

VIII Curso Avances en
Infección VIH y Hepatitis Virales

Vigo, 31 de Enero de 2014



VIHen**RED**
actualidad compartida en VIH

Terapia Antirretroviral: Los últimos 18 meses

Santiago Moreno
Hospital Ramón y Cajal – IRYCIS
Madrid

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses

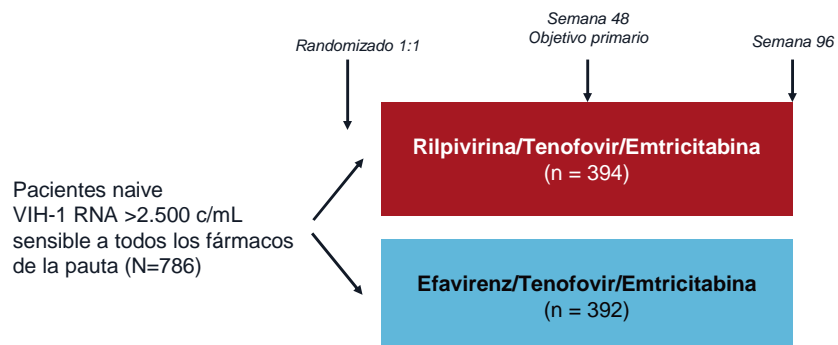


- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
6. No Análogos de Nucleósido

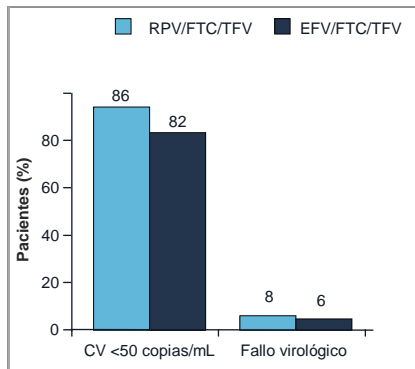
STaR: Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir en dosis fija no es inferior a Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir en dosis fija en pacientes naive a 48 semanas



- Estudio multicéntrico para comparar la eficacia de dos pautas de TAR en dosis fija y un sólo comprimido diario.
- Objetivo primario: mantenimiento de la CV < 50 c/mL a la semana 48 (análisis FDA snapshot). Margen de no inferioridad del 12%.



STaR: Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir en dosis fija no es inferior a Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir en dosis fija en pacientes naive a 48 semanas



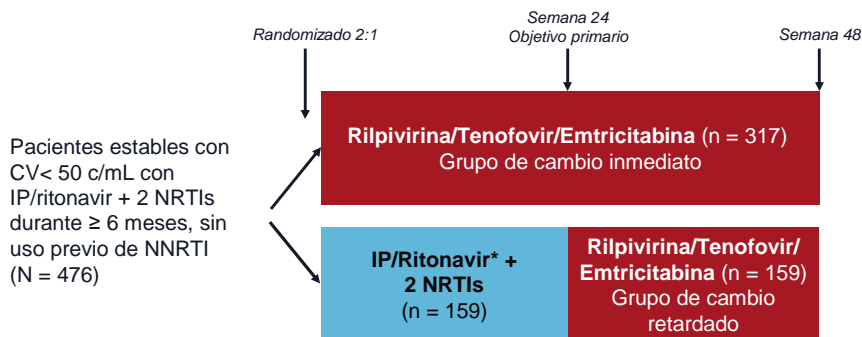
- RPV/TDF/FTC demostró no inferioridad frente a EFV/FTC/TDF a las 48 semanas.
- Demostró superioridad con CV basal ≤ 100.000 copias/mL.
- Tasas bajas y similares de fracaso virológico.
- La tolerabilidad de RPV/FTC/TDF comparado con EFV/FTC/TDF:
 - De forma significativa, menos efectos adversos del sistema nervioso, menos rash, perfil más favorable de colesterol total, LDL y TGR.

Cohen E. et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11 - 15 Noviembre. Abstract #O425

SPiRiT: el cambio a RPV/TDF/FTC en dosis fija desde regímenes basados en IP potenciados mantiene la supresión viral



- Estudio multicéntrico de cambio, randomizado, abierto:
 - Objetivo primario: mantenimiento de la CV <50 c/mL a la semana 48 (análisis FDA snapshot).



*IPs: ATV/RTV, 37%; LPV/RTV, 33%; DRV/RTV, 20%; FPV/RTV, 8%; SQV/RTV, 2%.

Fisher M. et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11 - 15 Noviembre. Abstract #P285

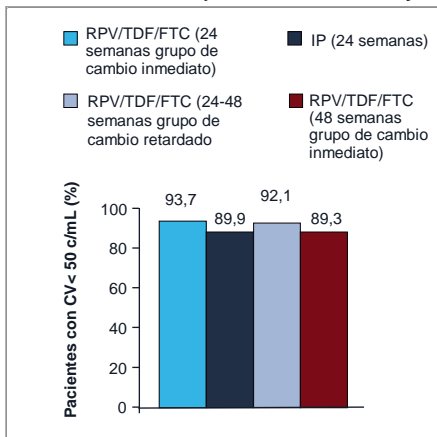
SPIRIT:

el cambio a RPV/TDF/FTC en dosis fija desde regímenes basados en IP potenciados no es inferior a mantener el IP potenciado



- En el grupo de cambio retardado, se mantuvo la supresión virológica a las 24 semanas (92,1%).
- En el grupo de cambio inmediato, supresión virológica a las 48 semanas del 89,3%.
- Menor tasa de fallo virológico a las 24 semanas (0,9%) comparado con continuar con IP (5,0%).
- Desarrollo de resistencias infrecuente en el grupo de cambio.
- El cambio a RPV/FTC/TDF condujo a mejoría en colesterol total, LDL, TGR y cociente CT:HDL a 24 semanas y se mantuvo hasta las 48 semanas.

