



TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Curso Pre-Congreso “Curso básico de actualización en patologías víricas”

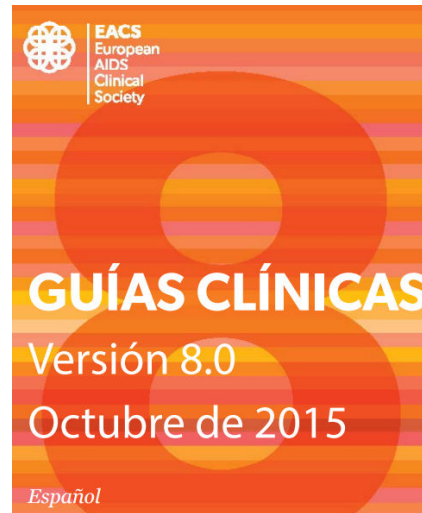
61 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Gijón - 4 de Octubre de 2016

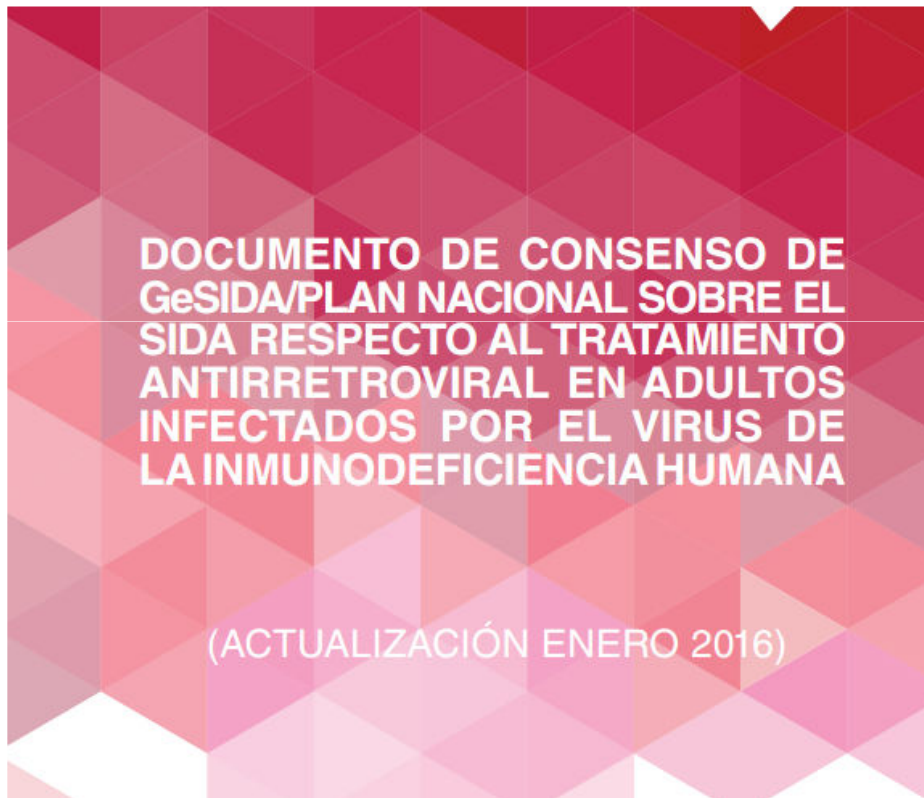
CG Rodríguez González
Servicio de Farmacia – HGU Gregorio Marañón

ÍNDICE

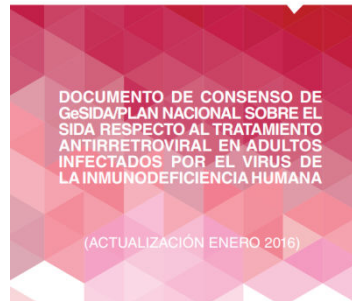
1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO
2. DIANAS TERAPÉUTICAS
3. ¿CUÁNDO INICIAR?
4. ¿CON QUÉ INICIAR?
5. EFECTOS ADVERSOS
6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO
7. CASO CLÍNICO



BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)



Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



Graduación de la recomendación

Fuerza de la recomendación:

- A:** debe ofrecerse siempre
- B:** en general debe ofrecerse
- C:** debe ofrecerse opcionalmente

Pruebas que sustentan la recomendación:

- I:** resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un metaanálisis
- II:** uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes
- III:** opinión de expertos



1. Objetivo del tratamiento

1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Objetivo del TAR

- ✓ 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
- ✓ Prevenir la transmisión del VIH

Parámetros para guiar el TAR

- ✓ **Linfocitos CD4** (indicador fundamental del estado inmunológico)
- ✓ **Carga viral plasmática del VIH-1** (indicador fundamental de la eficacia del TAR)

OBJETIVO: conseguir de forma permanente cifras < 50 copias/mL
(máxima recuperación inmunológica y prevención de la aparición de mutaciones de resistencia)

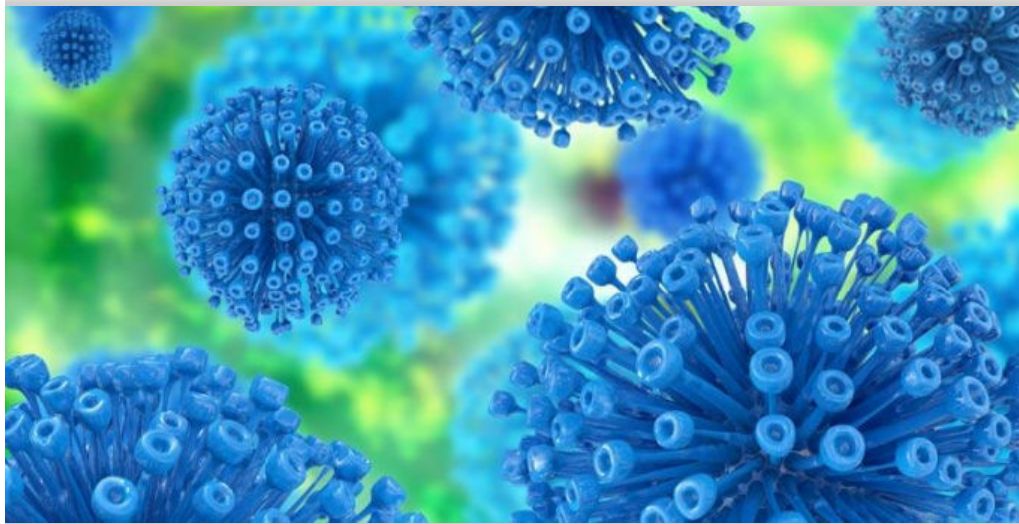
1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Objetivo del TAR

- ✓ 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
- ✓ Prevenir la transmisión del VIH

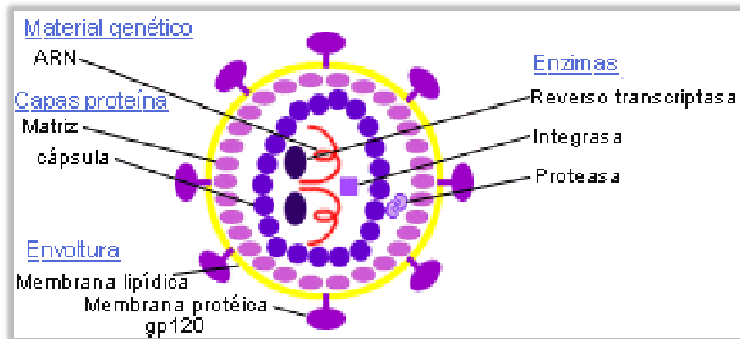
Parámetros para guiar el TAR

- ✓ **Linfocitos CD4** (indicador fundamental del estado inmunológico)
- ✓ **Carga viral plasmática del VIH-1** (indicador fundamental de la eficacia del TAR)
- ✓ **Resistencia del VIH-1 a los fármacos**
- ✓ Niveles de ARV
- ✓ **Alelo HLA-B* 5701** (condiciona el uso de ABC)
- ✓ **Tropismo viral** (condiciona el uso de MVC)



