

Actualización en el tratamiento antirretroviral ¿Cómo alcanzar la excelencia?

Edward Cachay MD, MAS

Profesor de Medicina

Division Enfermedades Infecciosas y Salud Pública Global

Universidad de California, San Diego

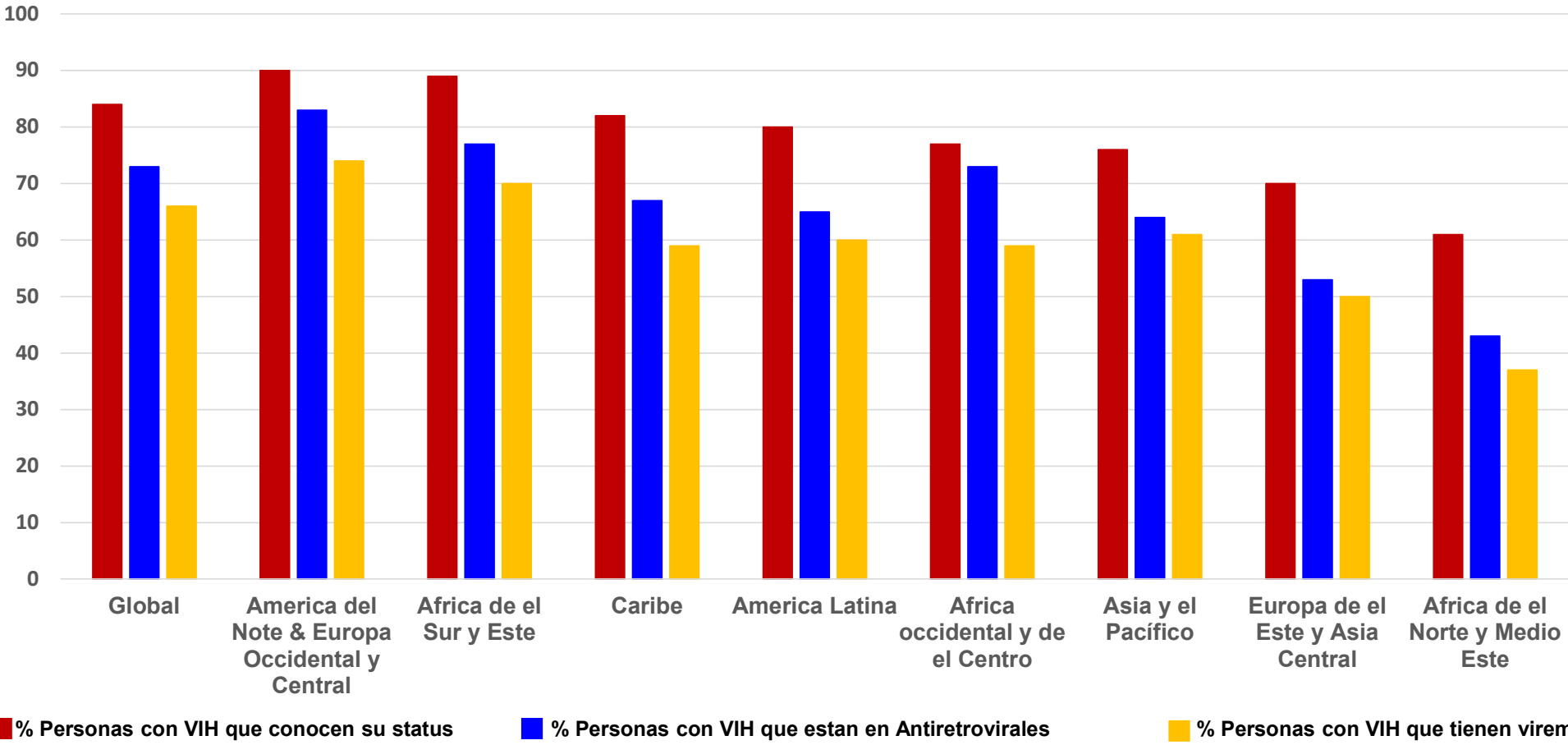
Vigo, 28 Enero 2022

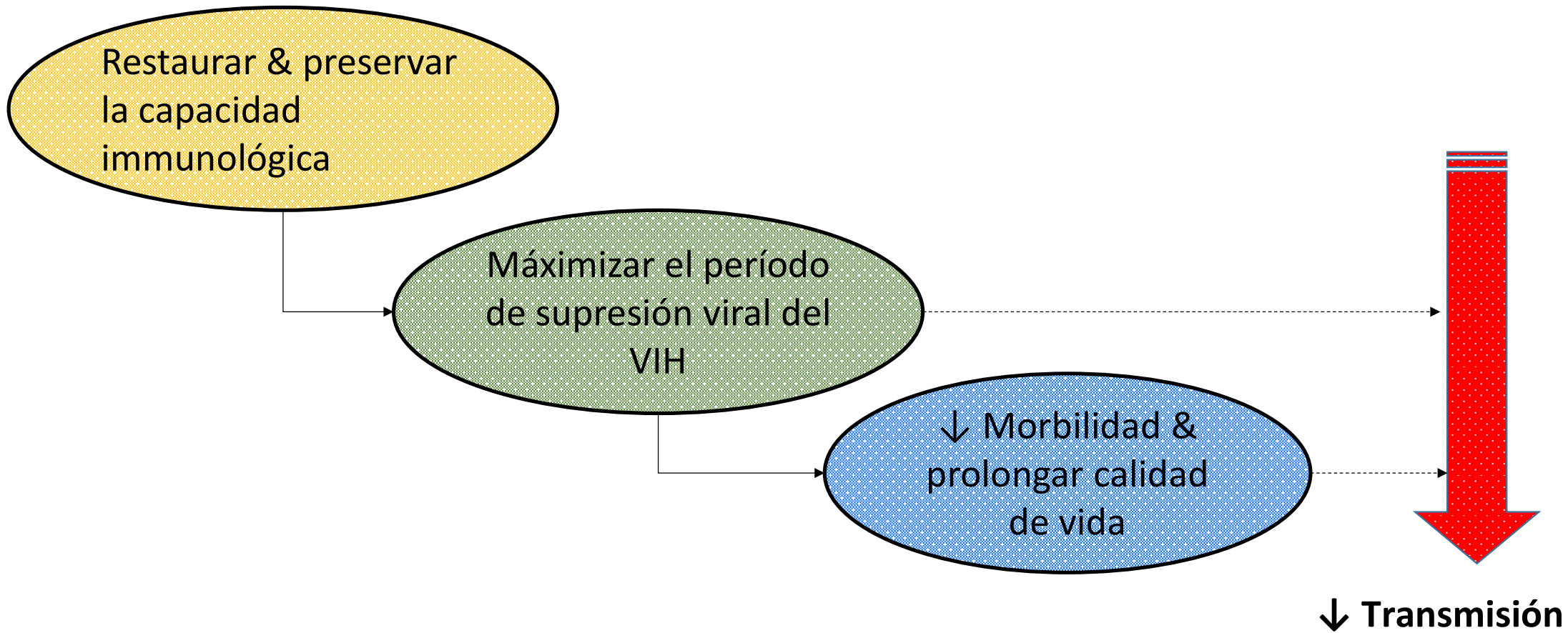
Agenda:

1. Supresión viral sostenida: No solo 'con qué', sino 'cómo'
2. Envejecimiento e implicaciones para la terapia antiretroviral
3. Simplificación antiretroviral: 'menos no siempre es mejor'
4. Terapias inyectables: Saber no es suficiente, si no actuamos

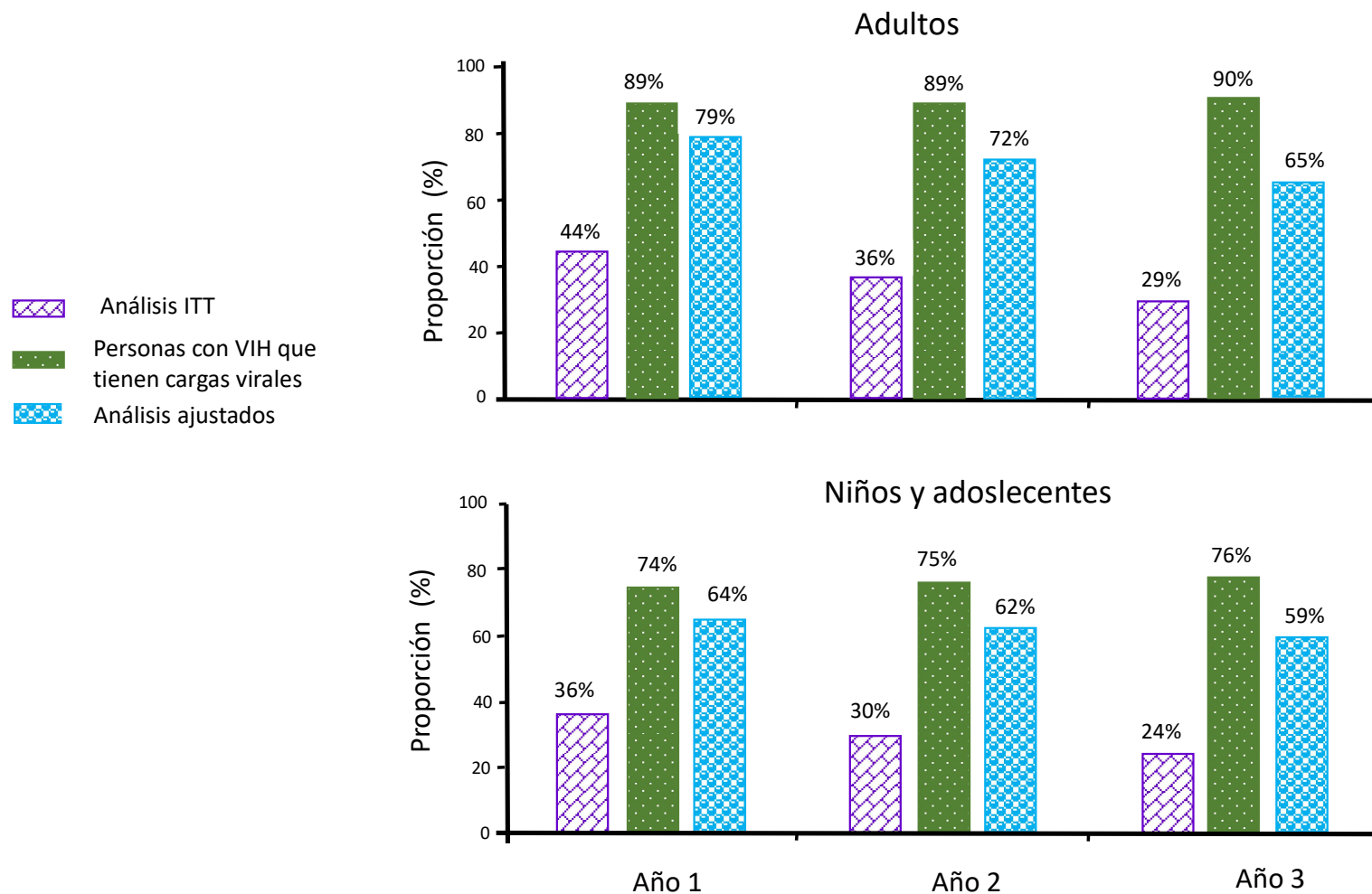
1. Supresión viral sostenida: No solo 'con qué', sino 'cómo'