VIH-1 RNA < 50 copias/mL en semana 24 y 48



Fisher M. et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11 - 15 Noviembre. Abstract #P285

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses

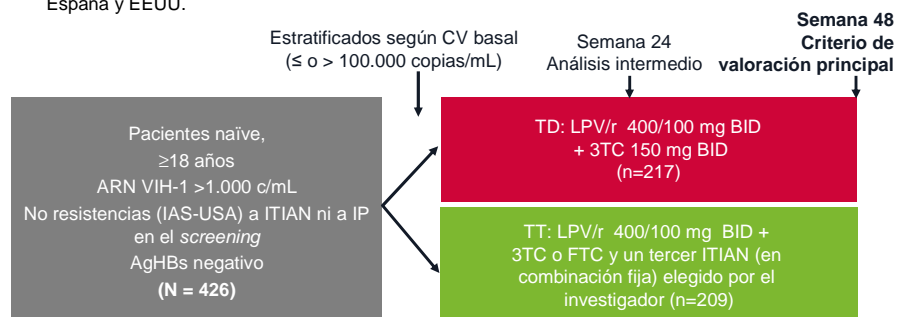


- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
5. Inhibidores de la Proteasa
6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR

Estudio GARDEL: biterapia LPV+3TC vs. LPV/r+2ITIAN. Resultados a 48 semanas



- Estudio en fase III, controlado, aleatorizado y abierto, realizado en Argentina, Chile, México, Perú, España y EEUU.

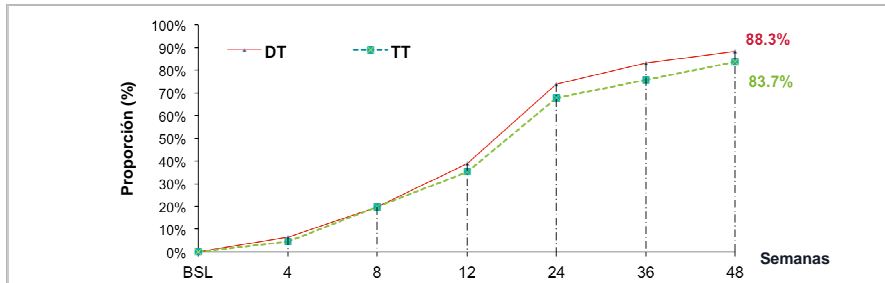


- Criterio de valoración principal: proporción de pacientes con CV $<$ 50 c/mL en la semana 48 (algoritmo snapshot FDA), margen de no inferioridad -12% .
- Fallo virológico definido según protocolo (FVDP): 2 valores consecutivos de CV $>$ 400 o $>$ 50 c/mL, en las semanas 24 ó 48, respectivamente .
- CV basal 4,87 log cop ARN/mL, en ambas ramas de tratamiento.
- Régimen de ITIAN en la rama de TT: AZT/3TC 54%, TDF/FTC 37%, ABC/3TC 9%.

Estudio GARDEL: biterapia LPV+3TC vs. LPV/r+2ITIAN. Resultados a 48 semanas



Proporción de pacientes con CV-VIH <50 c/mL



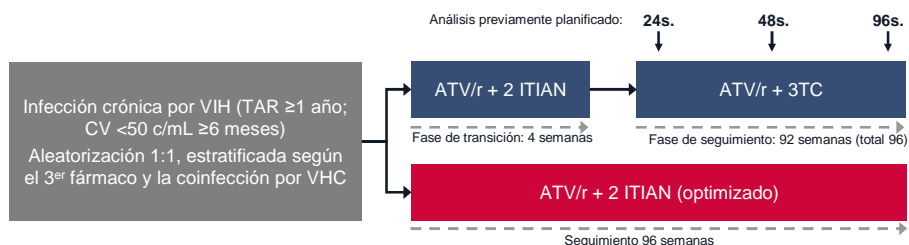
- Se demuestra la no inferioridad de DT (LPV/r+3TC) frente a TT, a las 48 semanas, que se aplica también a los pacientes con CV basal >100.000 c/mL (CV <50, en 87% y 78%, con DT y TT, respectivamente).
- Se produjo fallo virológico (FVDP) en 10 pacientes (4,6%) y 12 pacientes (5,9%), con DT y TT, respectivamente (2 pacientes de la rama de DT desarrollaron la mutación M184V).
- Incremento de CD4 de 227 y 217 cél/mcL, con DT y TT, respectivamente.
- Mejor tolerabilidad en la rama de DT que en TT (65 y 88 efectos adversos grado 2/3, respectivamente; $p < 0,007$), con menos abandonos del TAR por efectos adversos (0,4% y 4,9%, respectivamente, $p = 0,01$).
- Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperlipidemia y síntomas gastrointestinales.

Cahn P, et al. 14th EACS. Bruselas, 16 – 19 Octubre 2013. # LBPS7/6

Cambio a terapia doble con ATV/r + 3TC, en pacientes con tratamiento antirretroviral estable: Estudio SALT



- Estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con CV del VIH-1 indetectable, en los que se modifica el TAR por intolerancia, toxicidad o simplificación.
- Se compara una terapia doble con ATV/r+3TC frente a la terapia triple, con ATV/r y un régimen optimizado de 2 ITIAN.
- Se presentan los datos de un análisis intermedio de seguridad planificado, en la semana 24, con seguimiento 131 pacientes (aproximadamente 1/3 de todos los pacientes incluidos).



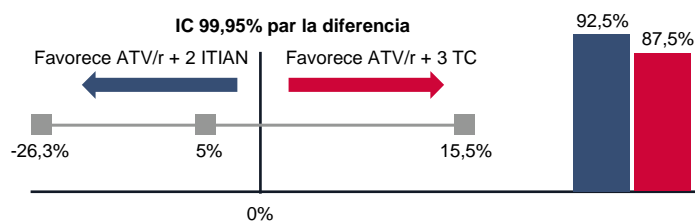
- El ensayo se interrumpe si el intervalo de confianza del 99,95% para la diferencia de eficacia entre las dos ramas de tratamiento demuestra inferioridad de ATV/r+3TC.

