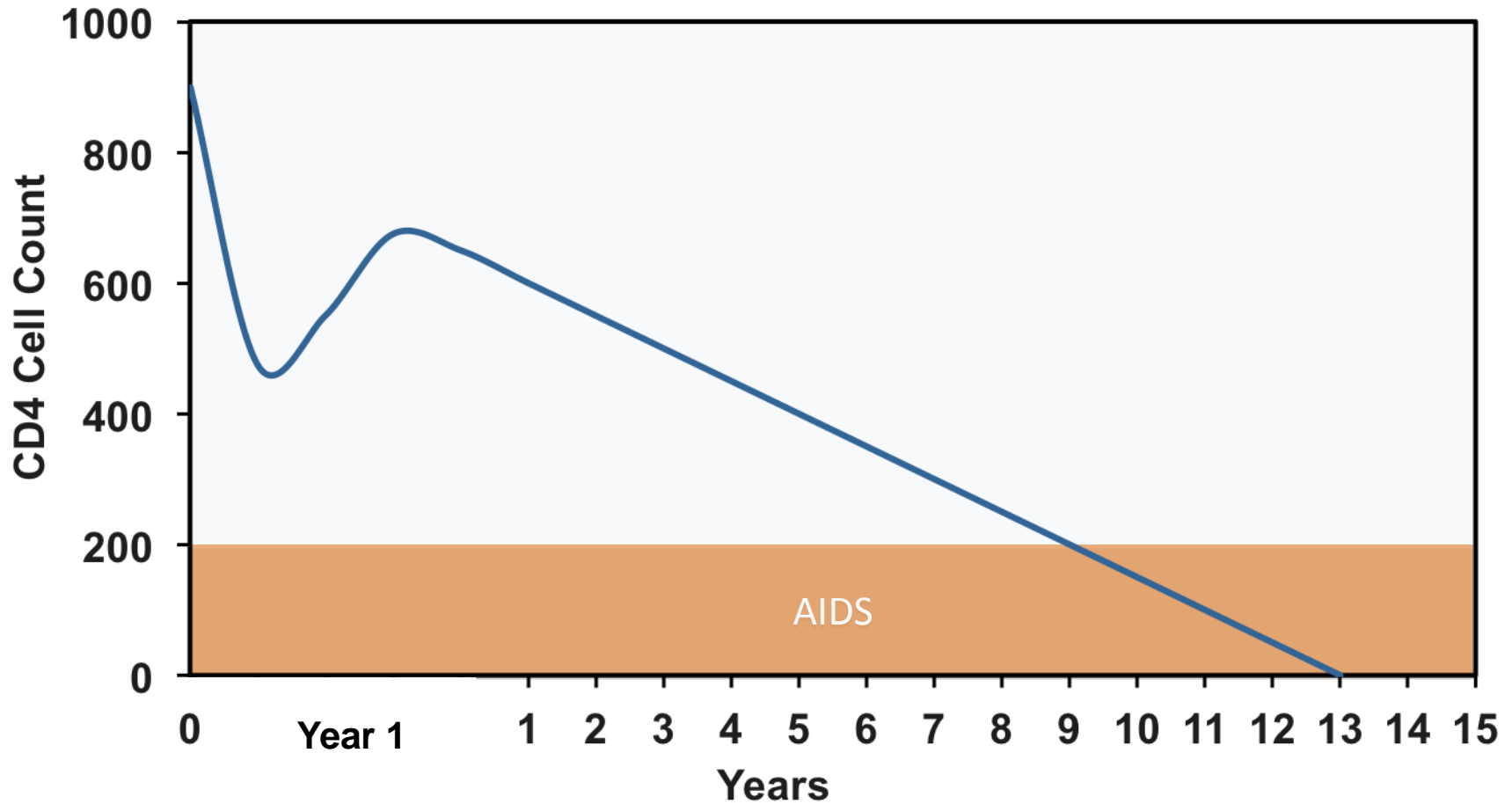
- More effective regimens
- More convenient regimens
- Better tolerated therapy
- Less long-term toxicity
- Better immune recovery
- Lower rates of resistance
- More treatment options
- Concerns for uncontrolled viremia
- Decrease HIV transmission

- Lack of RCT data supporting early Rx
- Potential drug toxicity
- Drug and monitoring cost
- Potential negative impact on QOL