2. Dianas terapéuticas

2. DIANAS TERAPÉUTICAS

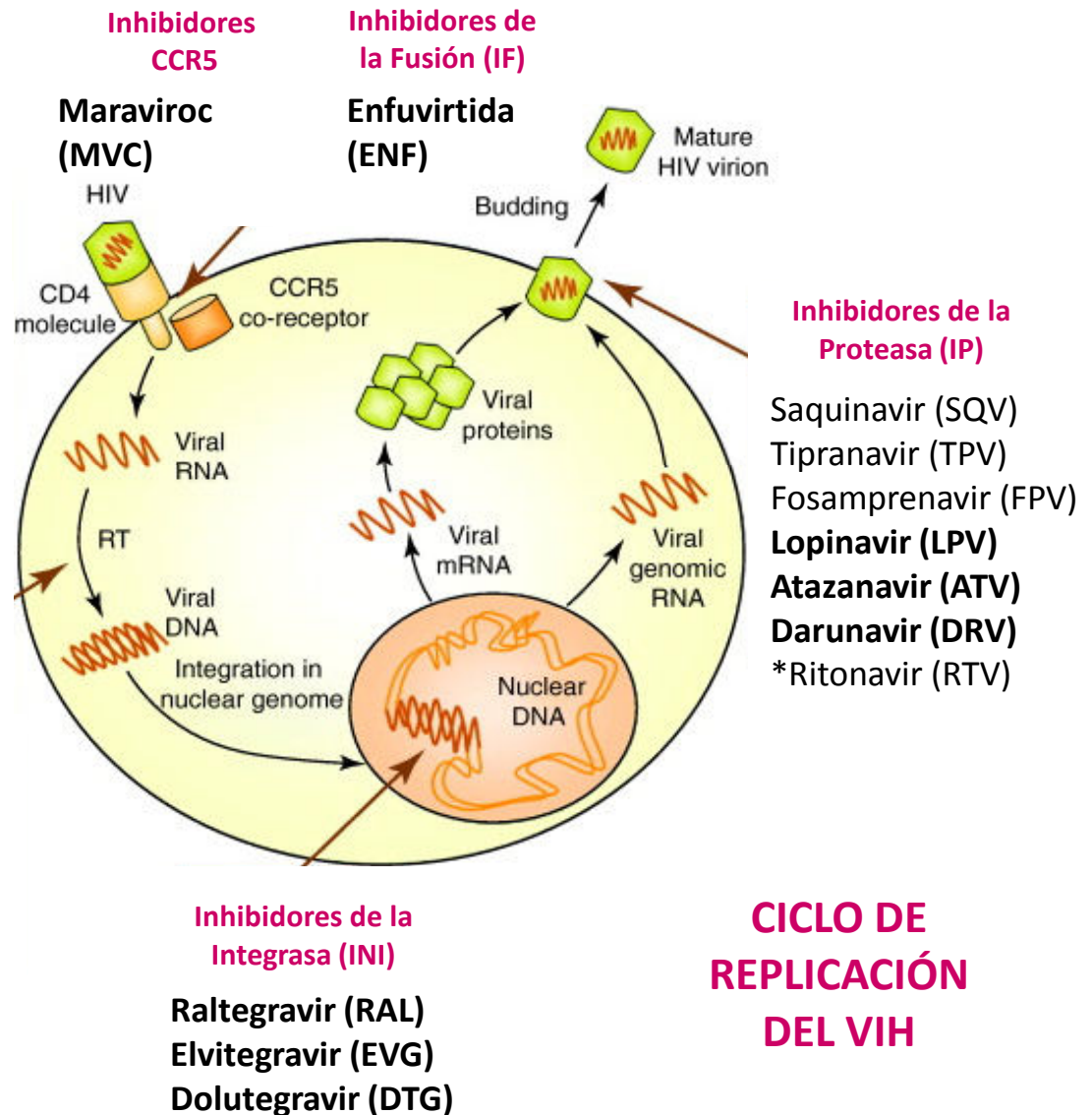


Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogo de nucleósido/nucleótido (ITIAN)

Zidovudina (ZDV)
 Estavudina (D4T)
 Didanosina (DDI)
Abacavir (ABC)
Lamivudina (3TC)
Emtricitabina (FTC)
Tenofovir (TDF / TAF)

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no nucleósido (ITINAN)

Efavirenz (EFV)
 Nevirapina (NVP)
 Etravirina (ETR)
 Rilpivirina (RPV)





3. Cuándo iniciar

3. ¿CUÁNDO INICIAR?

GESIDA/PNS - Enero 2014

RECOMENDACIÓN GENERAL	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH [†] . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
CONDICIÓN / CIRCUNSTANCIA	FUERZA Y GRADACIÓN
Enfermedades B o C del CDC	A-I
Cifra de linfocitos T CD4+	
<350/ μ L	A-I
350 a 500/ μ L	A-II
>500/ μ L	B-III
Comorbilidades	
Nefropatía por VIH Hepatitis crónica por VHC Hepatitis crónica por VHB Edad \geq 55 años Riesgo cardiovascular elevado Trastornos neurocognitivos Neoplasias	A-II
Riesgo de transmisión	
Mujeres gestantes	A-I
Transmisión heterosexual	A-I
Transmisión sexual entre varones	A-III

GESIDA/PNS - Enero 2016

RECOMENDACIÓN GENERAL
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH ² . (A-I)

En cualquier caso, el inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente y preparar previamente al paciente

ESTUDIO START

- EC en 35 países
- 4.685 pacientes VIH con CD4+ > 500 cel/mcL fueron aleatorizados a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que los CD4<350/mcl
- Tiempo de seguimiento medio: 3 años
- Md CVP al inicio: 12.759 copias/ml; Md CD4+: 651 cel/mcL
- End-point primario: eventos SIDA o graves No-SIDA, incluyendo muerte por cualquier causa

1.8% de los pacientes que iniciaron TAR de forma temprana vs **4.1%** en los que lo diferieron

End Point	Immediate-Initiation Group (N= 2326)		Deferred-Initiation Group (N= 2359)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
	no.	no./100 person-yr	no.	no./100 person-yr		
Composite primary end point	42	0.60	96	1.38	0.43 (0.30–0.62)	<0.001
Components of the primary end point						
Serious AIDS-related event	14	0.20	50	0.72	0.28 (0.15–0.50)	<0.001
Serious non-AIDS-related event	29	0.42	47	0.67	0.61 (0.38–0.97)	0.04
Death from any cause	12	0.17	21	0.30	0.58 (0.28–1.17)	0.13
Tuberculosis	6	0.09	20	0.28	0.29 (0.12–0.73)	0.008
Kaposi's sarcoma	1	0.01	11	0.16	0.09 (0.01–0.71)	0.02
Malignant lymphoma	3	0.04	10	0.14	0.30 (0.08–1.10)	0.07
Cancer not related to AIDS	9	0.13	18	0.26	0.50 (0.22–1.11)	0.09
Cardiovascular disease	12	0.17	14	0.20	0.84 (0.39–1.81)	0.65

Panel's Recommendations for Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive Patients

DHHS
2016

Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all HIV-infected individuals, regardless of CD4 T lymphocyte cell count, to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection **(AI)**.
- ART is also recommended for HIV-infected individuals to prevent HIV transmission **(AI)**.
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits and considerations regarding ART, and to address strategies to optimize adherence. On a case-by-case basis, ART may be deferred because of clinical and/or psychosocial factors, but therapy should be initiated as soon as possible.

EACS
2015

Infección VIH sintomática (condición CDC B o C incluyendo tuberculosis)	Infección VIH asintomática	
Cualquier recuento de CD4	Recuento actual de CD4	
RF	<350	≥ 350
	RF	R

RF = Recomendación fuerte

R = Recomendado

i El TAR siempre debe recomendarse independientemente del recuento de CD4, con la posible excepción de los controladores de élite con recuentos altos y estables de CD4. Siempre debe tomarse tiempo para preparar a la persona, a fin de optimizar el cumplimiento y la adherencia. Las pruebas de resistencia genotípica se recomiendan antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, a ser posible en el momento del diagnóstico de VIH; sino antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Si el TAR tiene que ser iniciado antes de que los resultados de las pruebas genotípicas estén disponibles, se recomienda incluir un IP/r en el régimen de primera línea. Lo ideal sería que, antes de iniciar el tratamiento, la carga viral y el recuento de CD4 se repitan para obtener una línea de base para poder evaluar la respuesta posterior. Por otra parte, el uso de TAR también debe recomendarse en cualquier recuento de CD4 con el fin de reducir la transmisión sexual, el riesgo de eventos SIDA y la transmisión de madre a hijo del VIH (antes del tercer trimestre del embarazo).

4. ¿Con qué iniciar?



4. ¿CON QUÉ INICIAR?

Pautas recomendadas (A-I)

2 **ITIAN** + 1 **ITINN**

2 **ITIAN** + 1 **IP potenciado**

✓ Elevada barrera genética

2 **ITIAN** + 1 **INI**

✓ Favorable perfil de seguridad

✓ Escasas interacciones

Combinaciones “PREFERENTES”:

Permiten alcanzar una CVP < 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 sem

En EECC aleatorizados han mostrado una eficacia superior o no-inferioridad pero presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas



PAUTAS PREFERENTES GESIDA/PNS PARA EL TAR DE INICIO

		2014	2015	2016
ITNN	TDF/FTC/EFV			
	TDF/FTC/RPV			
IP/r	TDF/FTC+ATV/r			
	ABC/3TC+ATV/r			
	TDF/FTC+DRV/r			
IInt	ABC/3TC+DTG			STR
	TDF/FTC+DTG			
	TDF/FTC+RAL			
	ABC/3TC+RAL			
	TDF/FTC/EVG/COBI			
	TAF/FTC/EVG/COBI			



Combinaciones de elección: **TDF o TAF*/FTC** o **ABC/3TC (A-I)**

* **TAF** (Tenofovir Alafenamida): “no inferior” en eficacia a TDF, pero con datos de seguridad que sugieren menor nefrotoxicidad y reducción de la DMO (*GS-US-292-0104 ,GS-US-292-0111; EC109*)



Evitar:

- **TDF/FTC** en pacientes con IR (A-II)
- **ABC/3TC** en pacientes con CVP >100.000 copias/mL cuando se combina con un ITINN o un IP potenciado distinto de LPV/r (A-II) (*ACTG 5202, HEAT*)
- ZDV, ddI y d4T por su mayor toxicidad

ABC/3TC contraindicado en portadores del alelo HLA-B*5701 por riesgo de RHS a ABC



RPV es el único ITINN que, combinado con TDF/FTC, puede considerarse preferente, **aunque no está indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL por > riesgo de FV (A-I) (ECHO, THRIVE).**

Requiere ingesta de alimentos (>390 Kcal). Contraindicado con IBP



Desde el año 2015, la combinación de EFV/TDF/FTC ha dejado de considerarse una opción “preferente” de tratamiento, pasando a ser una opción “alternativa” (A-I)

EFV **Alteraciones neuropsiquiátricas**, dislipidemia y riesgo de exantema durante las primeras semanas

Contraindicado durante el primer trimestre de la gestación



NVP

No recomendado como terapia de inicio. Contraindicado en mujeres con CD4+ > 250 células/ μ L y en varones con cifras > 400 células/ μ L por > riesgo de RHS (A-II)



ETR

No tiene indicación como terapia de inicio

ITIAN

ITINN

IP

INI

Los IP recomendados son DRV y ATV, potenciados con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI, y combinados con TDF/FTC (A-I).