Pérez-Molina JA, et al. 14th EACS. Bruselas, 16 – 19 Octubre 2013. # PE7/1

Cambio a terapia doble con ATV/r + 3TC, en pacientes con tratamiento antirretroviral estable: Estudio SALT



- Ningún caso de fallo virológico (CV >50 c/mL, confirmada) en ninguna de las ramas de tratamiento.
- Hubo 13 blips (no consecutivos) en los regímenes de biterapia con ATV/r+3TC (6) y terapia triple (7), ninguno de ellos requirió la discontinuación del estudio.
- Evolución de CD4:
 - Aumento de 57 cél/mcL, en biterapia.
 - Descenso de 27 cél/mcL, en terapia triple.
- Buena tolerancia en ambas ramas:
 - Hubo 3 efectos adversos graves (ninguno relacionado con la medicación del estudio).
 - Discontinuación en 1 y 3 pacientes de las ramas de tratamiento doble y triple, respectivamente (los 4 casos por hiperbilirrubinemia).



- Al no haberse cumplido la regla de parada, el estudio continúa en la actualidad.

Pérez-Molina JA, et al. 14th EACS. Bruselas, 16 – 19 Octubre 2013. # PE7/1

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
- 2.
- 3.
4. **Inhibidores de la Integrasa**
5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR

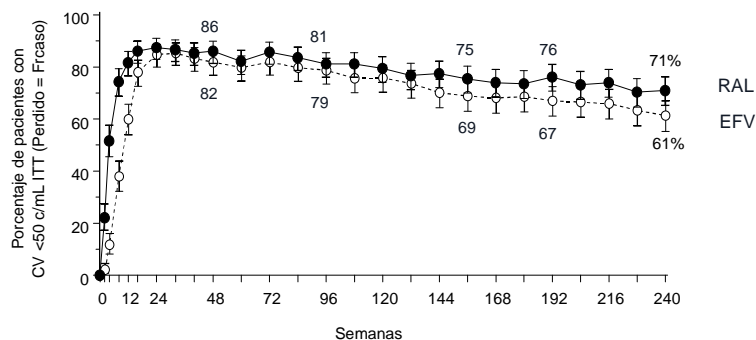
SMARTMRK:

RAL vs EFV en tratamiento de inicio

Resultados a 5 años, doble ciego mantenido



- 566 pacientes naive aleatorizados (1:1) a recibir RAL o EFV, en combinación con TDF/FTC



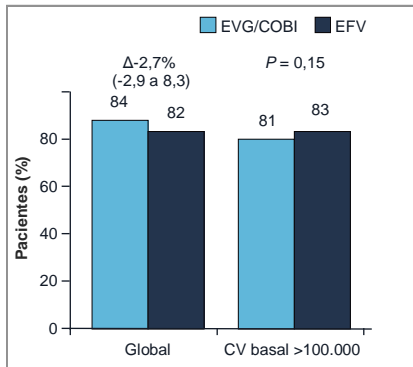
- Eficacia a 5 años significativamente superior de RAL frente a EFV por ITT (perdido=fracaso): 71 vs 61,3%; $p < 0,001$; por ITT (Discontinuación debida al tratamiento=fracaso): 83,9 vs 71,5%; $p < 0,001$; por datos observados: 89,2 vs 80,7%; $p < 0,001$.
- Mayor incremento de CD4 con RAL: +374 vs 312.
- Fracaso virológico (>50 c/mL): 19,6% RAL vs 20,9% EFV. Resistencia (n) a RAL 4; a EFV 10.
- Discontinuaciones por efectos adversos (n): RAL 14; EFV 28.

Elvitegravir/Cobicistat/TDF/FTC (Quad) vs EFV/TDF/FTC: respuesta a las 96 semanas



- Estudio fase III, randomizado, doble ciego (N = 700).
 - Objetivo primario: no inferioridad de EVG/COBI/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC en semana 96 en pacientes naïve.

VIH-1 RNA <50 copias/mL en semana 96



- Mediana de aumento de CD4: 295 vs 273.
- Discontinuación por efectos adversos 5% vs 7%.
- Efectos adversos neuropsiquiátricos: 47% vs 66% (p<0,001).
- Mediana de cambio en creatinina (mg/dL): 0,13 vs 0,01.
- En la semana 96 Quad demuestra altas tasas de supresión virológica con un perfil de seguridad y tolerabilidad diferente al de EFV/TDF/FTC.

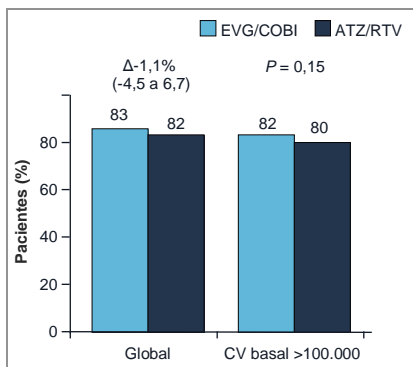
Zolapa A. et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11 - 15 Noviembre. Abstract #O424A

Elvitegravir/Cobicistat/TDF/FTC (Quad) vs ATV/RTV/TDF/FTC: respuesta a las 96 semanas



- Estudio fase III, randomizado, doble ciego (N = 708).
 - Objetivo primario: no inferioridad de EVG/COBI/TDF/FTC frente a ATV/RTV/TDF/FTC en semana 96 en pacientes naïve.