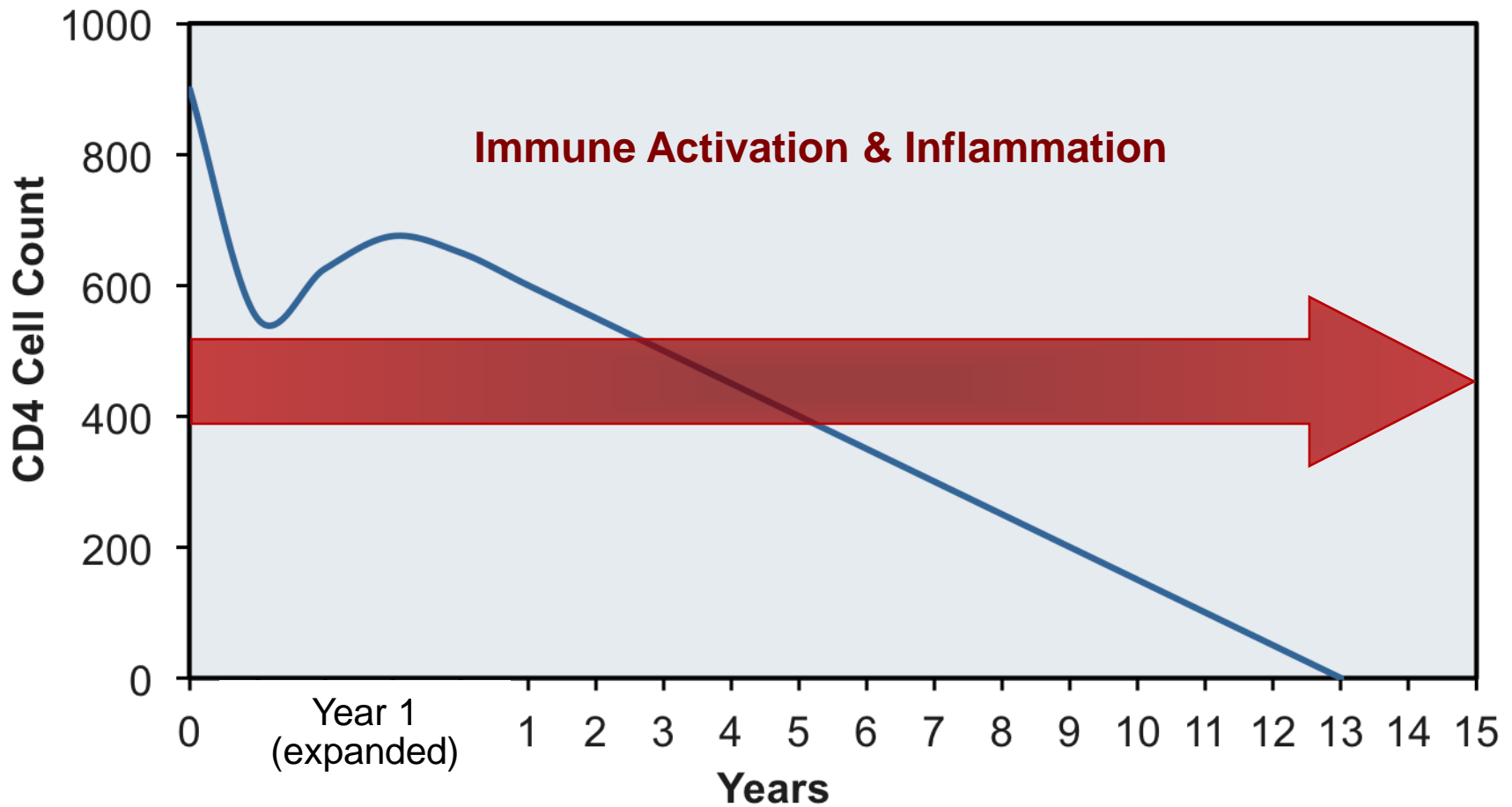




# CD4 Cell Progression (without Antiretroviral Therapy)



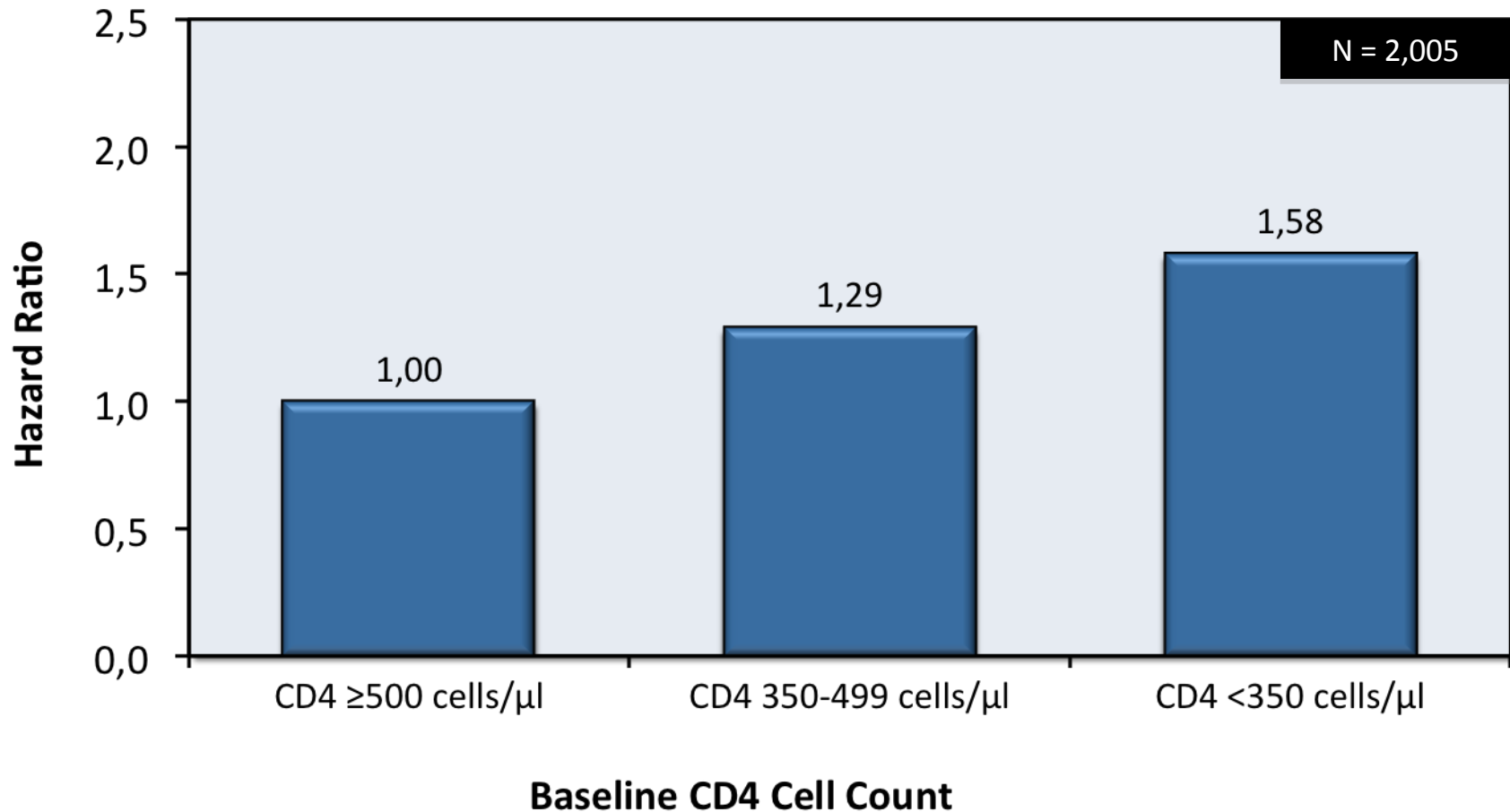