- ATV/r (o ATV/COBI) + ABC/3TC también se recomienda, pero se debe evitar en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL (A-I)
- Otras pautas: LPV/r, BID o QD, + TDF/FTC o ABC/3TC (B-I); DRV/r (o DRV/COBI) + ABC/3TC
- **Biterapia** con LPV/r + 3TC, LPV/r + RAL y DRV/r + RAL: alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC (B-I)

• **Los IP se caracterizan por su elevada barrera genética pero peor perfil metabólico (aunque en menor medida con DRV y ATV) y elevado potencial de interacciones farmacológicas**

• IP potenciado + TDF: aumento del riesgo de nefrotoxicidad



Se consideran pautas **preferentes** las combinaciones (AI):

- **DTG** + TDF/FTC o **DTG**/ABC/3TC
- **RAL** + TDF/FTC
- **EVG** /COBI/**TAF**/FTC*

* Se considera preferente con respecto a EVG/COBI/TDF/FTC debido a su mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe >30 ml/min (A-I)



Ventajas

Inconvenientes

RAL

- Mayor experiencia
- Menores interacciones que EVG, DTG

- **Administración BID**
- No coformulado

EVG

- Administración QD
- Coformulado STR

- **Requiere potenciación con COBI**
- **Mayor potencial de interacciones (similares a RTV)**

DTG

- **Mayor barrera genética**
- Activo frente algunos virus R a RAL y EVG
- Pocas interacciones
- Administración QD
- Coformulado STR con ABC/3TC

COMPARACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA RESPECTO AL TAR DE INICIO

Regimen	DHHS ^[1]	EACS ^[2]	BHIVA ^[3]	GeSIDA 2016
EFV/TDF/FTC	ó +*TAF/FTC		ó +*TAF/FTC	
RPV/TDF/FTC	ó +*TAF/FTC		ó +*TAF/FTC	
ATV/RTV + TDF/FTC	ó +*TAF/FTC		ó +*TAF/FTC	
DRV/RTV + TDF/FTC	ó +*TAF/FTC		ó +*TAF/FTC	↙
DTG/ABC/3TC				
DTG + TDF/FTC	ó +*TAF/FTC		ó +*TAF/FTC	
EVG/COBI/TDF/FTC				↙
EFV/COBI/ TAF /FTC				
RAL + TDF/FTC	ó +*TAF/FTC			

■ Preferentes/recomendadas

■ Alternativas

1. DHHS Guidelines. Julio 2016. 2. EACS HIV Guidelines. V 8.0. **Octubre 2015**. 3. BHIVA Guidelines 2016.



5. Efectos adversos

5. EFECTOS ADVERSOS



INMEDIATOS

- Gastrointestinales (IP)
- Hepáticos (ITNN)
- RHS (ABC*, ITNN)
- Cutáneos: exantema (DRV)
- Neuropsicológicos (EFV)



TARDÍOS



*Debe estudiarse la presencia del alelo **HLA-B*5701** antes de prescribir **ABC**, pues la ausencia de este alelo tiene un VPN para el riesgo de RHS \approx 100%



EFFECTOS ADVERSOS TARDÍOS

TDF

- Descenso del **FG**. Mayor riesgo de IR
 - Disminución de la **DMO**
 - Hipofosfatemia por tubulopatía proximal renal y déficit vitamina D
- *La sustitución de TDF por TAF disminuye toxicidad renal y ósea

ABC Se ha asociado a riesgo de IAM en pacientes con alto RCV (controvertido)

EFV

- **Trastornos neuropsicológicos mantenidos**
- **Incremento en las ideas de suicidio**
- Mayor riesgo de deterioro neurocognitivo (controvertido)
- Disminución del nivel plasmático de 25-OH vitamina D (significado clínico desconocido)
- Ginecomastia (controvertido)
- Teratogenicidad

- **Aumento del RCV** por su efecto hiperlipemiante y quizás por otros efectos no bien conocidos

LPV/r : > riesgo de IAM; ATV y DRV/r no han sido asociados con IAM

IP

- ATV/r: **hiperbilirrubinemia** y excepcionalmente ictericia y colelitiasis
- LPV/r y ATV/r pero no DRV/r: **disminución del FG**, que podría deberse a la interacción con TDF cuando se administran concomitantemente
- ATV/r y DRV/r: **litiasis renal**



Monitorizar:

Bioquímica plasmática que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y metabólico	Visita basal, antes de iniciar el TAR y cada 3-6 meses *Si FG<50 ml/min: no TDF y ajustar dosis de ITIAN (excepto ABC)
Cálculo del RCV (Framingham, adaptado a la población seropositiva o a la población española)	Visita basal, antes de iniciar el TAR y: -cada 2 años si varones >40 años o mujeres >50 años - anual , si enfermedad cardiovascular previa, antecedentes familiares o RCV>10% en próximos 10 años
Análisis elemental de orina y sedimento Bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/Cr	Visita basal, antes de iniciar el TAR y anual Si tratamiento con TDF, realizar a 1 y 3 meses de iniciado el TAR y posteriormente cada 6 meses . Si DM o HTA, determinar además microalbuminuria y cociente albúmina/Cr en orina
Densitometría ósea	•Opcional. Considerar en varones > 50 años, pacientes con hipogonadismo, mujeres postmenopáusicas y si antecedentes de fracturas asociadas a fragilidad y uso de corticoides (5 mg/día de prednisona x > 3 meses)
FRAX	•Opcional. En pacientes con FR osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas óseas. Sólo aplicable a pacientes >40 años.

6. Cambios de tratamiento



6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO

CAUSAS DE CAMBIO DEL TAR



- Fracaso virológico
- Intolerancia / Toxicidad / Nuevas comorbilidades
- Simplificación
- Interacciones farmacológicas
- Embarazo
- Coste

CONSIDERACIONES SOBRE EL CAMBIO



- Revisar las causas que motivaron el fracaso, el historial farmacológico, los fracasos previos y la presencia de MR
- Evaluar toxicidades, interacciones, restricciones dietéticas y actividad sobre el VHB (si fuera necesario) del nuevo régimen
- En pacientes con CVP suprimida, no comprometer la supresión virológica (OJO al cambiar un IP por un ITINN o INI)
- Evitar retirar el TDF si infección crónica por VHB
- Programar revisión en 4 sem (y posteriormente c/4-6 meses)

6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO: FRACASO VIROLÓGICO

ESTRATEGIA

1. Cambio del TAR **precoz** (AIII)
2. **Estudio de resistencias y determinación del tropismo viral.** Valorar el historial de MR detectadas (**genotipo acumulado**) (AI)
3. Nuevo TAR con **3 FAR totalmente activos**. Si no es posible, combinar 2 FAR plenamente activos y otros que conserven actividad parcial (AI)
 - **DRV/r:** IP potenciado de mayor eficacia en todas las líneas de rescate (TITAN, POWER 1/2)
 - Aumentar dosis de 800/100 mg QD a 600/100 mg BID si existe MR mayor a DRV (AI) (ODIN)
 - **DTG:** INI de elección en pacientes naive a INI (AI) (SAILING, VIKING 1-4)
 - Doblar dosis (50 mg BID) si fracaso previo a RAL o EVG (AII) (VIKING 1/2)
4. No suspender TAR en pacientes sin opciones terapéuticas: mantener TAR que disminuya capacidad replicativa y no seleccione nuevas MR
5. Facilitar la adherencia al nuevo TAR (principal causa de fracaso)

6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO: PACIENTES CON CVP SUPRIMIDA

Cambios entre FAR de la misma clase

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación ¹
AZT o D4T	Prevenir la aparición o el empeoramiento de lipoatrofia	ABC	A-I
AZT o D4T	Prevenir la aparición o el empeoramiento de lipoatrofia	TDF	A-I
ABC/3TC+ATV potenciado	Hiperbilirrubinemia, dislipidemia	ABC/3TC+ATV ²	A-I
2 ITIAN + EFV o NVP	Disminución del número de comprimidos diarios	TDF/FTC/EFV y TDF/FTC/RPV	A-I
TDF/FTC/COBI/EVG,	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	TAF/FTC/COBI/EVG	A-I
EFV	Sintomatología del SNC	ETV NVP	A-II
TDF/FTC/EFV	Sintomatología SNC/ dislipidemia	TDF/FTC/RPV	A-II
TDF	Osteopenia / osteoporosis	ABC o TAF	A-II
2 ITIAN + LPV/r o ATV potenciado	Prevenir toxicidad por ITIAN	LPV/r+3TC o ATV potenciado+3TC	A-I
2 ITIN(t) + PI potenciado	Prevenir toxicidad por nucleos(t)idos	DRV potenciado o LPV/r monoterapia	B-I
TDF/FTC+ATV/r	Hiperbilirrubinemia, disminución del FGe, disfunción tubular, osteopenia/osteoporosis	ABC/3TC+ATV ²	B-I
EFV	Dislipidemia	NVP	B-II