VIH-1 RNA <50 copias/mL en semana 96



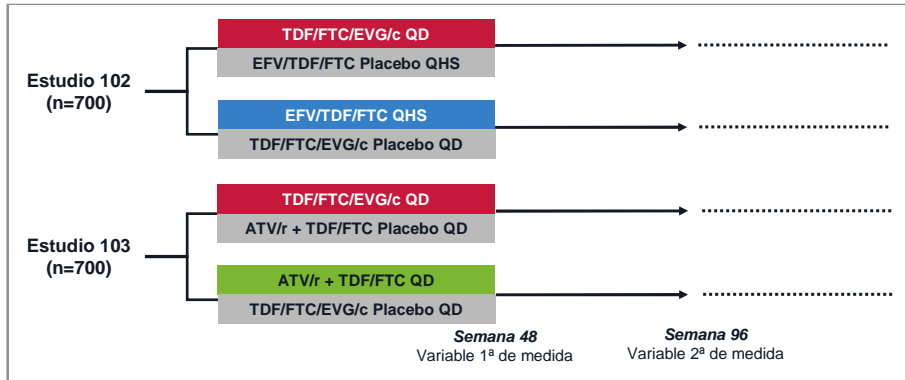
- Mediana de aumento de CD4: 256 vs 261.
- Discontinuación por efectos adversos 4% vs 6%.
- Mediana de cambio en creatinina (mg/dL): 0,12 vs 0,08.
- Mayor aumento de colesterol total (mg/dL): 14 vs 8 (p= 0,046), y menor aumento de TGR: 5 vs 16 (p= 0,012).
- En la semana 96 Quad demuestra altas tasas de supresión virológica con un perfil de seguridad y tolerabilidad diferente al de ATV/RTV +TDF/FTC.

Zolapa A. et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 11 - 15 Noviembre. Abstract #O424A

Eficacia y seguridad en los estudios 102 y 103 en semana 96 por subgrupos



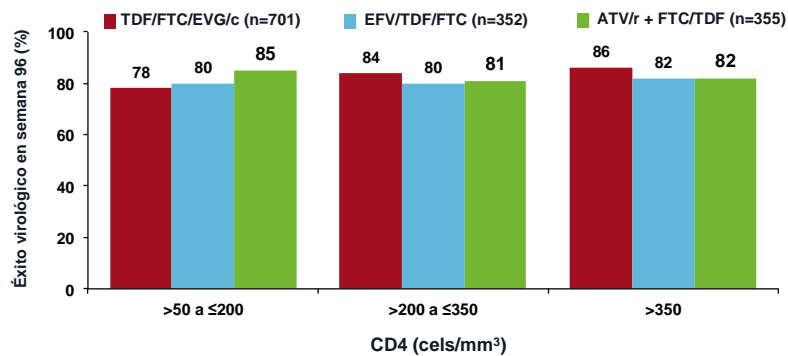
Ensayos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo.
 Pacientes naive con CV $\geq 5,000$ c/mL
 Cualquier recuento de CD4+, FGE ≥ 70 mL/min



Los estudios continuarán "ciegos" hasta la semana 192

Zolopa A. et al. 20th CROI. Atlanta, 3 – 6 Marzo 2013. #553

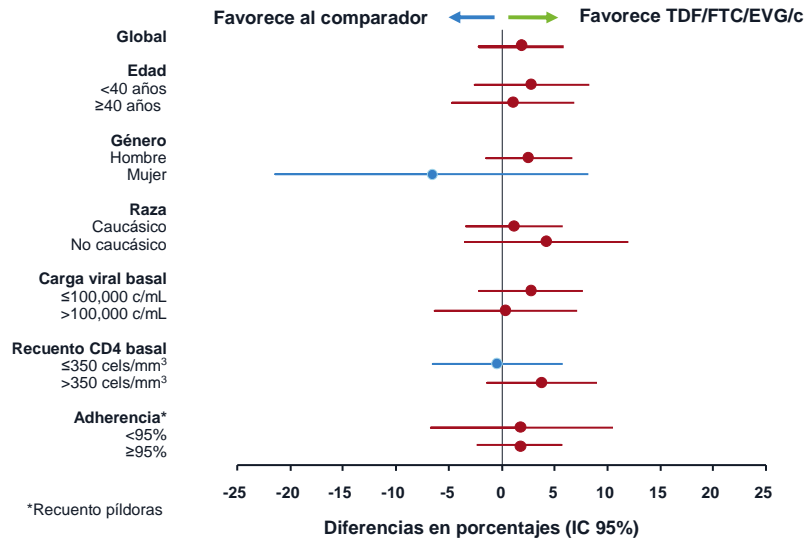
Eficacia y seguridad en los estudios 102 y 103 en semana 96 por subgrupos



- Subgrupo de CD4 < 50 (n=30).
- 11/19 EVGc con éxito virológico. 8 fueron fracasos (todos con CV > 100 K c/mL, 4 con adherencia subóptima).
- 5/6 EFV con éxito virológico; 1 fracaso (CV > 100 K c/mL, con adherencia subóptima).
- 5/5 ATV/r + TDF/FTC con éxito virológico.

Zolopa A. et al. 20th CROI. Atlanta, 3 – 6 Marzo 2013. #553

Eficacia y seguridad en los estudios 102 y 103 en semana 96 por subgrupos

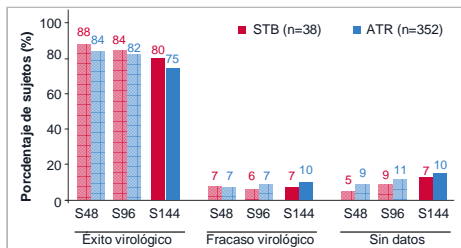


Zolopa A. et al. 20th CROI. Atlanta, 3 – 6 Marzo 2013. #553

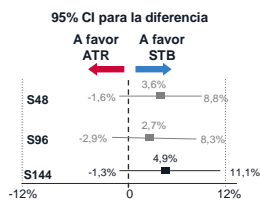
Eficacia duradera de E/C/F/T (STB) y diferente tolerabilidad comparado a Atripla a la semana 144