Progresos en la eliminación de VIH a fines del 2020



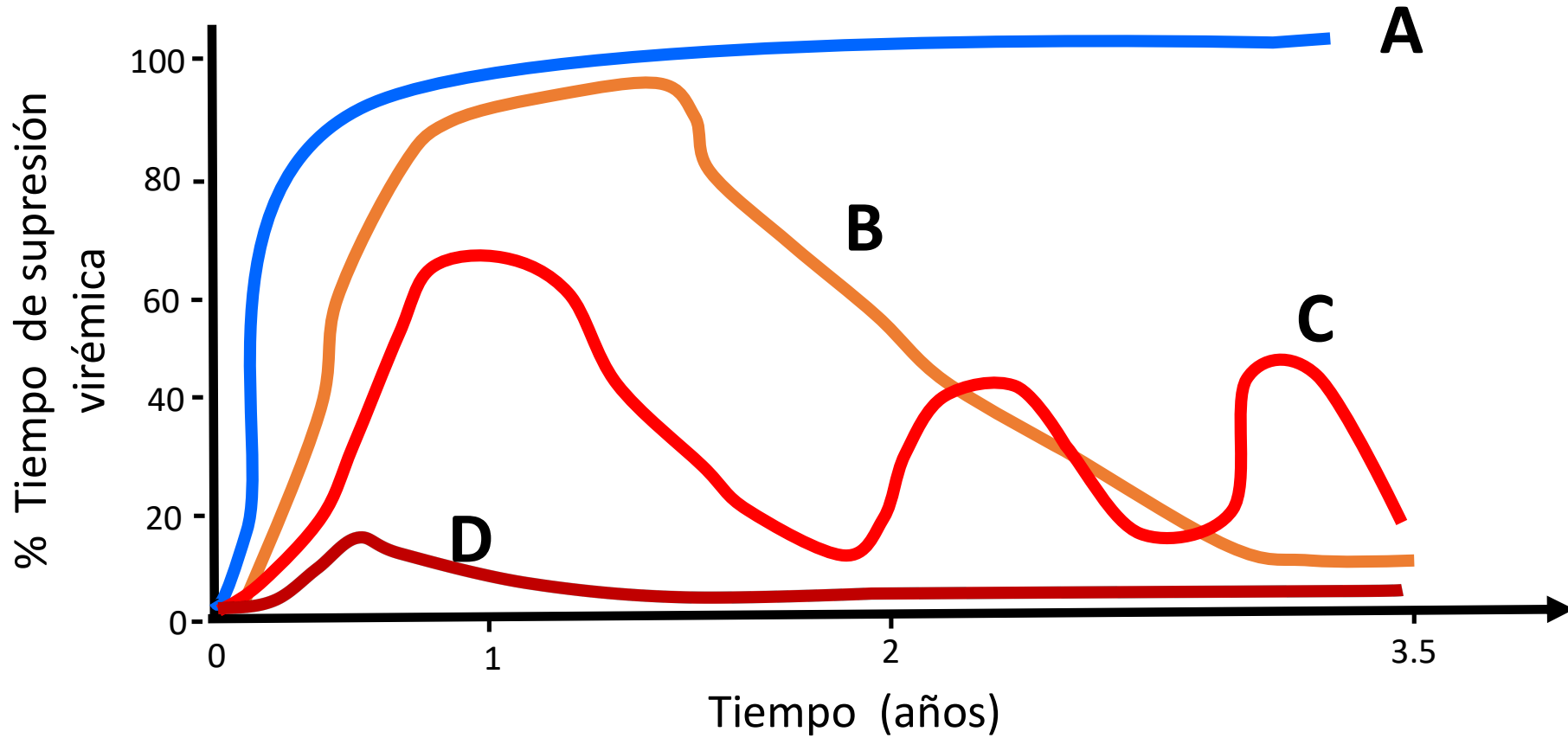


Nuestro reto es mantener la suppression viral sostenida!