¹ Véanse en el texto los criterios relativos a la fuerza de la recomendación y la base en que se sustentan

² Solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y ATV

6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO: PACIENTES CON CVP SUPRIMIDA

Cambios entre FAR de distinta clase

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomen- dación*
2 ITIAN + IP/r	Disminución número pastillas, dislipi- demia, síntomas gastrointestinales	TDF/FTC/RPV	<i>A-I</i>
TDF/FTC + EFV o NVP	Disminución del nº pastillas, sintoma- tología del SNC por EFV	TDF/FTC/COB/EVG	<i>A-I</i>
TDF/FTC + IP/r	Disminución del nº pastillas, síntomas gastrointestinales	TDF/FTC/COB/EVG	<i>A-I</i>
TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r	Disminución del nº pastillas, evitar efectos de TDF sobre hueso y riñón	TAF/FTC/COBI/EVG	<i>A-I</i>
2 ITIAN + IP/r o ITNN o INI	Disminución del número de pastillas	ABC/3TC/DTG	<i>A-I</i>
ENF	Evitar la administración parenteral	RAL	<i>A-I</i>
EFV	Sintomatología del SNC	RAL	<i>A-II</i>
TDF/FTC + IP/r	Osteopenia/osteoporosis	RAL + IP/r ± 3TC	<i>A-II</i>
IP/r	Dislipidemia	RAL	<i>A-I</i>
EFV	Dislipidemia	RAL	<i>A-I</i>
2 ITIAN + IP/r	Disminución nº pastillas diarias	TDF/FTC/EFV	<i>B-I</i>
IP/r	Dislipidemia	NVP	<i>B-III</i>

*Véanse en el texto los criterios relativos a la fuerza de la recomendación y la base en que se sustentan

Sólo se han incluido cambios para los que al menos existe un ensayo clínico pertinente y existe análisis sobre el efecto adverso particular.

La recomendación es fuerte si existe al menos un ensayo clínico de calidad que avale una mejoría de balance ries-
go/beneficio tras el cambio

El cambio desde un pauta con dos ITIAN más un IP potenciado a dos ITIAN más un ITNN, RAL o EVG/COBI solo debe
hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante

6. CAMBIOS DE TRATAMIENTO: PACIENTES CON CVP SUPRIMIDA

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS SOBRE LA SIMPLIFICACIÓN A MONOTERAPIA Y BITERAPIA?

● **Monoterapia con IP (DRV/r QD o con LPV/r BID)**

Mayor frecuencia de repuntes virológicos, aunque la supresión puede recuperarse con la reintroducción de ITIAN y la aparición de MR es excepcional.

Para GESIDA, es una opción **B-I**. Requiere:

- 1º) Ausencia de hepatitis crónica B
- 2º) CVP < 50 copias/mL durante al menos 6 meses y
- 3º) Ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP/r

Sin embargo, las actuales guías DHHS recomiendan evitarla (B-I)

● **Cambio de 2 ITIAN y ATV/r o LPV/r a 3TC + ATV/r o 3TC + LPV/r**

Las principales guías sí la contemplan como opción si el clínico quiere evitar o prevenir los EAs causados por los ITIAN. Requiere:

- 1º) Ausencia de hepatitis crónica B
- 2º) CVP < 50 copias/mL durante al menos 6 meses y
- 3º) Ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previos a IP/r o 3TC **(GESIDA: A-I)**



7. Caso Clínico

7. CASO CLÍNICO



Juan (41 años) acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal, disuria y náuseas de 5 días de evolución.

- NAMC
- No fumador. Bebedor ocasional. Trabajo en hostelería
- Viajes a América y Asia por turismo
- Relaciones homosexuales de riesgo durante los últimos 3 años
- Última serología VIH negativa: 01/12/2015
- Hepatitis A y B: neg. Hepatitis C curada espontáneamente; RPR neg; PPD neg
- Hemograma y Bioquímica normal, salvo Chol: 210 mg/dl
- **CVP: 120.000 copias/mL**
- **CD4 662 (29.8%); CD8 1057 (47.6%), índice CD4/CD8 0.6**
- **HLA-B*5701 pendiente**
- **Estudio de resistencias pendiente**

7. CASO CLÍNICO

¿Debería iniciar Juan el TAR? ¿Y cuándo?

1. Sí, si es posible inmediatamente
2. Sí, en 4 semanas, una vez se dispongan de los resultados del genotipo
3. No, podría esperar dado que presenta $CD4 > 500$ cel/mcL

7. CASO CLÍNICO

¿Cuál de las siguientes combinaciones podría considerarse la opción preferente en este caso?

1. EFV/TDF/FTC
2. RPV/TDF/FTC
3. DTG + TDF/FTC

7. CASO CLÍNICO

Recordar...

EFV/TDF/FTC

- Contraindicado en embarazo y precaución si alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida
- Precaución si FR de IR (TDF)
- **Requiere estudio genotípico previo que descarte mutaciones de resistencia a ITINN**
- Sí se dispone de suficiente información en pacientes con CD4+<200 células/ μ L

RPV/TDF/FTC

- **No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL**
- Precaución si FR de IR (TDF)
- Requiere estudio genotípico previo que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
- Información escasa en pacientes con CD4+<200 células/ μ L
- Contraindicado si IBP
- Requiere toma con alimentos

DTG + TDF/FTC

- Precaución si FR de IR (TDF)
- Información escasa en pacientes con CD4+<200 cel/ μ L

7. CASO CLÍNICO

- A las 2 sem se confirma ausencia de MR y HLA-B*5701 NEG, por lo que se le modifica el TAR a **DTG/ABC/3TC**.
- A las 4 sem el paciente refiere artralgia y dolores musculares mantenidos, que requieren la toma constante de AINEs, por lo que su médico y farmacéutico deciden cambiar el TAR a **EVG/COBI/TDF/FTC**.
- Juan mantiene esta pauta durante 1 año y medio, manteniendo CVP indetectable y último recuento CD4: 925 cel/mcL. Sin embargo, en la última consulta se confirma un descenso paulatino del FG, con los siguientes resultados:

- **Inicio con EVG/COBI/TDF/FTC: 86 ml/min**
- **Mes +6: 81 ml/min**
- **Mes +12: 76 ml/min**
- **Mes +18: 69 ml/min**

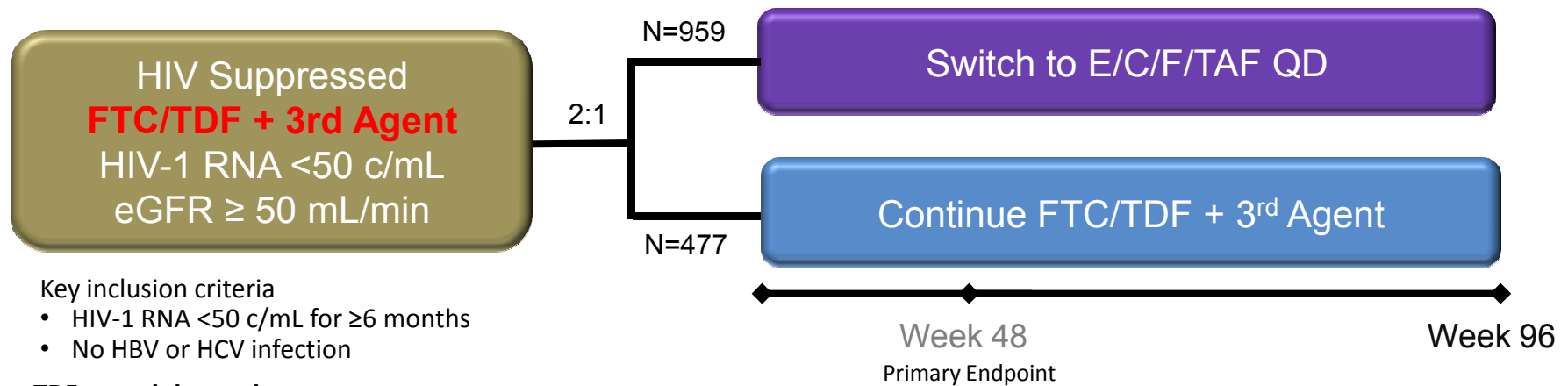
7. CASO CLÍNICO

¿Cuál de las siguientes opciones podría ser una alternativa para Juan:

1. EVG/COBI/TAF/FTC
2. 3TC + ATV/r
3. Cualquiera de las anteriores

Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

Phase 3, 96-week, multi-centered, randomized, open label, active-controlled



Key inclusion criteria

- HIV-1 RNA <50 c/mL for ≥6 months
- No HBV or HCV infection

TDF-containing regimens

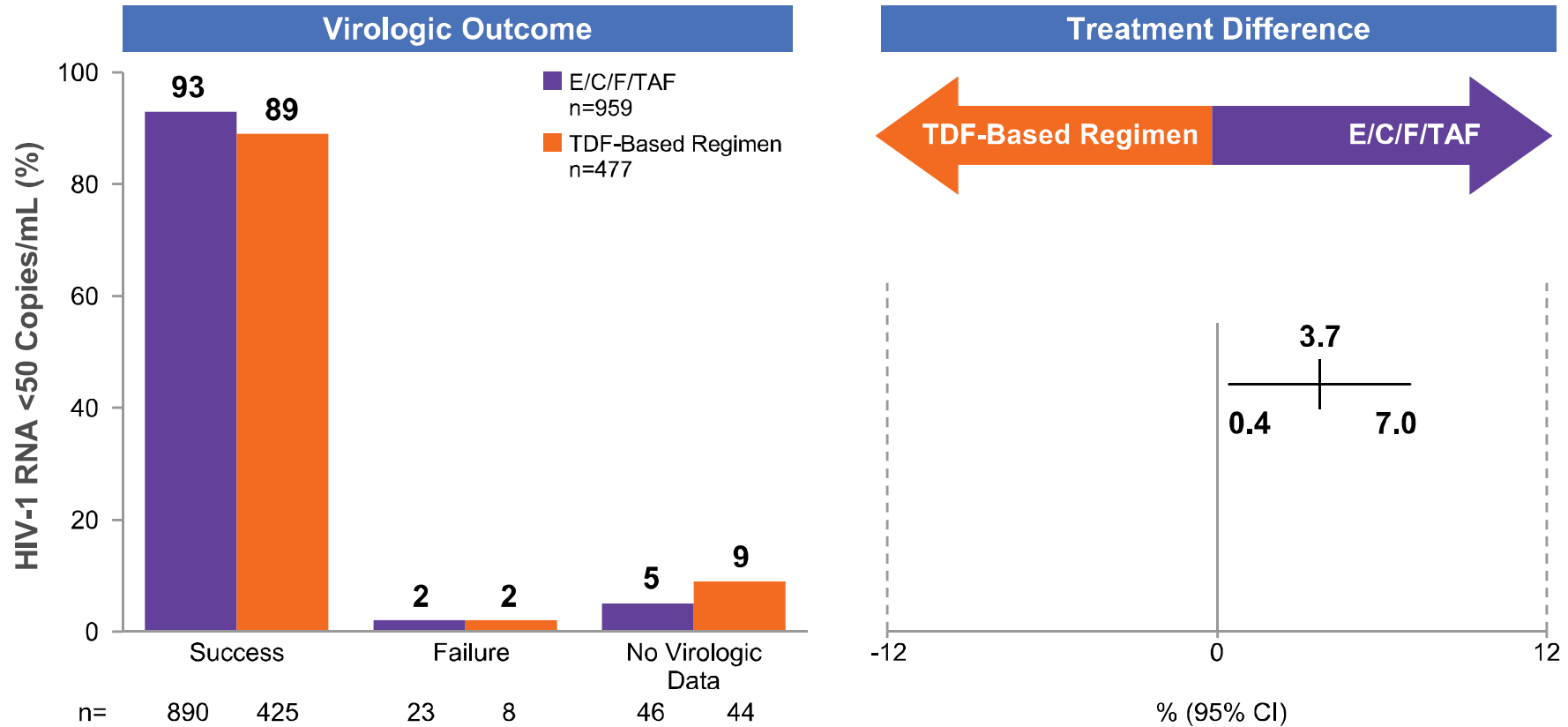
- **Atripla (26%, N=376), Stribild (32%, n=459), RTV or COBI-boosted ATV+FTC/TDF (42%, n=601)**

Primary Endpoint¹

Non-inferiority (12% margin) of switch to E/C/F/TAF vs continuation of baseline regimen by FDA Snapshot analysis (HIV-1 RNA <50 copies/mL at week 48)

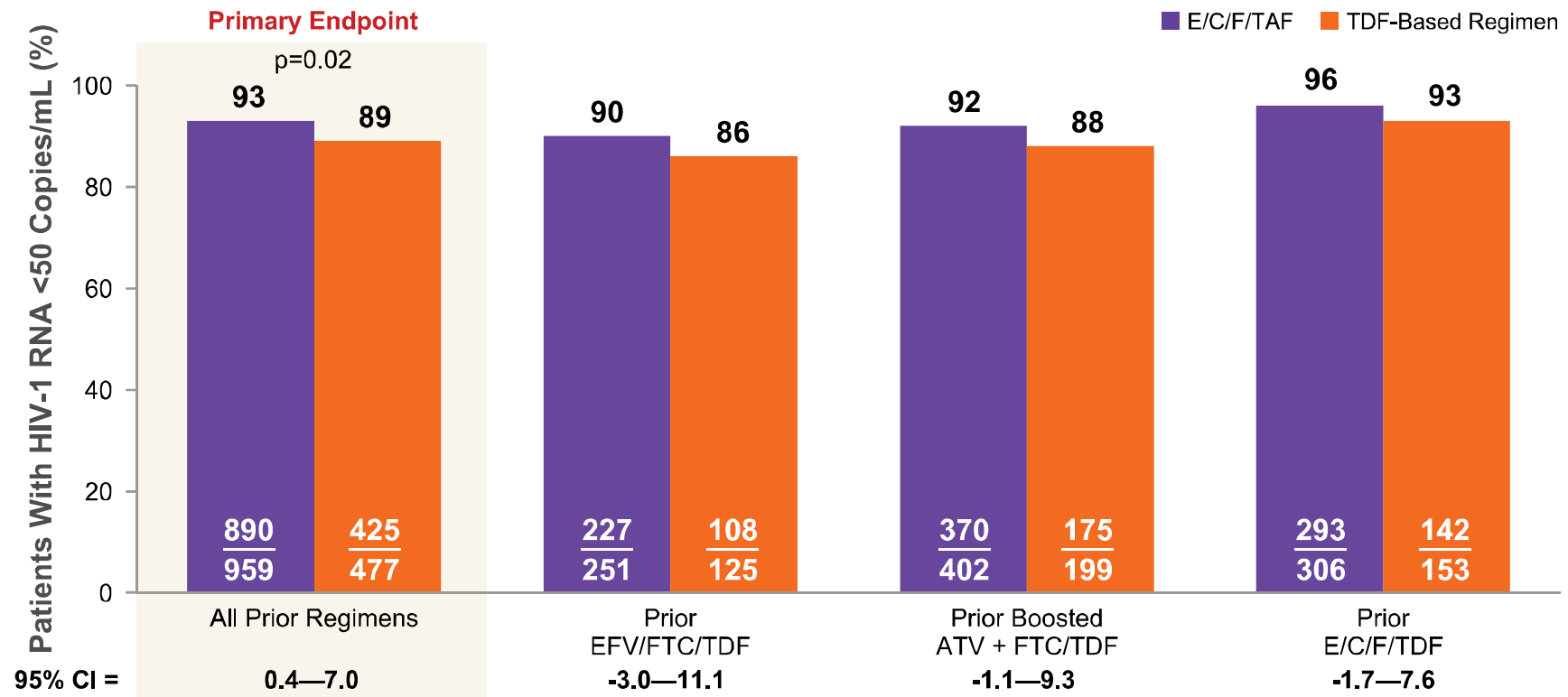
Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

Sem 96



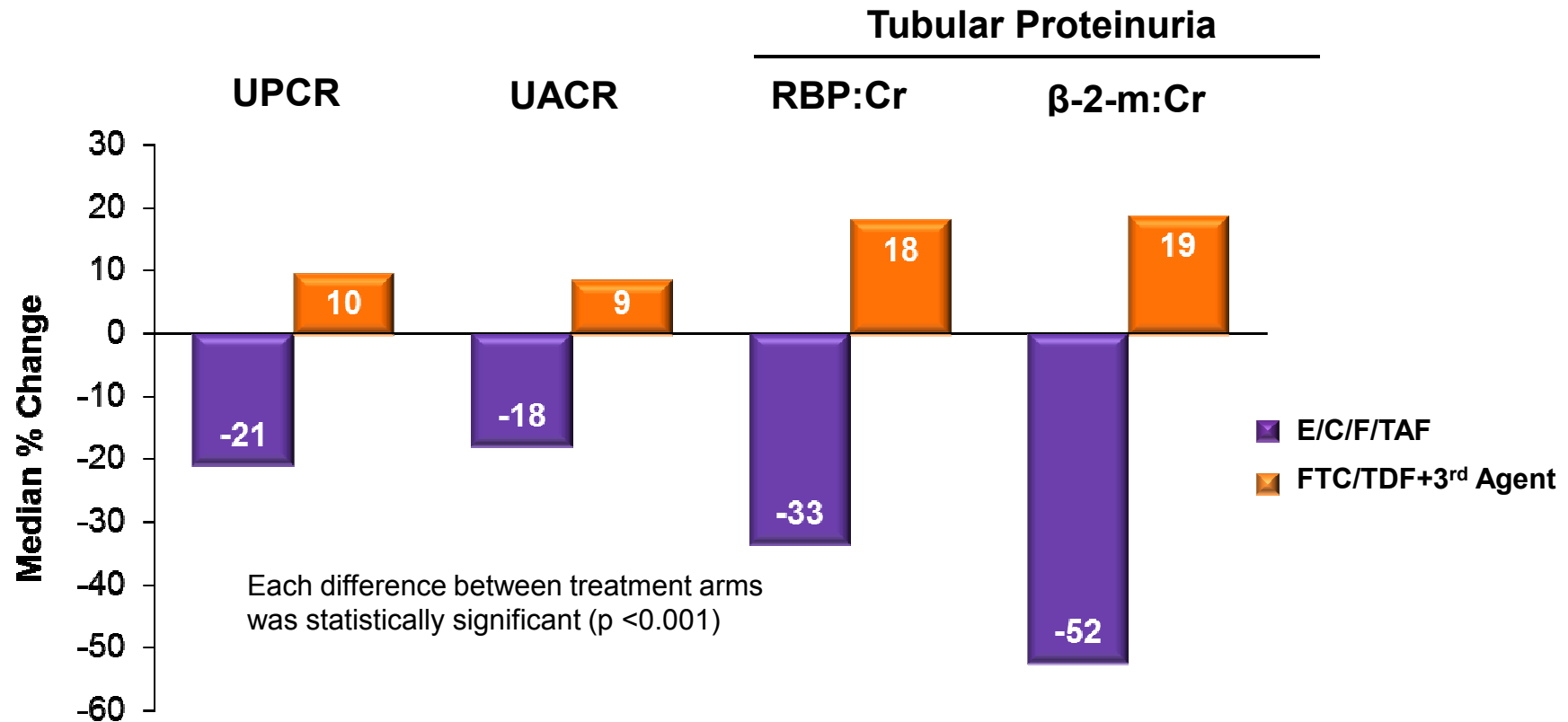
Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