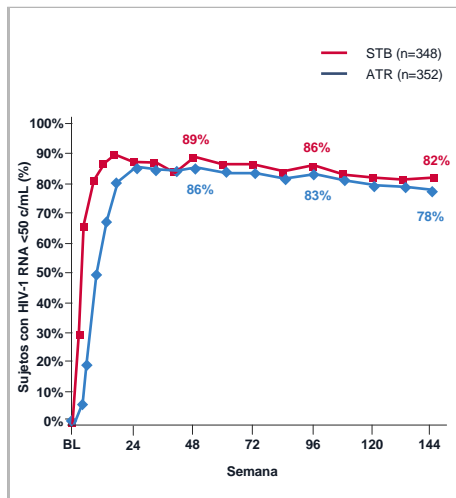
Eficacia virológica (Snapshot)



Éxito virológico (HIV-1 RNA <50 c/mL) definido por el algoritmo Snapshot de la FDA

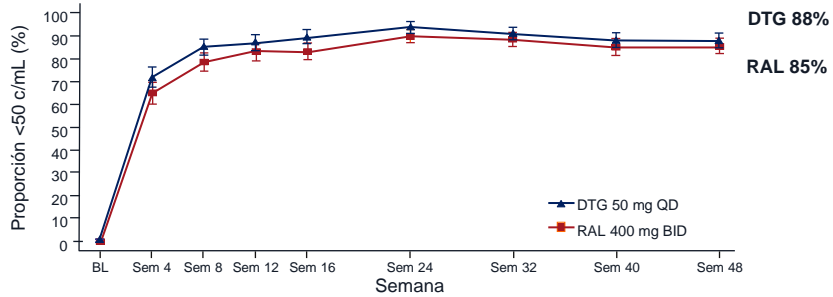


Eficacia virológica (ITT, M=F)



Wohl D et al. ICAAC. Denver, 10-13 Septiembre 2013. #H-672a

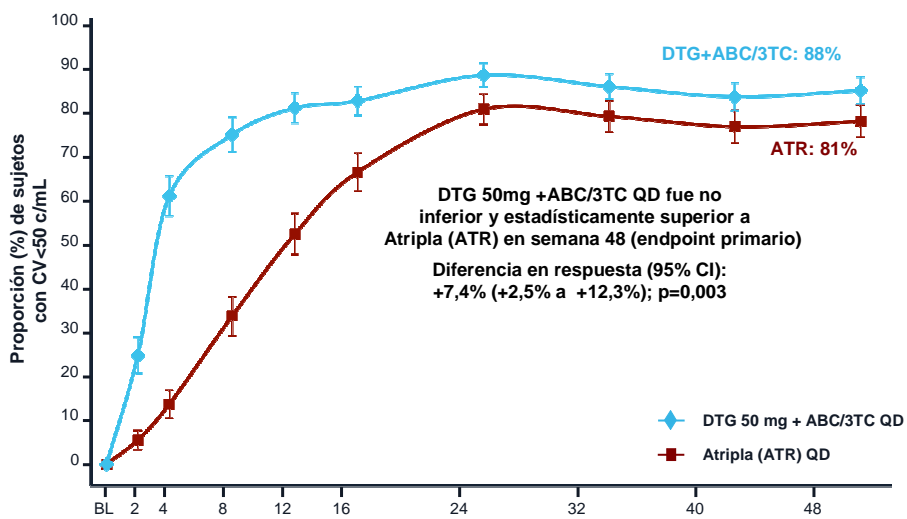
**Dolutegravir (estudio SPRING-2).
Análisis de eficacia a 48 semanas (<50 copias/mL)**



- DTG es no-inferior a RAL con un margen del 10%: Diferencia: 2,5%; IC95% (-2,2% a 7,1%).
- No-inferioridad demostrada con > 100.000 c/mL 7,5 (-3,1 a 18).
- No-inferioridad demostrada con TDF/FTC: 4,6 (-1,3 a 10,6) y con ABC/3TC -0,8 (-8,2 a 6,6).
- Similar recuperación de CD4 entre DTG y RAL (+230 CD4 a las 48 semanas).
- Fallo virológico a 48 semanas: DTG 20 (5%; 1 con CV>400); RAL: 28 (7%; 5 con CV>400).
- Resistencias: con DTG: 0 a integrasa, 0 a nucleósidos; RAL: 1 a integrasa, 4 a nucleósidos.
- Efectos adversos grado 2-4: 6% DTG vs 7% RAL. Abandonos por EA: 2% DTG, vs 2% RAL.
- Incremento de creatinina (grado 1/2): 2%/0,6% para DTG vs 2%/0% para RAL.

Raffi F, et al. IAS 2012. Washington DC. 19 - 27 Julio. #THLB04

Dolutegravir (DTG) + Abacavir/3TC QD es superior a Atripla en el estudio SINGLE (ING114467) a las 48 semanas

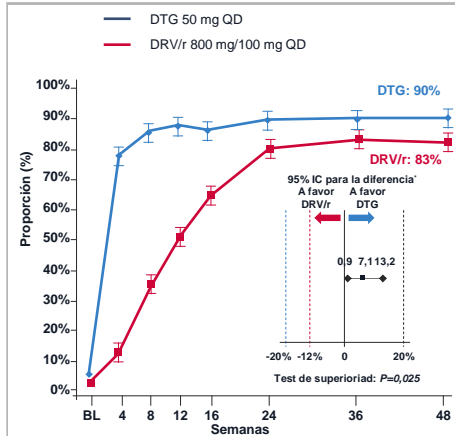


Wlamsley S, et al. ICAAC 2012. San Francisco. 9 - 12 Septiembre. Abstract H-556-b