Han WM et al. The Lancet HIV Diciembre 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00265-4)

Destellos que emergen de la bioinformática y aprendizaje automático



Enero 2022. Adaptado y cortesía de Yue Pan PhD. University of Miami – In progress

Estudio PopART: “Las formas cuentan”

“Aleatorio en clúster-randomizado, no-inferior, embebido en HPTN 071”

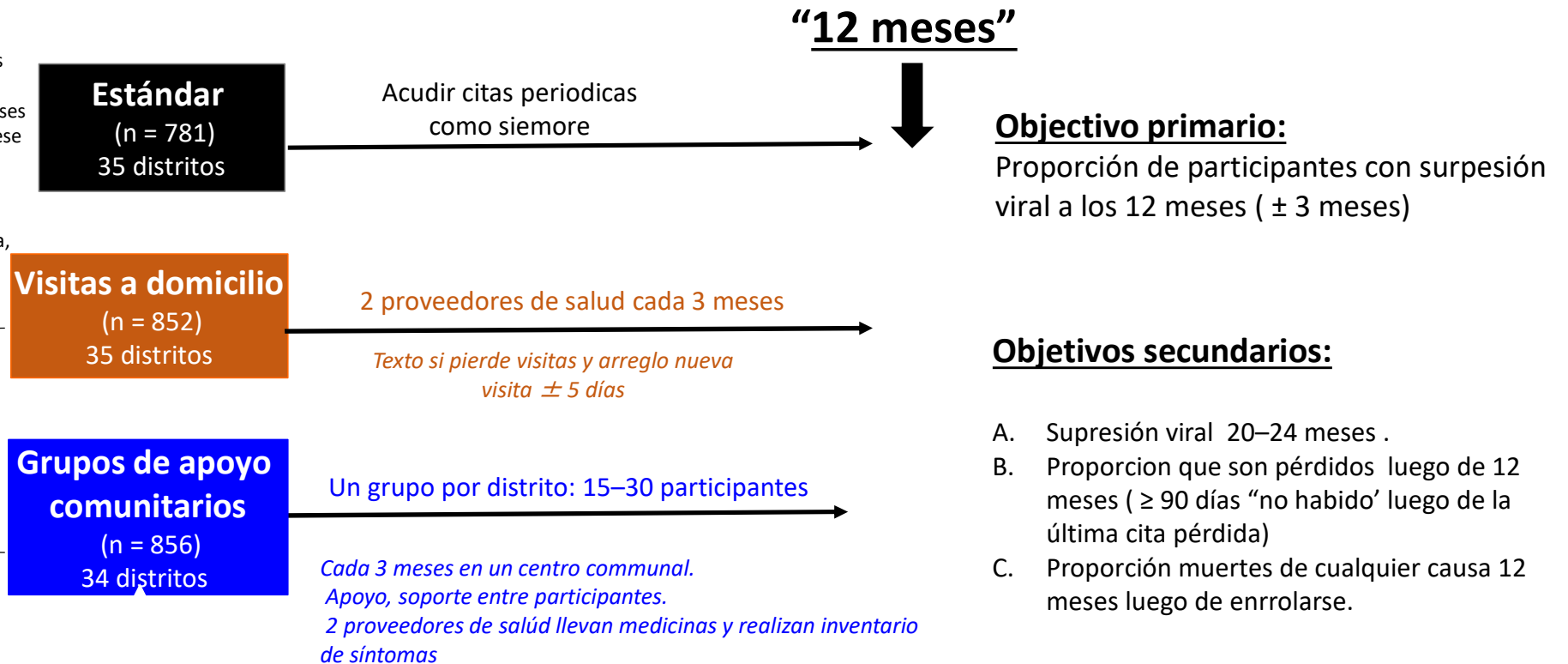
Criterios de inclusión:

18+ años, HIV+ atendiendo dos centros hospitalarios, con VIH estable. TARGA 1a línea \geq 6 meses y ARN \leq 1000 copias/mL 12 mese precedentes.

Criterio aleatorio:

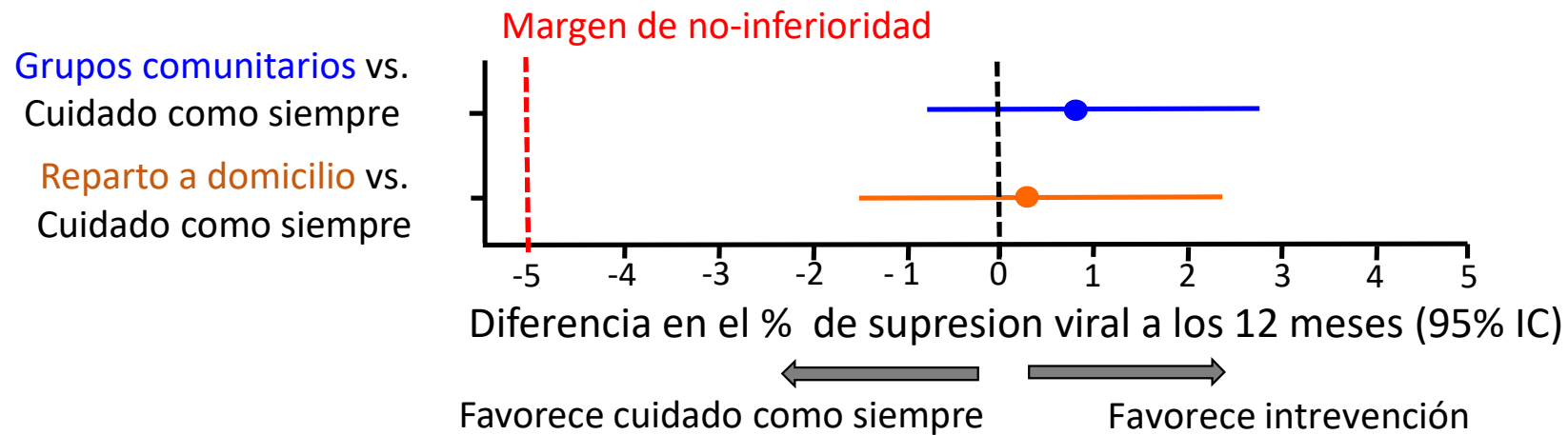
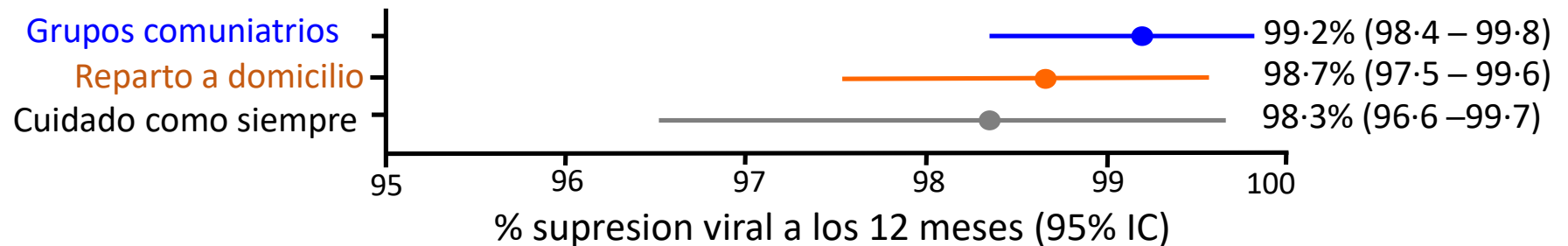
Geografía, distancia a la clínica, densidad poblacional

“Acudir al laboratorio al menos 1 vez al año y evaluación clínica”



Limbada M et al. Lancet HIV. 2022 Enero 9(1):e13-e23

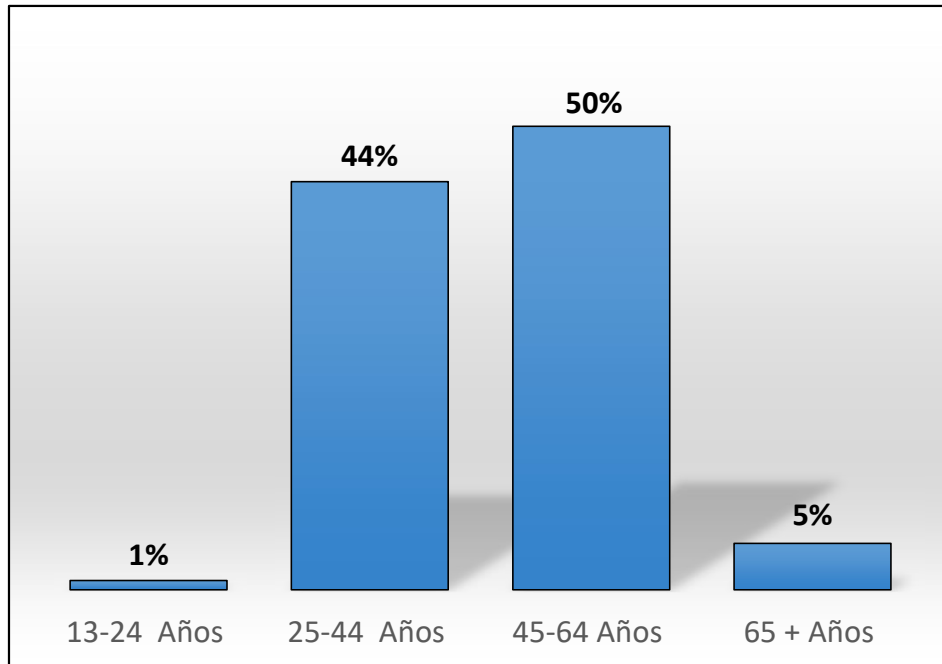
Usos de métodos alternativos mantuvo supresión virológica y minimizó proporción de personas pérdidas al tratamiento