Sem 96



Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

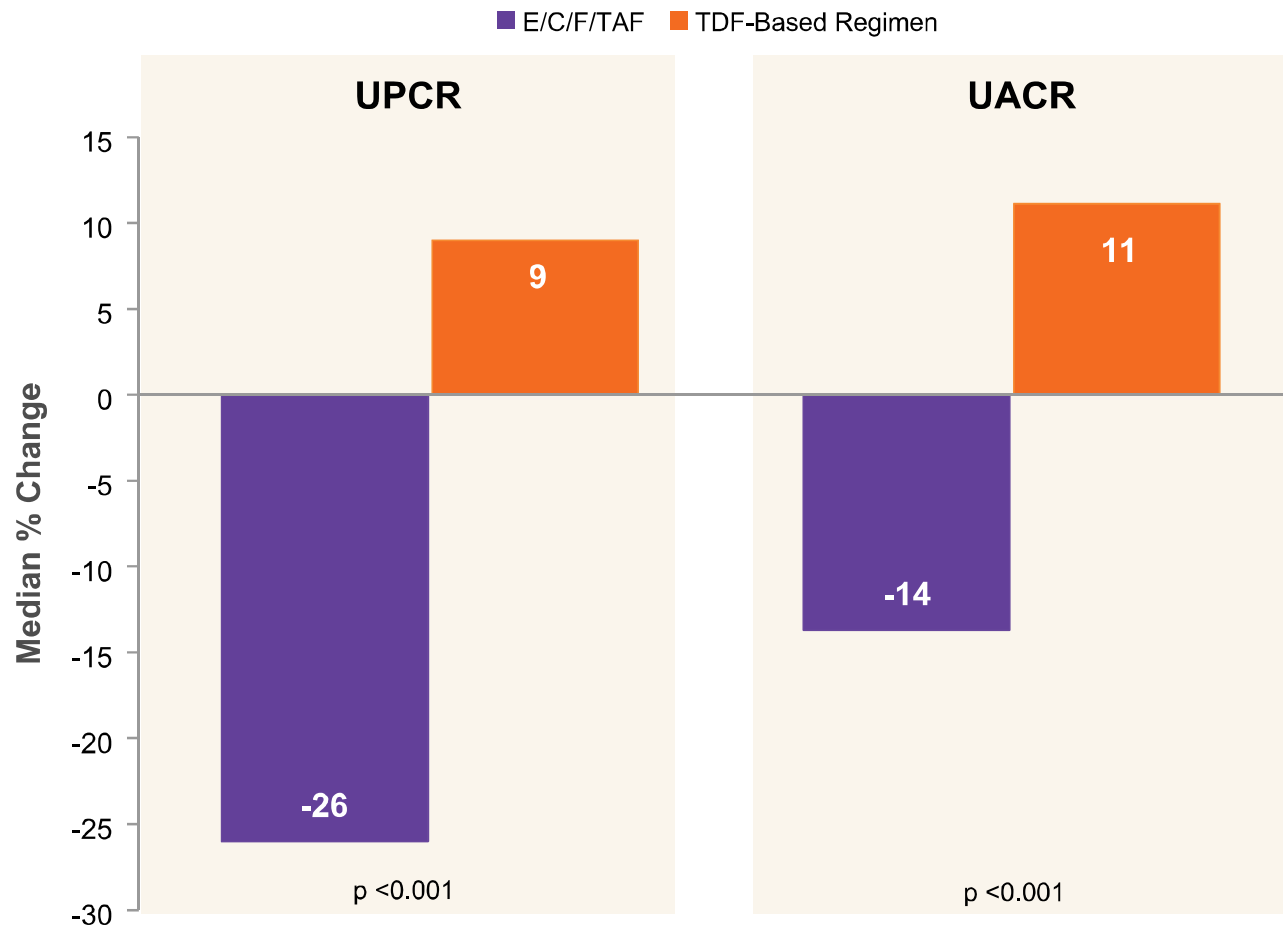
Changes (%) in Quantitative Proteinuria at Week 48



UPCR= Urine Protein:Creatinine Ratio; UACR= Urine Albumin: Creatinine Ratio; RBP:Cr= Retinol Binding Protein: Creatinine Ratio; β-2-μG= Cr: β-2-microglobulin:Creatinine Ratio

Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

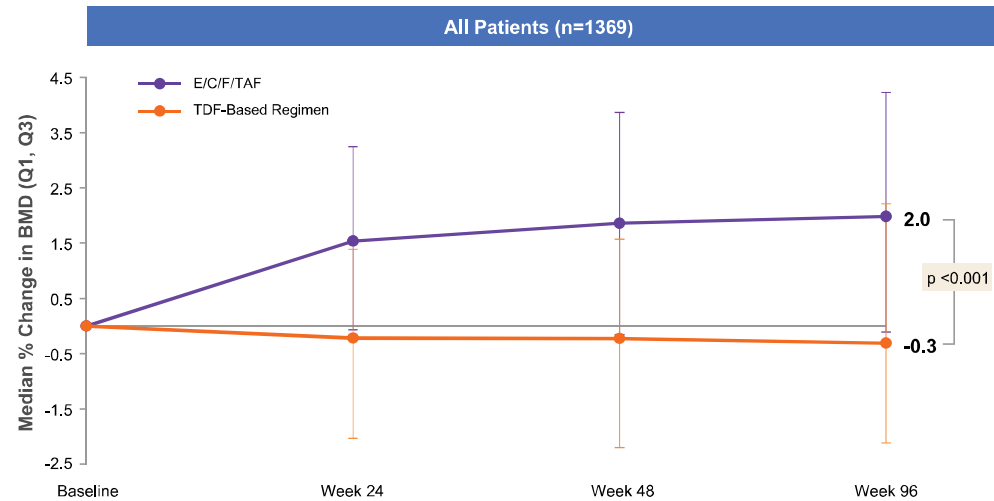
Changes (%) in Quantitative Proteinuria at Week 96



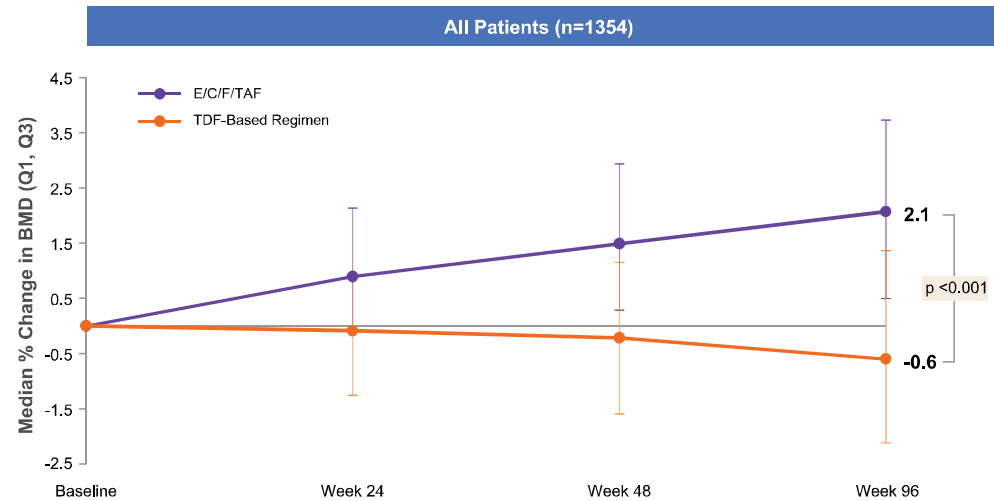
Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