Estudio FLAMINGO: DTG es superior a DRV/r en pacientes naïve a las 48 semanas

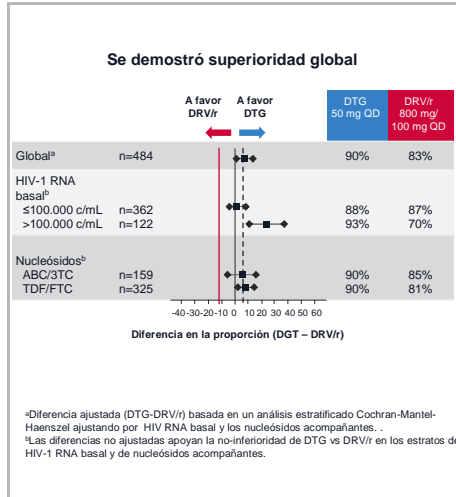


Proporción (IC 95%) de individuos con
RNA VIH-1 <50 c/mL en el tiempo-snapshot



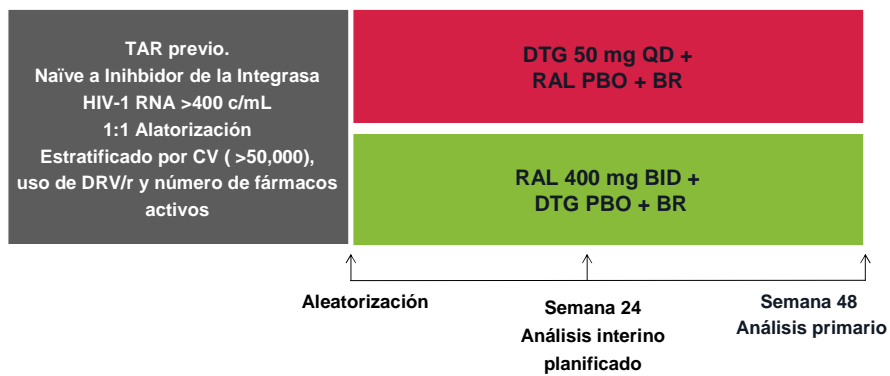
*Diferencia ajustada (DTG-DRV/r) basada en un análisis estratificado CMH ajustando por HIV RNA basal y los nucleósidos acompañantes.
Resultados confirmados en el análisis por protocolo: 91% DTG vs. 84% DRV/r, Δ (IC): 7,4 (1,4 - 13,3).

Snapshot por estrato de randomización
en la semana 48



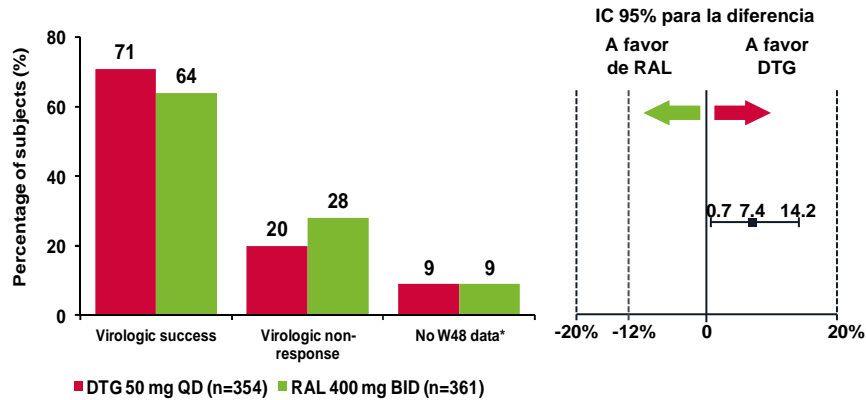
Feinberg J. et al. ICAAC. Denver, 10-13 Septiembre 2013. #1464a

SAILING (ING111762): diseño del estudio



- PBO, placebo; BR (background regimen): comprende al menos 1 y no más de 2 fármacos activos.

**Criterio de valoración primario:
HIV-1 RNA <50 c/mL en semana 48**



Cahn P, et al. 7th IAS, 2013. Kuala Lumpur; WELBB03

Dolutegravir: VIKING-3 (semana 24)

Actividad antiviral de Dolutegravir 50 mg BID en pacientes con infección VIH resistentes a inhibidores de la integrasa



Fase III, multicéntrico, abierto, de un único brazo, a 48 semanas en pacientes previamente tratados con resistencia a inhibidores de la integrasa (raltegravir y/o elvitegravir)

Respuesta a 24 semanas (%<50 copias/mL) por categoría de mutaciones basales y global susceptibilidad a la pauta optimizada (OBR)

Mutaciones basales a integrasa	OBR OSS=0 n/N (%)	OBR OSS=1 n/N (%)	OBR OSS≥2 n/N (%)	Total n/N (%)
No Q148	4/4 (100%)	35/40 (88%)	57/70 (81%)	96/114 (84%)
Q148+1	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	20/31 (65%)
Q148+≥2	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	4/16 (25%)

- Con DTG 50 mg BID se observa una caída de CV de 1.43 log₁₀ c/mL en el día 8 en pacientes con múltiples resistencias.
- 69% (126/183) a la semana 24 y 56% (64/114) a la semana 48 alcanzan <50 copias/mL con OBR.
- Las respuestas fueron asociadas con genotipo basal de integrasa pero no con score de susceptibilidad global al OBR.

Nichols G, et al. IAS 2013. Kuala Lumpur, TULBPE19

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
 - 2.
 - 3.
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
 - 2.
 3. **Nuevas Recomendaciones de Tratamiento**
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

DHHS: Combinaciones de TAR de Inicio Recomendadas



Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (October 30, 2013)

Introduction

In the February 12, 2013, version of the [Health and Human Services \(HHS\) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents](#), the Panel recommendations on initial combination regimens for the antiretroviral therapy (ART)-naive, HIV-infected patient include raltegravir (RAL) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) as the preferred integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-based regimen, and elvitegravir (EVG)/cobicistat (cobi)/TDF/FTC as an alternative regimen for patients with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 70 mL/min. Since the release of the Guidelines, a new INSTI, dolutegravir (DTG), was approved for use in ART-naive and ART-experienced patients. Additionally, long-term follow-up data (up to 144 weeks) from randomized clinical trials have demonstrated the durable safety and efficacy of EVG/cobi/TDF/FTC.