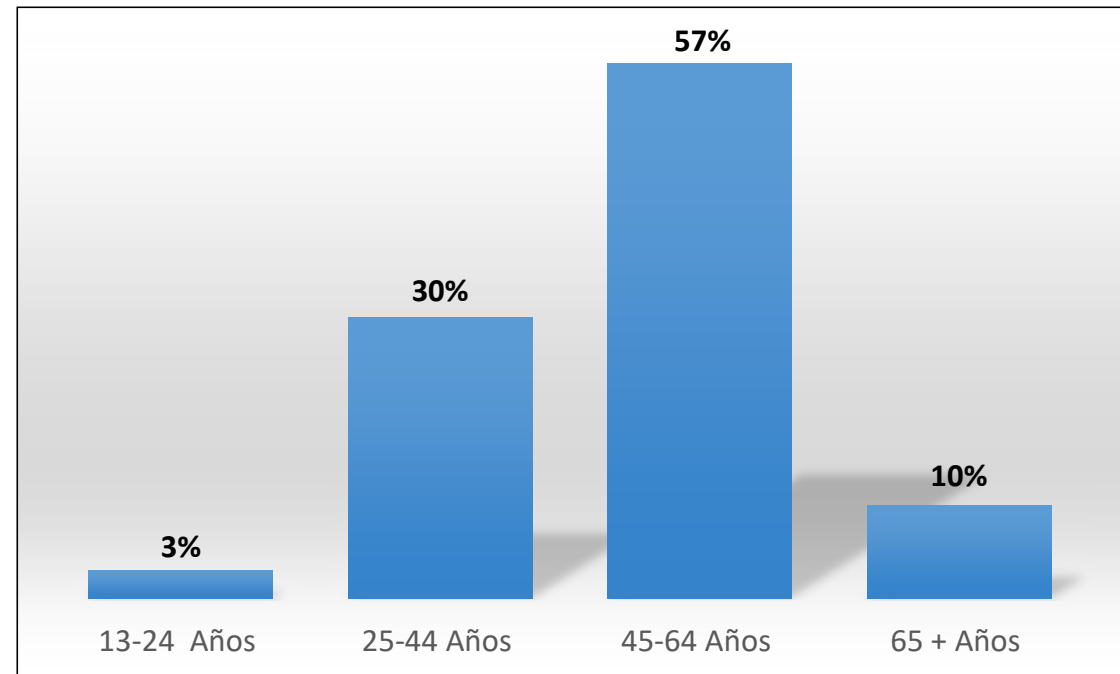
2. Envejecimiento e implicaciones en la terapia antiretroviral