DXA Scan Results

Spine BMD

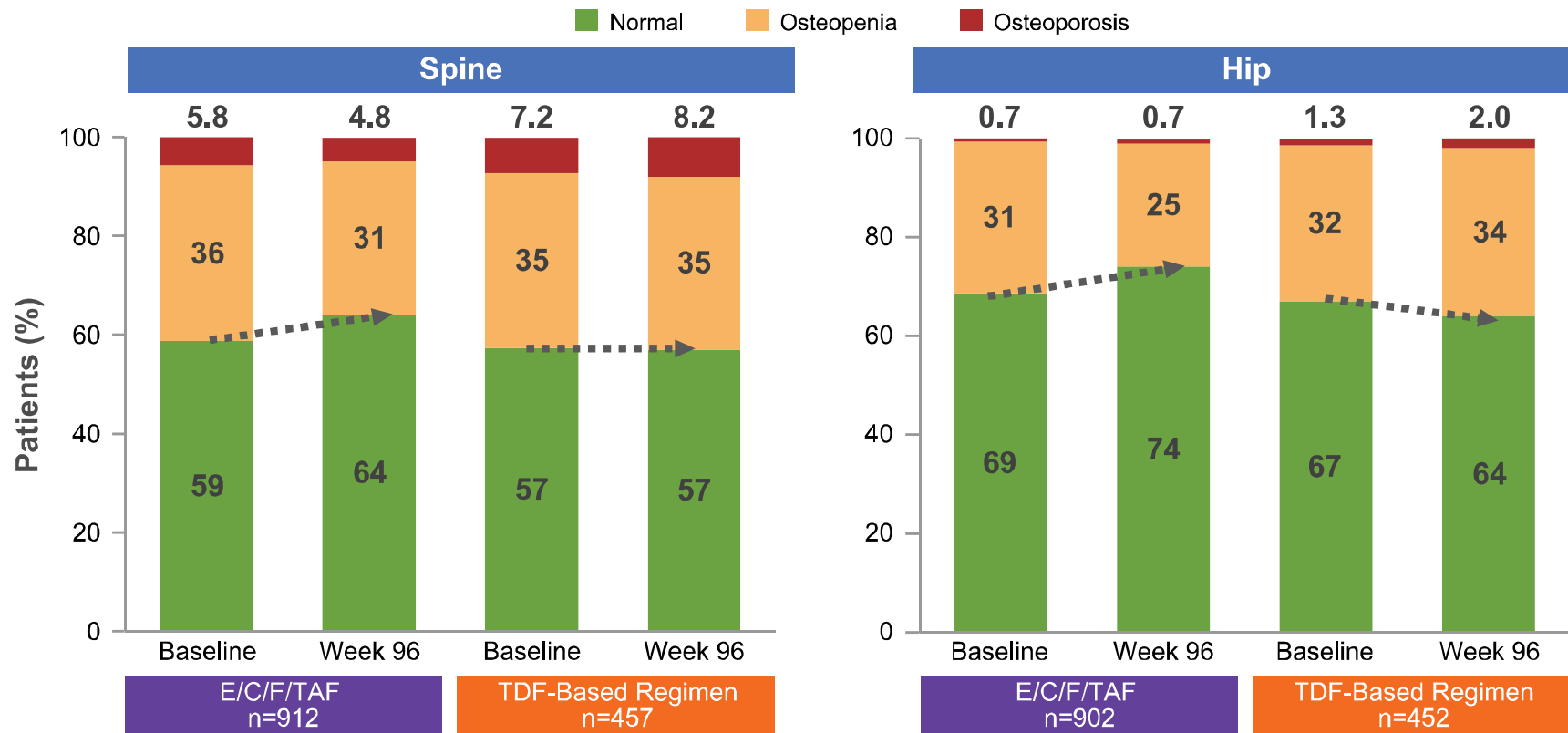


Hip BMD



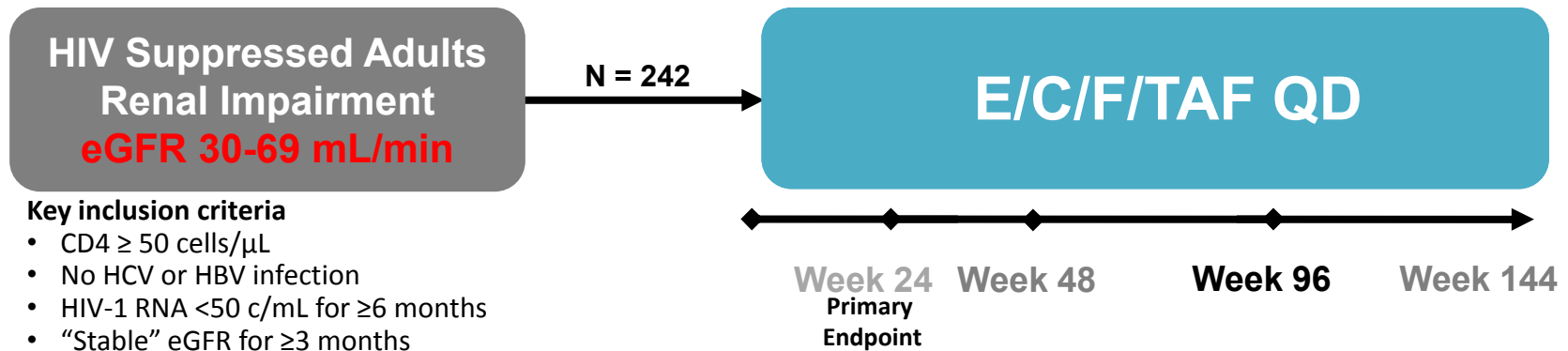
Study 109: Suppressed Adults Switched from a TDF-containing regimen to E/C/F/TAF

Defined by T-Score



Study 112: Suppressed Adults with Renal Impairment Switched to E/C/F/TAF

Phase 3, 144-week, multicentered, single-arm, open label study



Key inclusion criteria

- CD4 \geq 50 cells/ μ L
- No HCV or HBV infection
- HIV-1 RNA $<$ 50 c/mL for \geq 6 months
- “Stable” eGFR for \geq 3 months

Pauta previa con o sin TDF

Primary Endpoint

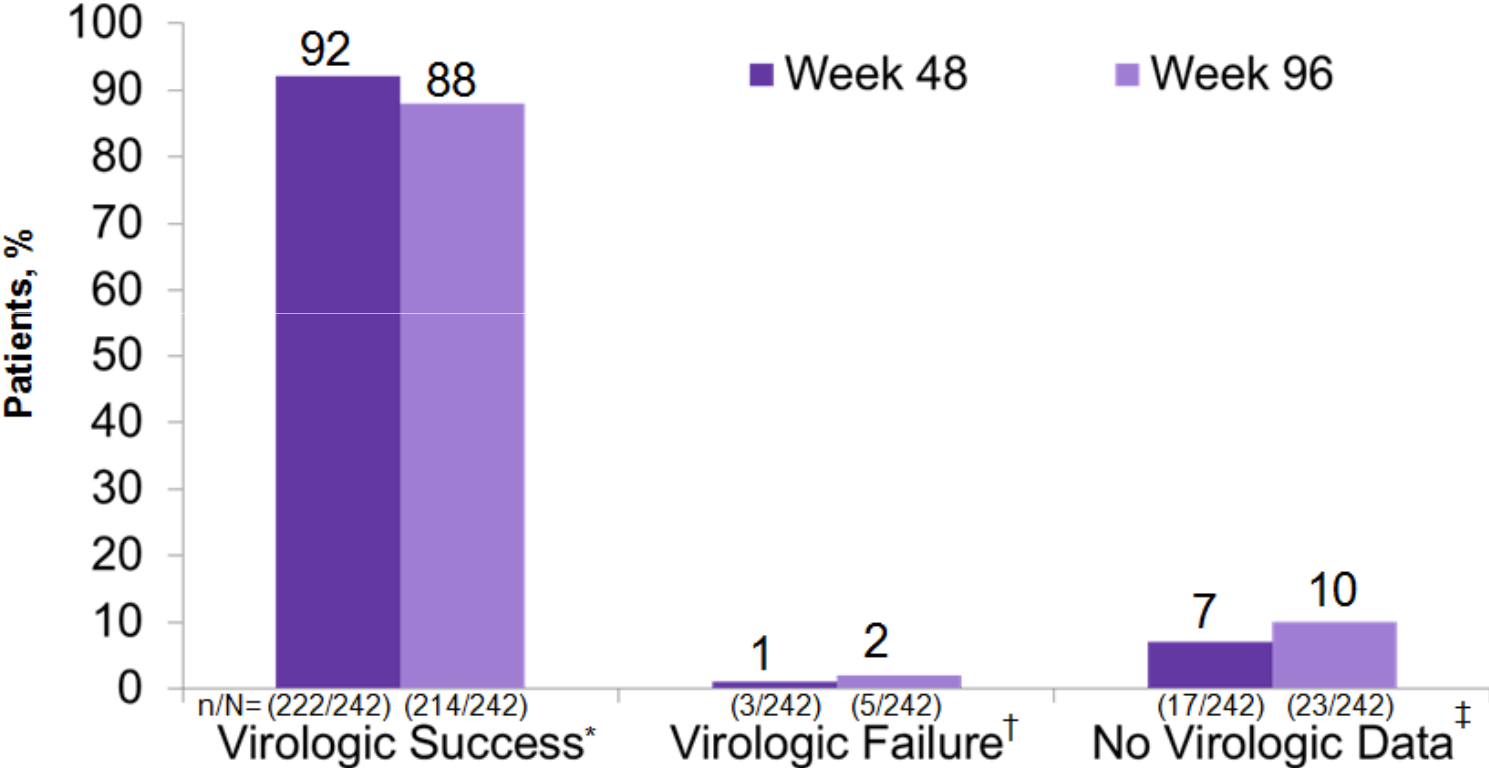
Change from baseline in glomerular filtration rate*[†] at Week 24