On the basis of these new findings, the Panel now recommends the following 4 INSTI-based regimens as preferred regimens for ART-naive patients (arranged in order of drug approval):

- Raltegravir 400 mg twice daily plus tenofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg once daily (AI)
- Elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/tenofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg once daily in patients with estimated CrCl ≥ 70 mL/min (AI)
- Dolutegravir 50 mg once daily plus abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg once daily in patients who are HLA B*5701 negative (AI)
- Dolutegravir 50 mg once daily plus tenofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg once daily (AI)

Gesida 2014: Combinaciones de TAR de Inicio Recomendadas



3 ^{er} Fármaco	Pauta	Ensayos clínicos aleatorizados
Preferentes		
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 202, GS-US-236-0102, GILEAD 34, SINGLE
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,4,5}	ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ^{3,4}	CASTLE, ACTG 202, ARTEN, GS-US-236-0103,
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,6,7}	ACTG 202
	TDF/FTC+DRV/r ³	ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	ABC/3TC+DTG ^{6*}	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG ^{3*}	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI ⁸	GS-US-236-0102, GS-US-236-0103
	TDF/FTC+RAL ³	STARTMRK, DMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL ⁶	SPRING-2

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
 - 2.
 3. Nuevas Recomendaciones de Tratamiento: Cambia el perfil de las combinaciones de inicio
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
 2. **Tratamiento como Prevención**
 3. Nuevas Recomendaciones de Tratamiento: Cambia el perfil de las combinaciones de inicio
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

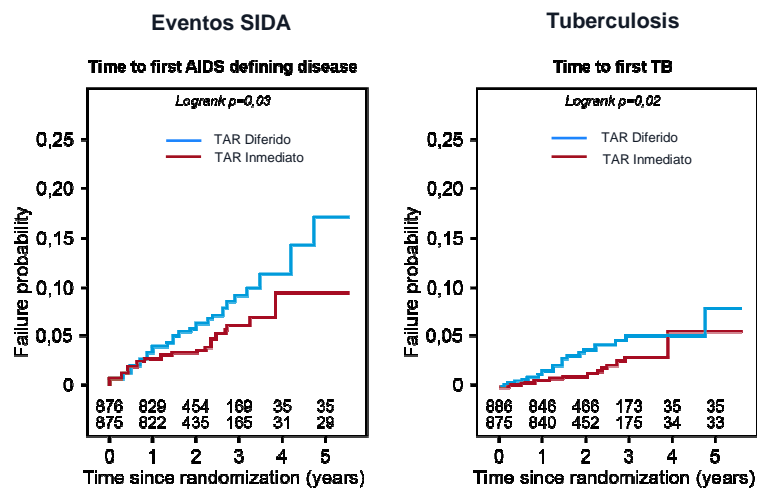
Efecto del inicio inmediato o diferido del TARV sobre los eventos clínicos en el ensayo clínico aleatorizado HPTN 052



- Adultos VIH+ (CD4+350-550/μL) de África, Asia, y Sudamérica aleatorizados a iniciar inmediatamente el TARV (n=886) o a diferirlo hasta que los CD4 fuesen <250/μL o SIDA (n=875).
- Evento clínico primario:
 - Muerte.
 - Estadio 4 de la OMS.
 - Tuberculosis.
 - Infección bacteriana grave.
 - Eventos No-SIDA graves predefinidos.
 - Enfermedad cardiovascular/vascular grave, hepatopatía grave, insuficiencia renal terminal, tumores no-SIDA, diabetes mellitus.
- Mediana de seguimiento: 2,1 años (1,6 – 2,9).
- 213 sujetos (24%) de la rama de tratamiento diferido iniciaron TARV.

Grinsztejn B, et al. IAS 2012. Washington DC. 19 - 27 Julio. #THLBB05

Efecto del inicio inmediato o diferido del TARV sobre los eventos clínicos en el ensayo clínico aleatorizado HPTN 052

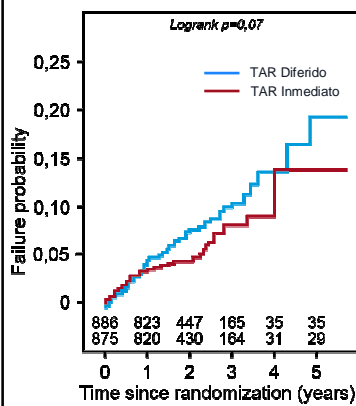


Grinsztejn B, et al. IAS 2012. Washington DC. 19 - 27 Julio. #THLBB05

Efecto del inicio inmediato o diferido del TARV sobre los eventos clínicos en el ensayo clínico aleatorizado HPTN 052



Eventos Primarios



Número de sujetos que presentan 1 o más eventos

	Diferido	Inmediato
Cualquier evento primario	77 (9%)	57 (6%)
Evento SIDA	61	40
Muertes	15	11
Asociadas al evento	4	1
Muertes por otras causas	11	10
Eventos No-SIDA	9	12
Diabetes mellitus	5	4
Tumores No-SIDA	3	3
Cardiovascular/Vascular	1	3
Hepatopatía grave	0	2
Insuficiencia renal terminal	0	0

Grinsztejn B, et al. IAS 2012. Washington DC. 19 - 27 Julio. #THLB05

Efecto del inicio inmediato o diferido del TARV sobre los eventos clínicos en el ensayo clínico aleatorizado HPTN 052



- Este es el primer ensayo clínico aleatorizado que examina los beneficios de iniciar TARV con CD4 entre 350 – 550 comparado con <250.
- Hubo una tendencia hacia un menor tiempo hasta un evento clínico primario (Definitorio o no de SIDA) con el tratamiento diferido respecto al tratamiento inmediato (HR=1,4; $p=0,07$).
 - El tratamiento diferido se asoció con un tiempo significativamente más corto a eventos SIDA y TB.
 - Los Eventos No-SIDA fueron escasos, con frecuencia similar en ambas ramas.
- **Conclusiones:**
 - El inicio precoz del TARV retrasa significativamente el tiempo a eventos definitorios de SIDA y TB, y disminuye significativamente la incidencia de eventos clínicos.
 - Los autores concluyen que los beneficios combinados del TARV como tratamiento y prevención apoyan el inicio precoz de tratamiento.

