



Controversias en VIH

M^a José López Álvarez

*Unidad de E.Infecciosas
Hospital Lucus Augusti*



Caso clínico

- Varón de 22 años. Asintomático
- Acude irregularmente a las consultas de seguimiento
- No comorbilidades salvo hiperlipemia.
- CD4: 520/mm³ . CV de VIH : 4.500 cop /ml . Valores estables durante el primer año de seguimiento

Guías DHHS : Cuando empezar

Situación clínica y/o recuento CD4+	Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">▪ Historia de enfermedad definitoria de SIDA▪ CD4+ \leq 350 cel /mm³▪ Mujer embarazada▪ Nefropatía VIH▪ Coinfección VHB con indicación de tto VHB	Debe iniciarse TAR
Recuento CD4+ 350-500 cel /mm ³	Se recomienda TAR
Recuento CD4+ $>$ 500 cells/mm ³	División del panel - 50% : comenzar TAR - 50% : TAR opcional

Guías IAS-USA : Cuando empezar

Situación clínica y/o recuento CD4+	Recomendaciones
<p> Infección VIH sintomática Mujer embarazada Coinfección VHB o VHC Nefropatía asociada a VIH HIV RNA > 100.000 copias /ml Rapido descenso de CD4 (100 / año) <u>Enfermedad cardiovascular</u> <u>Parejas serodiscordantes</u> </p>	<p>Se recomienda TAR independientemente del nivel de CD4+</p>
<p>CD4+ entre 350-500 cel /mm³</p>	<p>Se recomienda TAR</p>
<p>CD4+ > 500 cel /mm³</p>	<p>Considerar TAR, a menos que el paciente sea un controlador de élite o tenga un nivel de CD4 estable y bajo nivel de viremia en ausencia de TAR</p>

Guías EACS : Pacientes con > 500 CD4

Situación clínica	Recomendaciones
<p> Infección sintomática Mujer embarazada Nefropatía VIH Coinfección VHB que requiere tratamiento VHB Deterioro neurocognitivo Linfoma Hodgkin Cánceres asociados – VPH </p>	<p>Recomendar TAR</p>
<p> <u>Primoinfección VIH</u> Neoplasias no SIDA que requieren <u>quimio/radioterapia</u> Enfermedad cardiovascular <u>Coinfección VHC que no reciban tto-VHC</u> </p>	<p>Considerar TAR</p>
<p>Paciente asintomático</p>	<p>Diferir TAR</p>

Guías GESIDA: cuando empezar

Condición clínica, y/o CD4+	Recomendaciones
Infección sintomática Linfocitos CD4 < 350 células/ μ L	Empezar TAR
Linfocitos CD4 entre 350 y 500 células/ μ L	Se recomienda el TAR, aunque se puede diferir en determinadas situaciones: <ul style="list-style-type: none">- presencia de recuento de CD4 estable- CVP baja- poca predisposición del paciente
Linfocitos CD4 >500 células/ μ L	Considerarlo en pacientes con comorbilidades (1)

(1) cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >100.000 copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH

¿Cuándo empezar el TAR?

The **NEW ENGLAND** **JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 30, 2009

VOL. 360 NO. 18

Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival

Mari M. Kitahata, M.D., M.P.H., Stephen J. Gange, Ph.D., Alison G. Abraham, Ph.D., Barry Merriman, M.A., Michael S. Saag, M.D., Amy C. Justice, M.D., Ph.D., Robert S. Hogg, Ph.D., Steven G. Deeks, M.D., Joseph J. Eron, M.D., John T. Brooks, M.D., Sean B. Rourke, Ph.D., M. John Gill, M.B., Ch.B., Ronald J. Bosch, Ph.D., Jeffrey N. Martin, M.D., M.P.H., Marina B. Klein, M.D., Lisa P. Jacobson, Sc.D., Benigno Rodriguez, M.D., Timothy R. Sterling, M.D., Gregory D. Kirk, M.D., Ph.D., Sonia Napravnik, Ph.D., Anita R. Rachlis, M.D., Liviana M. Calzavara, Ph.D., Michael A. Horberg, M.D., Michael J. Silverberg, Ph.D., Kelly A. Gebo, M.D., M.P.H., James J. Goedert, M.D., Constance A. Benson, M.D., Ann C. Collier, M.D., Stephen E. Van Rumpae, Ph.D., Heidi M. Crane, M.D., M.P.H., Rosemary G. McKaig, Ph.D., Bryan Lau, Ph.D., Aimee M. Freeman, M.A., and Richard D. Moore, M.D., for the NA-ACCORD Investigators*

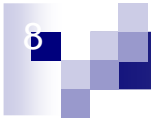
Kitahata MM, et al. N Engl J Med 2009;360:1815-26.



Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies

*When To Start Consortium**

Lancet 2009; 373: 1352–63



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 30, 2009

VOL. 360 NO. 18

Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival

- NA-ACCORD incluye 22 cohortes (17.517 pacientes)
- ✓ - Criterios de inclusión: Pacientes con infección VIH sin tratamiento previo (1996-2006)
- ✓ - Estratificados segun sus CD4 basales:
 - 351-500 cel /mm³:8362 patients
 - > 500 cel /mm³: 9155 patients
- Se comparan los resultados entre los pacientes que comienzan TAR dentro de un rango determinado (**grupo terapia-precoz**) con los que lo difiere hasta despues de que sus CD4+ caen por debajo de dicho rango (**grupo terapia-diferida**)
- Variable-resultado primario: muerte por cualquier causa

Kitahata MM, et al. N Engl J Med 2009;360:1815-26.



Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival

Table 3. Risk of Death Associated with Deferral of Antiretroviral Therapy, According to CD4+ Count at Baseline, with Adjustment for HIV RNA Level, Age, and Sex.*

Variable	N=8362 351-to-500 CD4+ Count		N=9155 More-Than-500 CD4+ Count	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Without inclusion of HIV RNA data				
Deferral of antiretroviral therapy	1.69 (1.26–2.26)	<0.001	1.94 (1.37–2.79)	<0.001
Female sex	1.21 (0.89–1.64)	0.24	1.85 (1.33–2.59)	<0.001
Older age (per 10-yr increment)	1.68 (1.48–1.91)	<0.001	1.83 (1.62–2.06)	<0.001
Baseline CD4+ count (per 100 cells/mm ³)	1.13 (0.72–1.78)	0.59	0.93 (0.87–0.99)	0.03
With inclusion of HIV RNA data				
Deferral of antiretroviral therapy	1.63 (1.21–2.19)	0.002	1.85 (1.20–2.86)	0.006
Female sex	1.47 (1.02–2.12)	0.04	1.35 (0.85–2.15)	0.20
Older age (per 10-year increment)	1.89 (1.69–2.11)	<0.001	1.81 (1.58–2.07)	<0.001
Baseline CD4+ count (per 100 cells/mm ³)	0.74 (0.55–1.00)	0.06	0.97 (0.89–1.05)	0.45
Baseline HIV RNA level (per log ₁₀ copies/ml)	1.11 (0.96–1.28)	0.15	1.13 (0.96–1.33)	0.14

* The CD4+ count was measured in cells per cubic millimeter. Results were calculated with the use of Cox regression analyses with inverse probability-of-censoring weights. HIV denotes human immunodeficiency virus.



“Debilidades” del NA-ACCORD

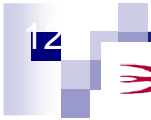
- Solo se conoce la causa de muerte en un 16% de pacientes fallecidos
- Sesgo de indicación : los pacientes con enfermedades psiquiátricas, alcoholismo ,status ilegal o problemas socioeconómicos es menos probable que reciban tratamiento. Mayor mortalidad en este grupo
- Supresión virológica entre pacientes con CD4 > 500 : 81% en el grupo “terapia precoz” vs 71% en el grupo “terapia diferida” →
Diferentes niveles de adherencia



Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies

When To Start Consortium*

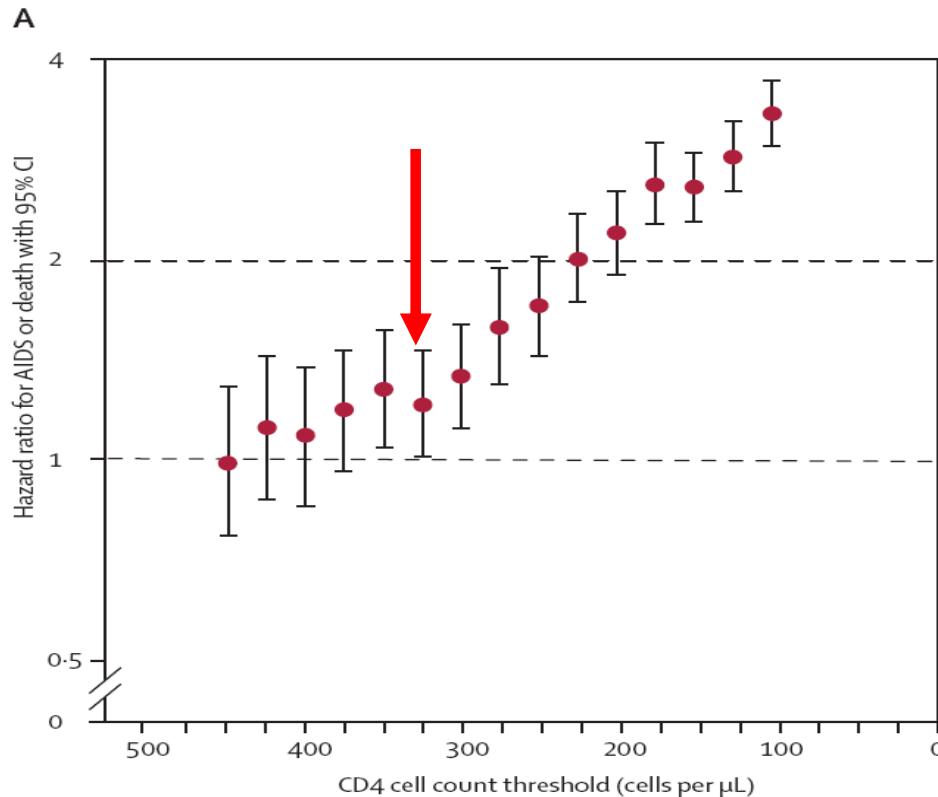
- ✓ - Analisis of 18 cohortes de Europa and USA (ART Cohort Collaboration) N = 45,000
- ✓ - Criterios de inclusion :
 - TAR-naive que comenzaron TAR (no-SIDA, con CD4 < 550 c/μL) despues del 1 de Enero de 1998.
 - Los datos de los pacientes seguidos en 7 cohortes de la era pre-HAART (1989–95) se usaron para estimar la distribución de “*tiempo de espera*” y *eventos de SIDA y muerte* en ausencia de tratamiento
- ✓ - Comparan el inicio inmediato con el inicio diferido de TAR en rangos adyacentes de CD4 de 100 cel /mm³



Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies

*When To Start Consortium**

- Analysis of 18 cohorts from Europe and US (ART Cohort Collaboration) N = 45,000



Comparison	HR* (95% CI)
1-100 vs 101-200	3.35 (2.99-3.75)
101-200 vs 201-300	2.21 (1.91-2.56)
201-300 vs 301-400	1.34 (1.12-1.61)
251-350 vs 351-450	1.28 (1.04-1.57)
351-450 vs 451-550	0.99 (0.76-1.29)

En los niveles mas altos de CD4, no hubo evidencia de que diferir el inicio de tratamiento se asociase con niveles mas altos de SIDA y muerte

Sucesivo incremento en niveles de SIDA o muerte según el TAR es diferido hasta niveles mas bajos de CD4



Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START)

- Estudio de distribución aleatoria (1:1) en pacientes naive con CD4 > 500
- Objetivo : Determinar si iniciar TAR en pacientes con CD4 > 500 es superior en términos de morbilidad y mortalidad que diferir el tratamiento hasta CD4 < 350
- Marzo 2009- Marzo 2015



Problemas del TAR precoz (>500 CD4+)

- No evidencia de beneficio demostrado : datos contradictorios entre estudios NA-ACCORD y ART-CC
- Riesgo de desarrollo de resistencias → “ Acudir irregularmente a las consultas de seguimiento”: factor predictivo de baja adherencia
- Coste /beneficio no evaluado en tratamientos con CD4+ entre 350-500 vs > 500



Problemas del TAR precoz : riesgos de toxicidad

- Toxicidad a largo plazo (pocos datos con nuevos fármacos)
- Estudio D:A:D : mayor incidencia de enf. cardiovascular asociada con exposición acumulada a algunos fármacos
- Estudio SMART: la exposición continua al TAR se asoció con mayor pérdida de densidad ósea



No empezaría TAR en este paciente por:

- No beneficio demostrado
- Riesgo de mala adherencia
- CD4 estables con bajo nivel de viremia
- No comorbilidades que aconsejen inicio precoz del TAR