Fluctuación en la distribución de edad en personas con VIH

Enero 2013

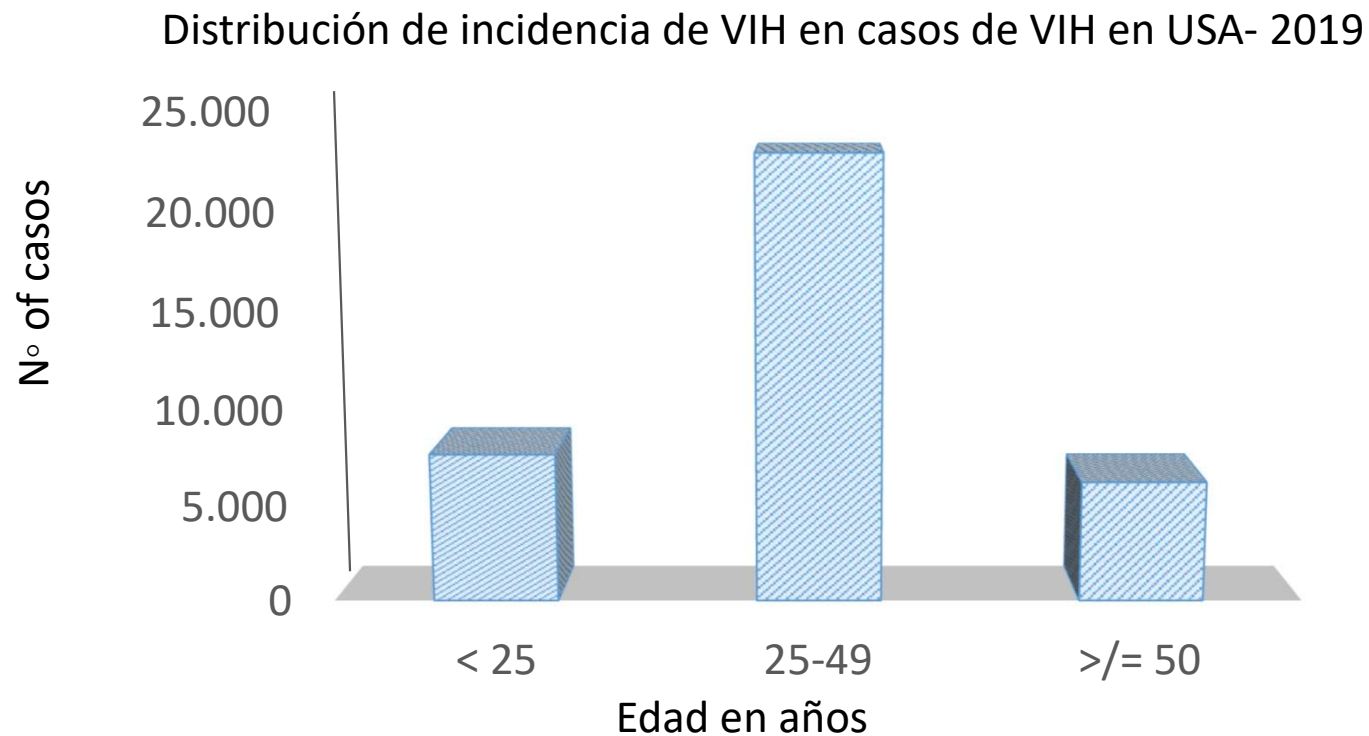


Diciembre 2021



* Datos reflejan estimados globales UCSD Owen clinic

¿Porqué importa la edad al diagnóstico?



Adaptado de <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/index.html>

Meta-Análisis: Adherencia con regímenes de tabletas únicas (RTU) y múltiples (RTM)

Indices de adherencia

RTU vs. RTM (n=5 estudios)

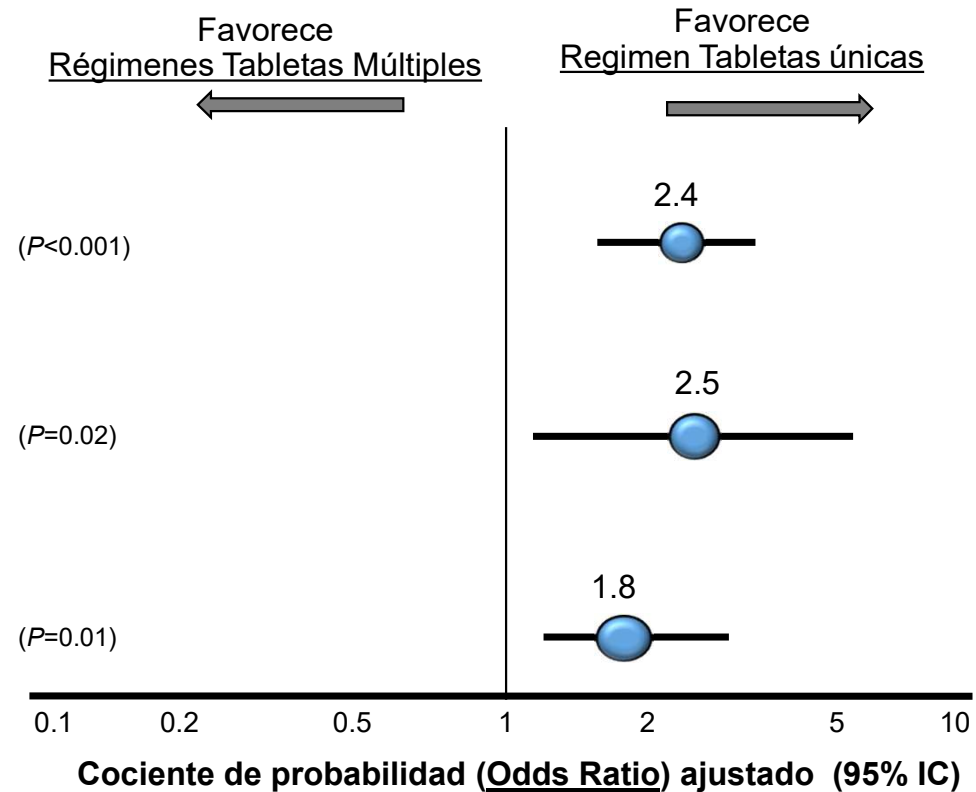
	RTU	RTM
Eventos/pacientes	204/260	642/954

RTU vs. RTM bid (n=3 estudios)

	RTU	RTM
Eventos/pacientes	153/182	264/395

RTU vs. RTM (qd) (n=3 estudios)

	RTU	RTM
Eventos/pacientes	153/182	323/434



Eventos de Adherencia: Nº de pacientes que alcanzaban umbral definido para cada estudio.
Resultados similares obtenidos usando métodos de adherencia basados en conteo de pastillas (P<0.001).

Clay PG, et al. *Medicine*. 2015;94:e1677.

2021 Guías para el tratamiento de VIH en Europa y USA

EACS Guías de VIH. V 8.0. Octubre 2021

Recomendados Primera -Línea
INSTI + 2 NRTIs
▪ BIC/TAF/FTC
▪ DTG/ABC/3TC [†]
▪ DTG + (TAF or TDF) or (FTC or 3TC)
▪ RAL + (TDF/FTC) or (TAF/FTC)
INSTI + 1 NRTI
▪ DTG/3TC or DTG + FTC*
NNRTI + 2 NRTIs
▪ DOR+ (TDF/FTC) or (TAF/FTC)

[†] Sí HLA-B*5701 negativo

*Excepto cuando VIH RNA >500,000 copias/mL, coinfección HBV, or Genotipo pendiente y no se sabe resistencia para INTI o estado de Hepatitis B