# Chronic Immune Activation and Inflammation



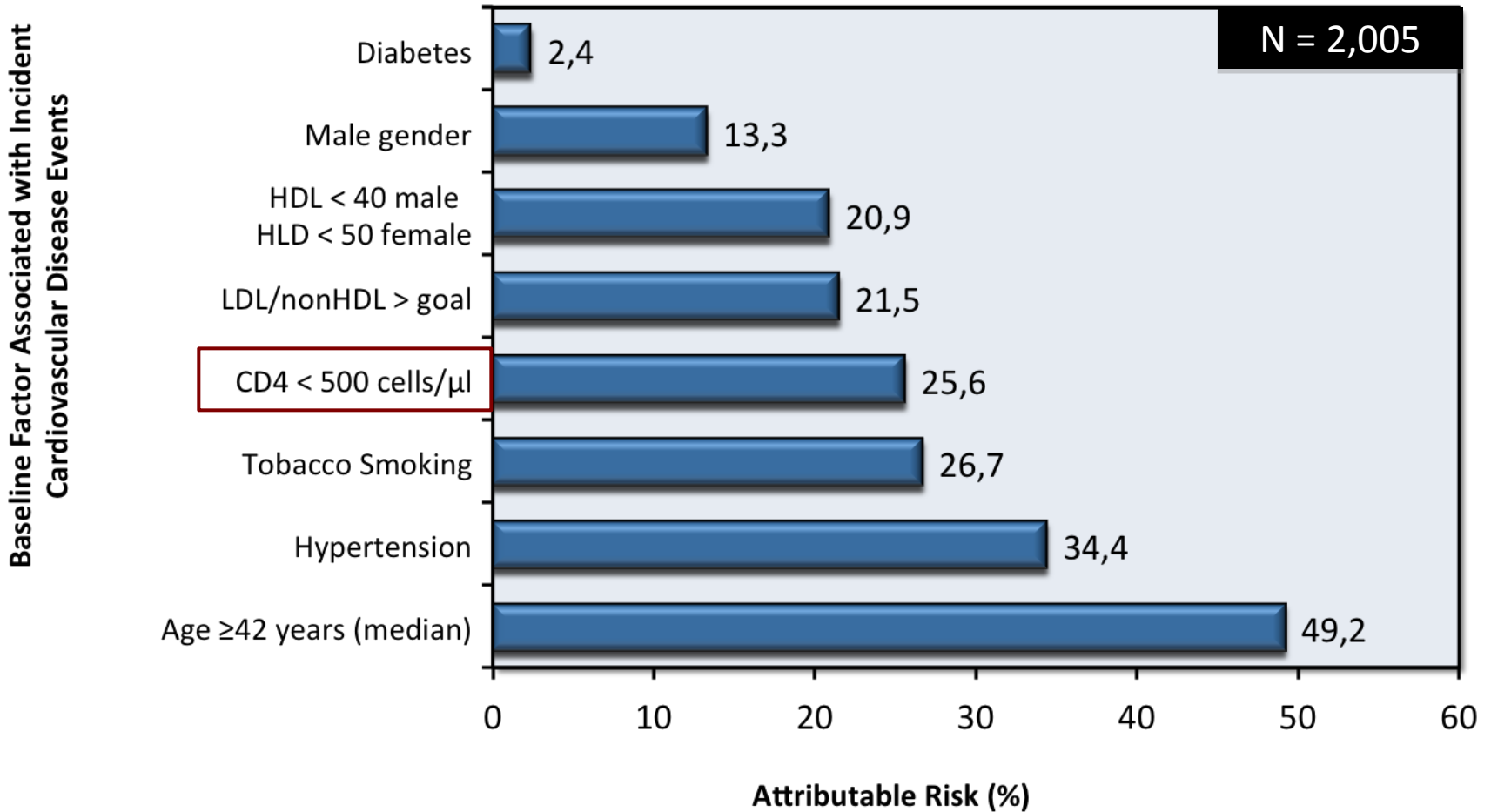
# Attributable Risk Factors Associated with Cardiovascular Disease Events