Secondary Endpoints

Efficacy, safety, and tolerability observed through Week 144
Proportion of subjects with HIV-1 RNA $<$ 50 c/mL by FDA Snapshot analysis

Study 112: Suppressed Adults with Renal Impairment Switched to E/C/F/TAF

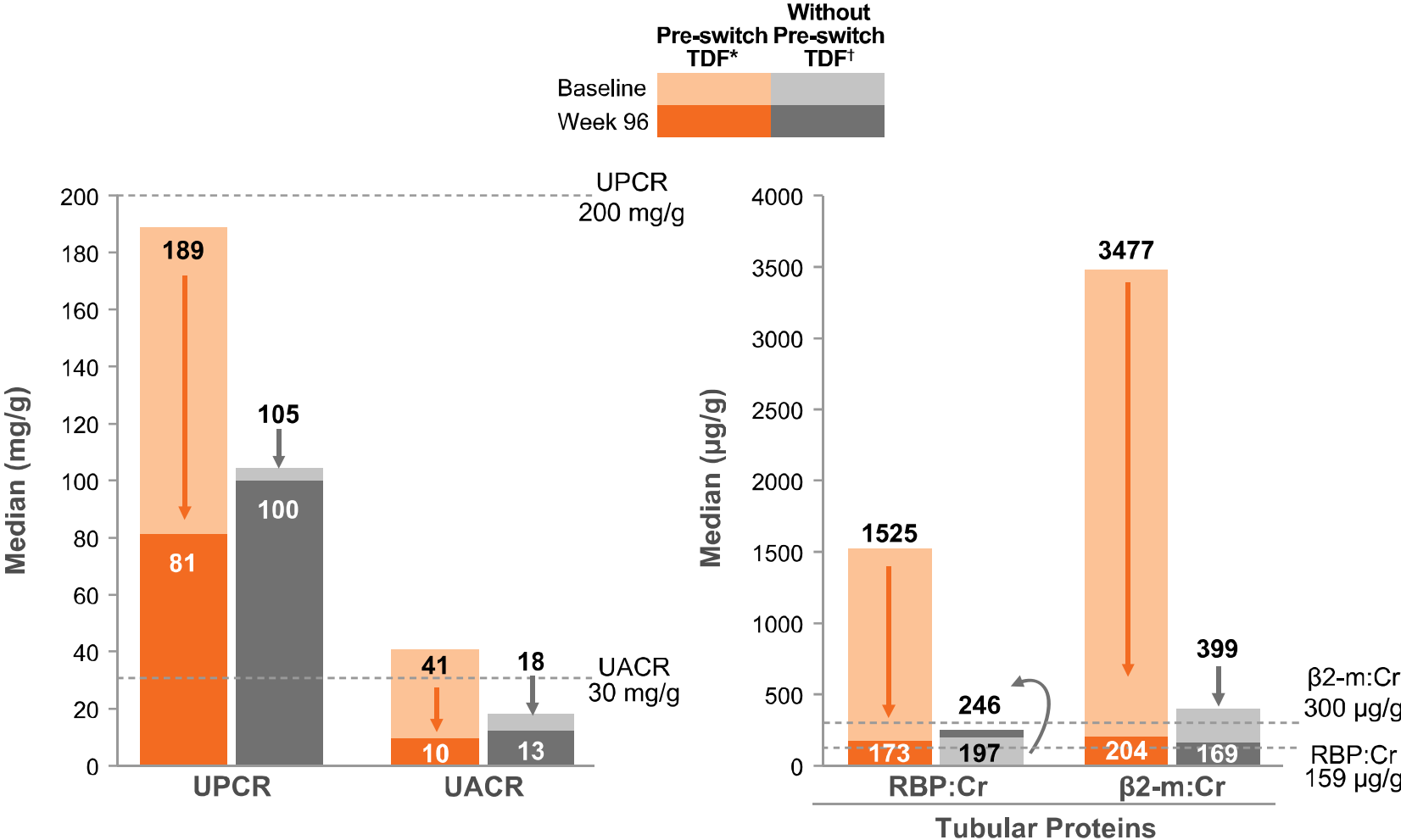
Virologic Outcomes at Week 96



1. Post F, et al. CROI 2016. Boston MA. #680
 2. Pozniak A, et al. CROI 2015. Seattle, WA. #795
 3. Gupta S, et al. ICAAC 2015. San Diego, CA. Oral
 4. Pozniak A, et al. JAIDS 2016. Publish Ahead of Print

Study 112: Suppressed Adults with Renal Impairment Switched to E/C/F/TAF

Renal Biomarkers: Changes From Baseline to Week 96

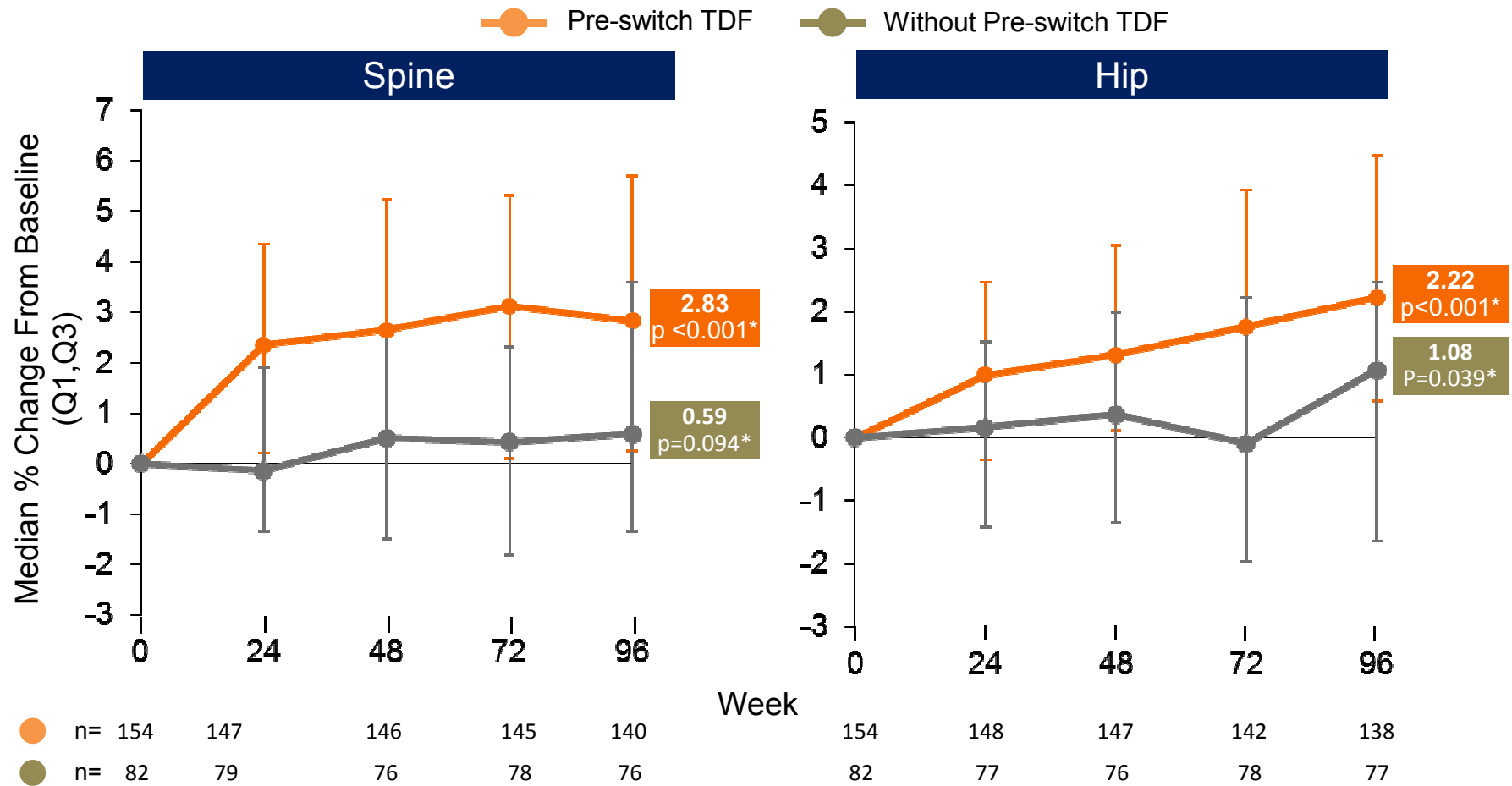


*All changes statistically significant

†All changes not statistically significant with exception of β2-microglobulin (β2-m):Cr. RBP, retinol-binding protein.

Study 112: Suppressed Adults with Renal Impairment Switched to E/C/F/TAF

Bone Mineral Density: Changes From Baseline



*P-values for differences between baseline and Week 96 based on the two-sided Wilcoxon signed-rank test.

1. Post F, et al. CROI 2016. Boston MA. #680
 10.1097/Q AI.0000000000000908

2. Pozniak A, et al. JAIDS 2016. Publish Ahead of Print DOI:

7. CASO CLÍNICO

¿Cuál de las siguientes opciones NO podría ser una alternativa para Juan:

1. DTG QD + RPV

2. DTG QD + 3TC

3. Cualquiera de las anteriores podría considerarse una alternativa (pero con matices)

Muchas gracias

crgonzalez@salud.madrid.org

www.madrid.org/hospitalgregoriomaranon/farmacia

 [@farma_gregorio](https://twitter.com/farma_gregorio)