Grinsztejn B, et al. IAS 2012. Washington DC. 19 - 27 Julio. #THLB05

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



- 1.
 2. Tratamiento como Prevención: También beneficio clínico
 3. Nuevas Recomendaciones de Tratamiento: Cambia el perfil de las combinaciones de inicio
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



1. **Nuevas Recomendaciones de la OMS**
 2. Tratamiento como Prevención: También beneficio clínico
 3. Nuevas Recomendaciones de Tratamiento: Cambia el perfil de las combinaciones de inicio
 4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
 5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
 6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR
-

When to start in adults: what is new in the 2013 Guidelines

Considering both the individual and the Public Health benefit....

- Threshold moved to ≤ 500 CD4 **NEW**
- Priority for reaching all HIV+ symptomatic persons and those with $CD4 \leq 350$
- More CD4-independent situations for ART initiation (in addition to HIV/TB coinfection and HBV advanced liver disease):
 - HIV serodiscordant couples, **NEW**
 - Pregnancy **NEW**
 - Children less than 5 years of age **NEW**



GL are a "tool" for countries to produce their own guidelines: they will adapt the new threshold(s) with operational / programmatic local context

www.ias2013.org

Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June - 3 July 2013

2013 WHO ART Guidelines in Adults: summary

Topic	2002	2003	2006	2010	2013
When to start	CD4 ≤ 200	CD4 ≤ 200	CD4 ≤ 200 - Consider 350 - CD4 ≤ 350 for TB	CD4 ≤ 350 - Irrespective CD4 for TB and HBV	CD4 ≤ 500 - Irrespective CD4 for TB, HBV, PW and SDC - CD4 ≤ 350 as priority
Earlier initiation →					
1st Line	8 options - AZT preferred	4 options - AZT preferred	8 options - AZT or TDF preferred - d4T dose reduction	6 options & FDCs - AZT or TDF preferred - d4T phase out	2 options & FDCs - TDF and EFV preferred across all populations
Simpler treatment →					
2nd Line	Boosted and non-boosted PIs	Boosted PIs - IDV/r LPV/r, SQV/r	Boosted PI - ATV/r, DRV/r, FPV/r LPV/r, SQV/r	Boosted PI - Heat stable FDC: ATV/r, LPV/r	Boosted PIs - Heat stable FDC: ATV/r, LPV/r
Less toxic, more robust regimens →					
3rd Line	None	None	None	DRV/r, RAL, ETV	DRV/r, RAL, ETV
Viral Load Testing	No	No (Desirable)	Yes (Tertiary centers)	Yes (Phase in approach)	Yes (preferred for monitoring, use of PoC, DBS)
Better monitoring →					

An important step towards the global alignment of the HIV standard of care



World Health Organization

Tratamiento Antirretroviral: Los últimos 18 meses



1. Nuevas Recomendaciones de la OMS: Casi como todas
2. Tratamiento como Prevención: También beneficio clínico
3. Nuevas Recomendaciones de Tratamiento: Cambia el perfil de las combinaciones de inicio
4. Inhibidores de la Integrasa: la Gran Familia
5. Inhibidores de la Proteasa: Tratamiento doble con 3TC
6. No Análogos de Nucleósido: Rilpivirina y un nuevo STR

...Y una última nota

Mortalidad tras inicio de TAR en 3 continentes



- En la primera época de desarrollo de TAR en África, la mortalidad era muy superior que en las cohortes europeas.
- Comparan 5 cohortes de Sudáfrica, 9 europeas (incluyendo CoRIS y PISCIS) y 7 norteamericanas, y estiman la mortalidad hasta los 4 años de inicio del TAR.

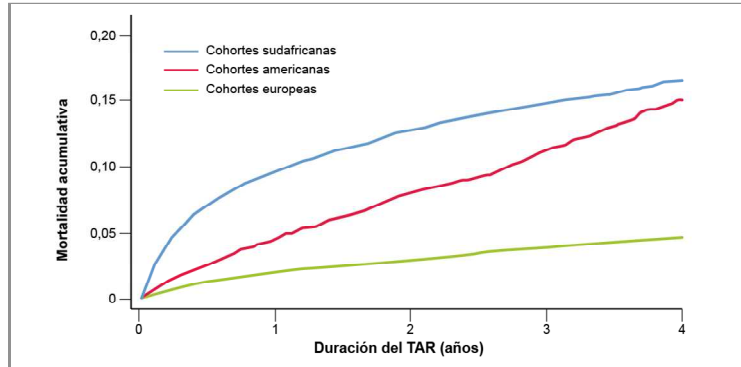
Características de las cohortes

	Norte América	Europa	Sudáfrica
Total	7.160	29.727	30.467
Mujeres	12%	34%	66%
Edad (mediana)	43	38	35
Año:			
2001-2003	50,4%	42,6%	2,4%
2004-2006	37,3%	40,5%	49,6%
2007-...	12,3%	16,9%	48,1%
CV (log, mediana)	5,0	4,8	4,6
CD4 (mediana)	172	213	102
Estadio avanzado	28%	22%	80%
Transmisión heterosexual	9,4%	50,6%	≈100%
Coinfección por VHC	23%	11%	≈1%

Mortalidad tras inicio de TAR en 3 continentes



Mortalidad acumulativa de pacientes tras inicio de TAR



Estimación acumulativa

Sudáfrica	9,7%	12,7%	14,8%	16,6%
Norte América	4,6%	8,0%	11,2%	15,3%
Europa	2,0%	3,0%	3,9%	4,7%