## HOPS Study, January 2002–September 2009

Cox Proportional Hazards: Relationship of Baseline CD4 and Risk of Subsequent Cardiovascular Events



# Attributable Risk Factors Associated with Cardiovascular Disease Events HOPS Study, January 2002–September 2009

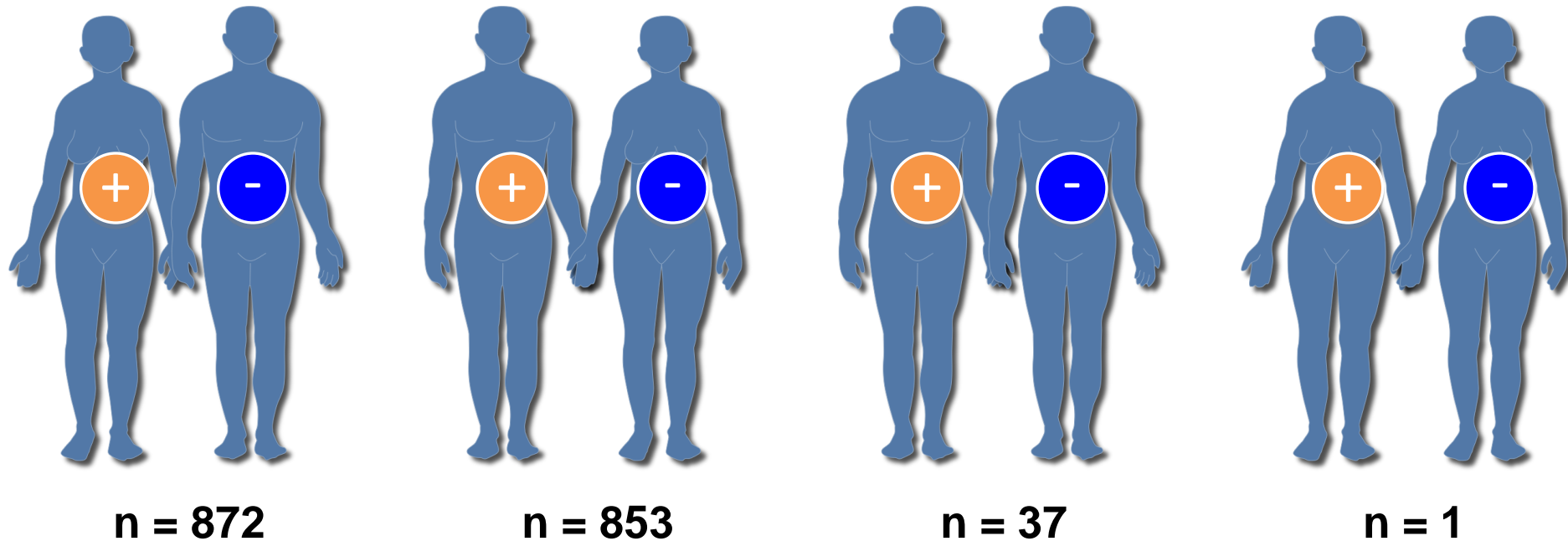


# Chronic Inflammation Impact on HIV-Infected Persons

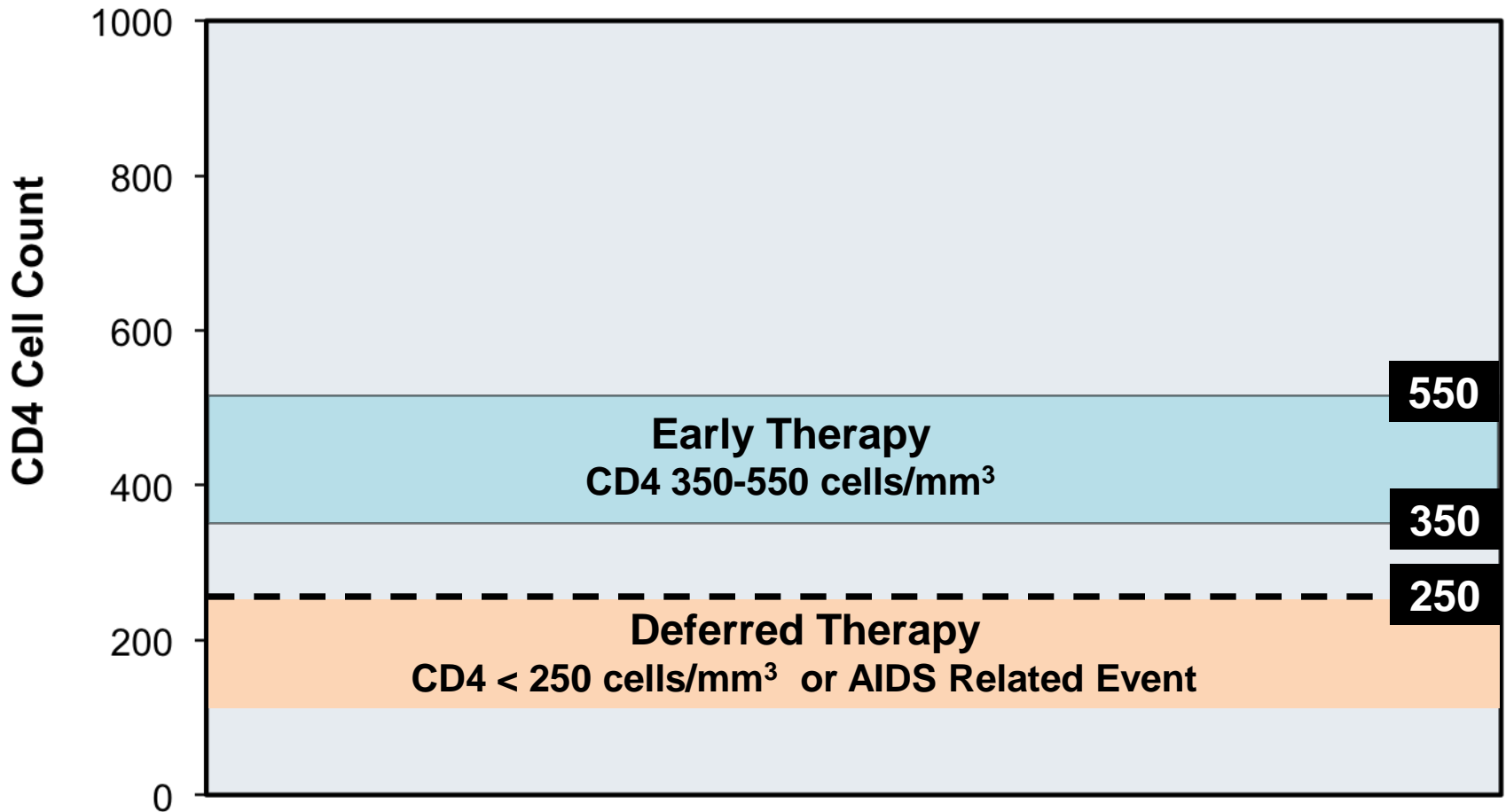
- Increased risk of heart disease
- Increased risk of stroke
- Increased risk of cancer

# HIV Prevention Trials Network (HPTN) Study 052

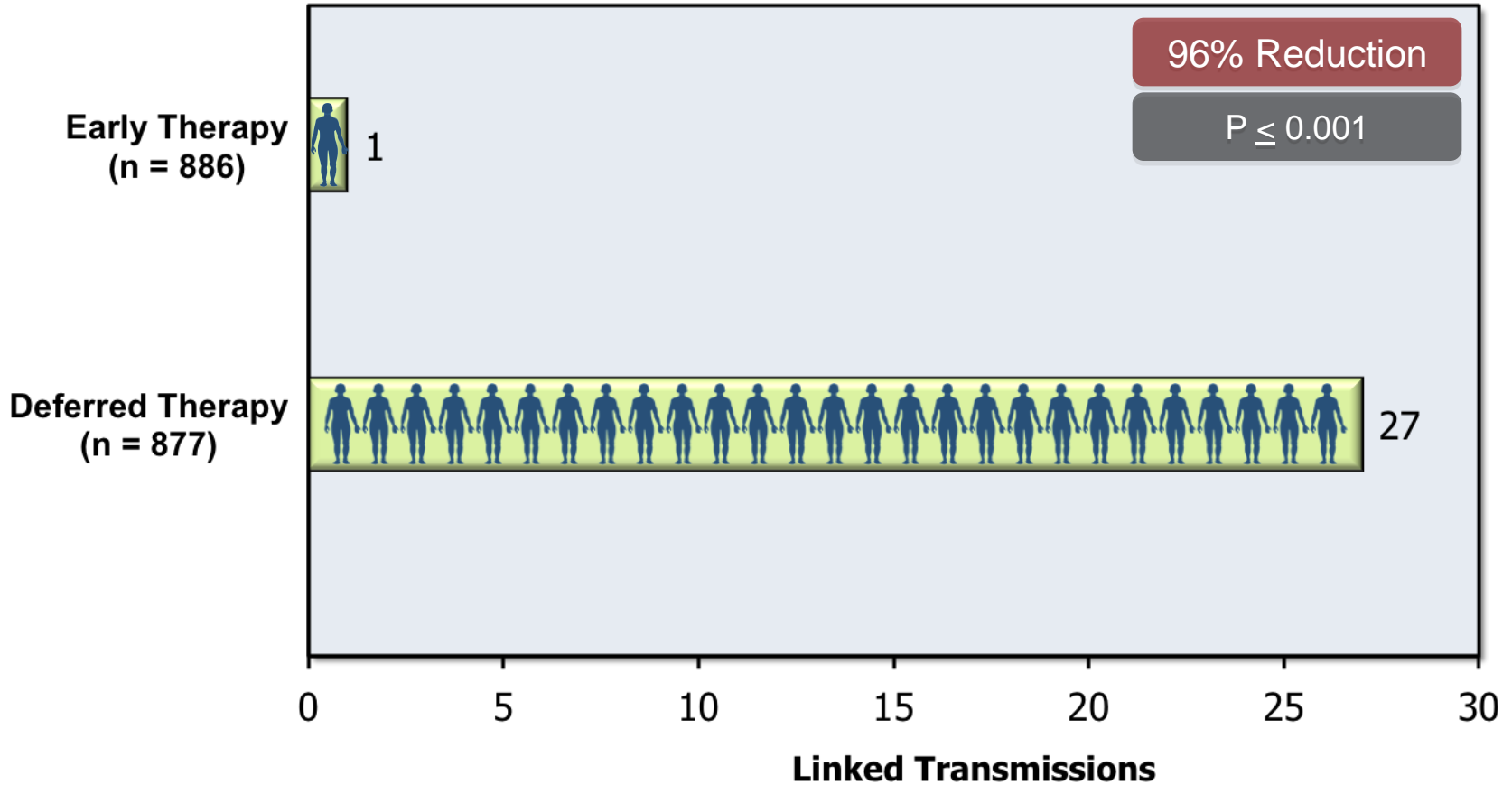
**1,763 HIV Serodiscordant Couples (97% heterosexual)**



# HIV Prevention Trials Network (HPTN) Study 052



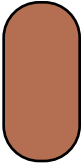

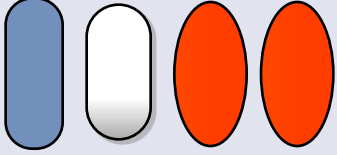
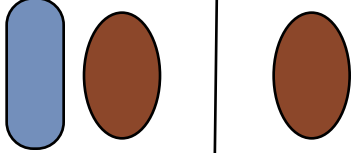
# HIV Prevention Trials Network (HPTN) Study 052





# DHHS Antiretroviral Therapy Guidelines: October 2011

## Preferred Regimens for ARV-Naïve Patients: Pill Burden

Class	Therapy	Pill Burden
NNRTI-Based	Efavirenz-Tenofovir-Emtricitabine	
PI-Based	Ritonavir + Atazanavir + Tenofovir-Emtricitabine	
	Darunavir + Ritonavir + Tenofovir-Emtricitabine	
INSTI-Based	Raltegravir + Tenofovir-Emtricitabine	

# 2011: New FDA-Approved HIV Medications (or New Preparations of Older Medications)

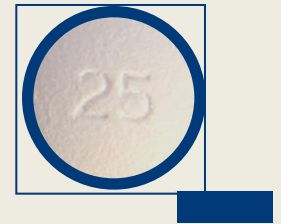
- Nevirapine XR (*Viramune XR*): 400 mg tablet



- Etravirine (*Intence*): 200 mg tablet



- Rilpivirine (*Edurant*): 25 mg tablet

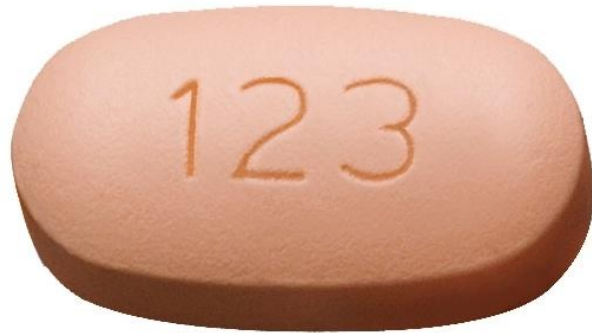


- Tenofovir-Emtricitabine-Rilpivirine (*Eviplera*): 1 pill qd



# *Atripla* versus *Eviplera*

*Atripla*



Tenofovir-Emtricitabina-**Efavirenz**



*Eviplera*



Tenofovir-Emtricitabina-**Rilpivirine**



# Rilpivirine vs. Efavirenz in ARV-Naive ECHO and THRIVE Pooled Data: Study Design

## Study Features

### Protocol

- Randomized, double-blind trial
- Phase 3
- N = 690 (ECHO) and 678 (THRIVE)
- Age  $\geq$  18
- ARV-naïve
- HIV RNA  $\geq$  5,000 copies/ml
- No baseline NNRTI mutations
- Randomized to one of 2 arms
- All given 2 NRTIs\*

ECHO

1x

Rilpivirine: 25 mg qd + TDF/FTC  
(n = 346)

Efavirenz: 600 mg qd + TDF/FTC  
(n = 344)

THRIVE

1x

Rilpivirine: 25 mg qd + 2NRTIs  
(n = 340)

Efavirenz: 600 mg qd + 2NRTIs  
(n = 338)

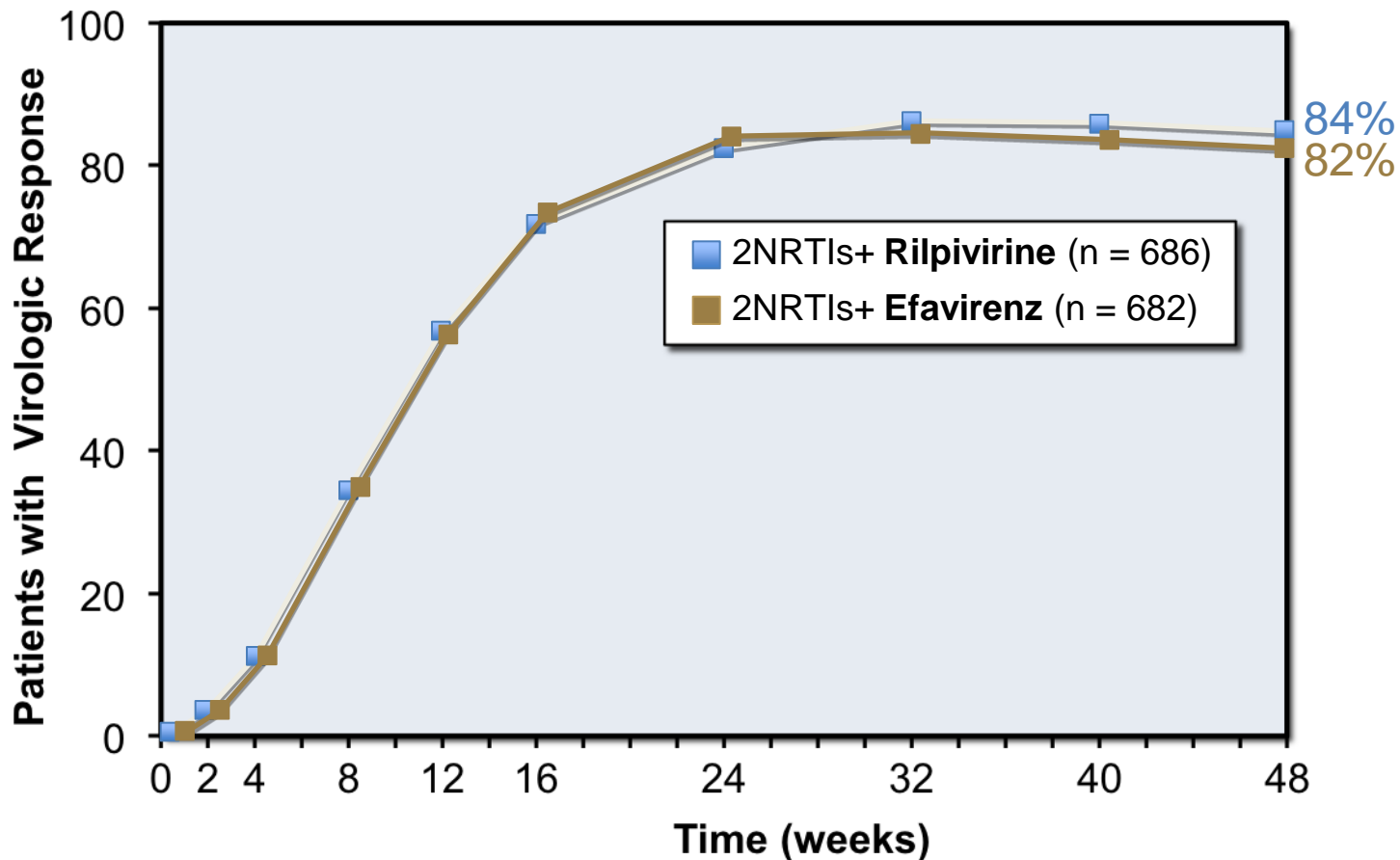
### \*2 NRTIs:

ECHO: Tenofovir + Emtricitabine (TDF/FTC)

THRIVE: Tenofovir + Emtricitabine; Zidovudine + Lamivudine; Abacavir + Lamivudine

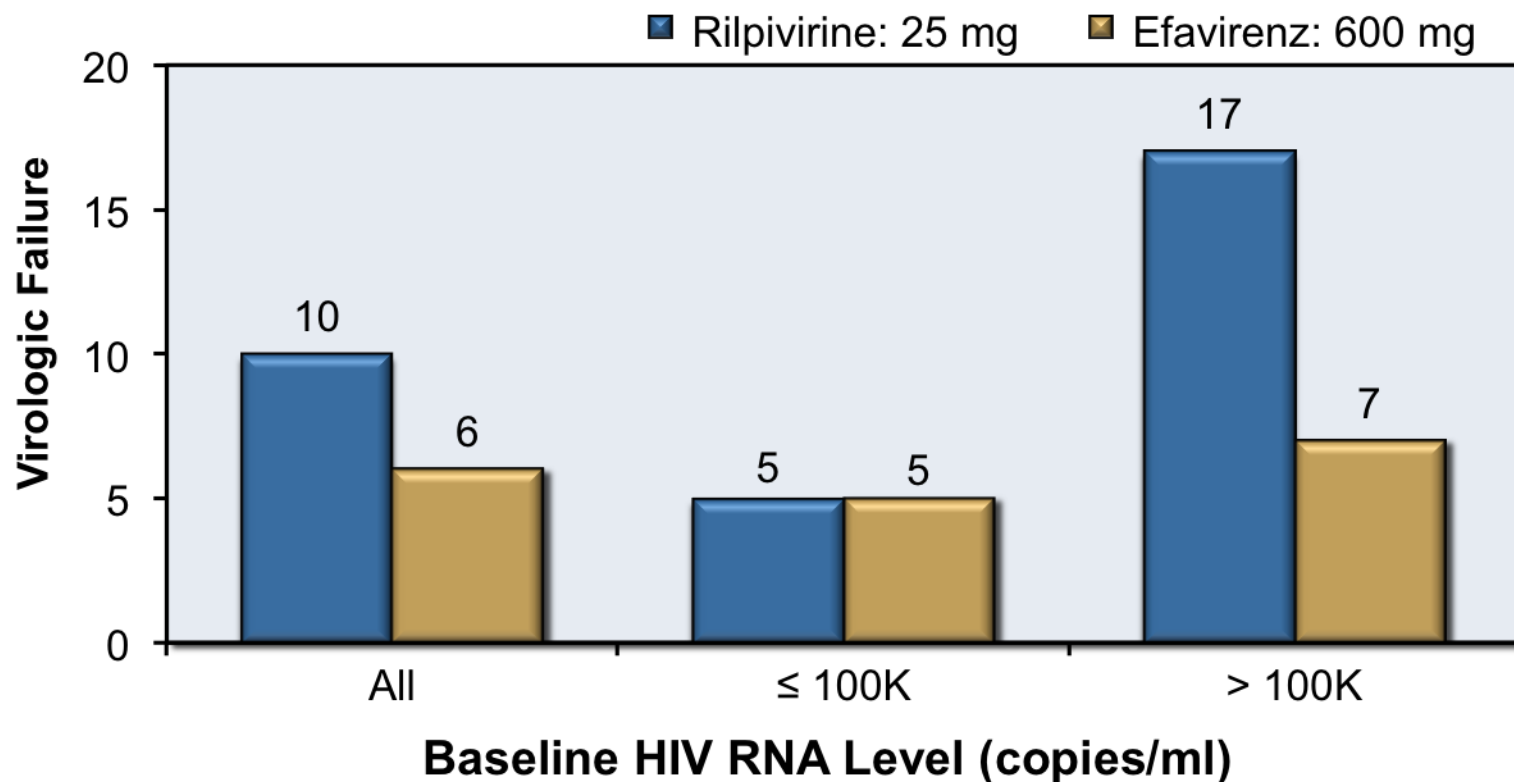
# Rilpivirine vs. Efavirenz in ARV-Naive ECHO and THRIVE Pooled Data: Week 48 Results

Virologic Response (ITT-TLOVR) over 48 Weeks



# Rilpivirine vs. Efavirenz in ARV-Naive ECHO and THRIVE: Virologic Failure Results

## Virologic Failure 48 Week Data



All regimens included 2 NRTIs

Source: Rinsky L, et al. JAIDS. 2012;59:39-46.