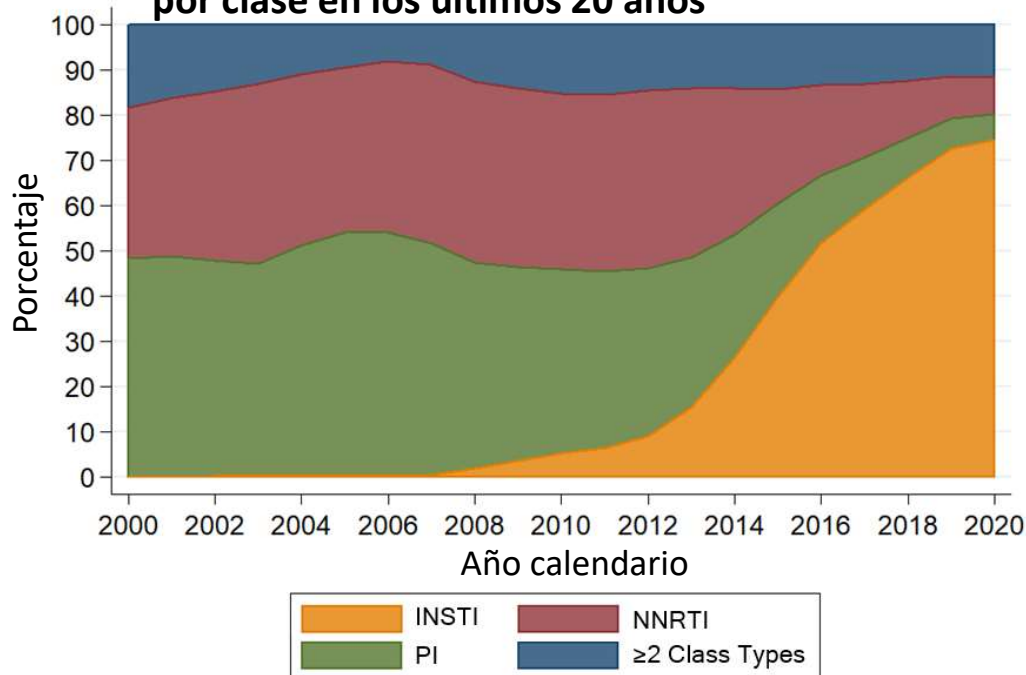
DHHS Guías de VIH. Enero 2022

Recomendados Primera -línea
INSTI + 2 NRTIs
▪ BIC/TAF/FTC
▪ DTG /ABC/3TC [†]
▪ DTG + (TAF or TDF) + (FTC or 3TC)
INSTI + 1 NRTI
▪ DTG/3TC *

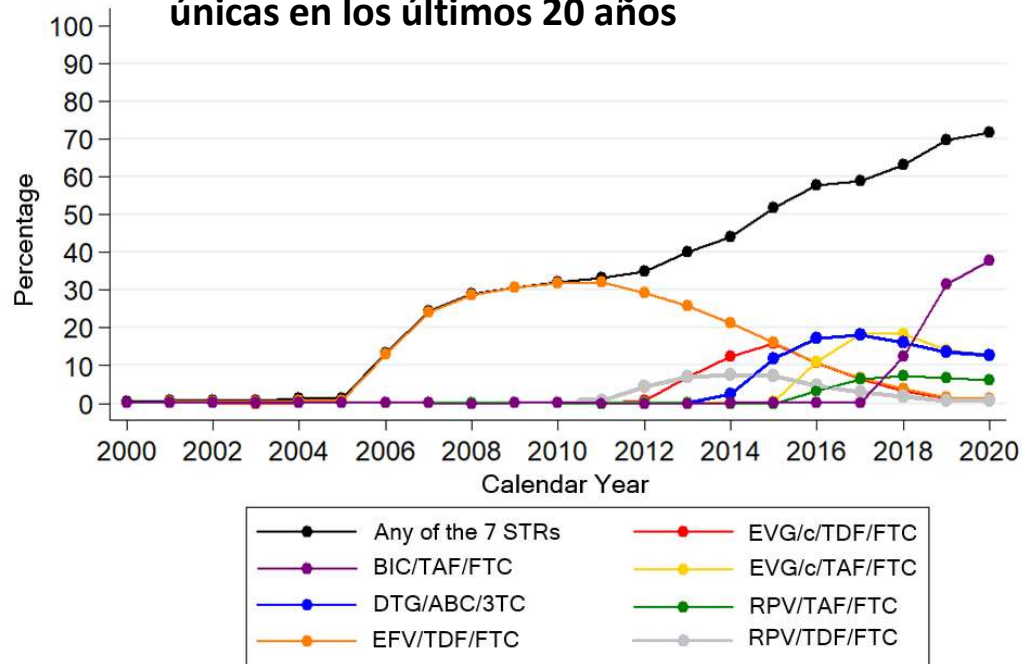
Evolución de la terapia antiretroviral en los últimos 20 años en USA: Cohorte CNICS

N ~ 14,000 Pacientes

Tendencia en el uso de terapia antiretroviral, por clase en los últimos 20 años



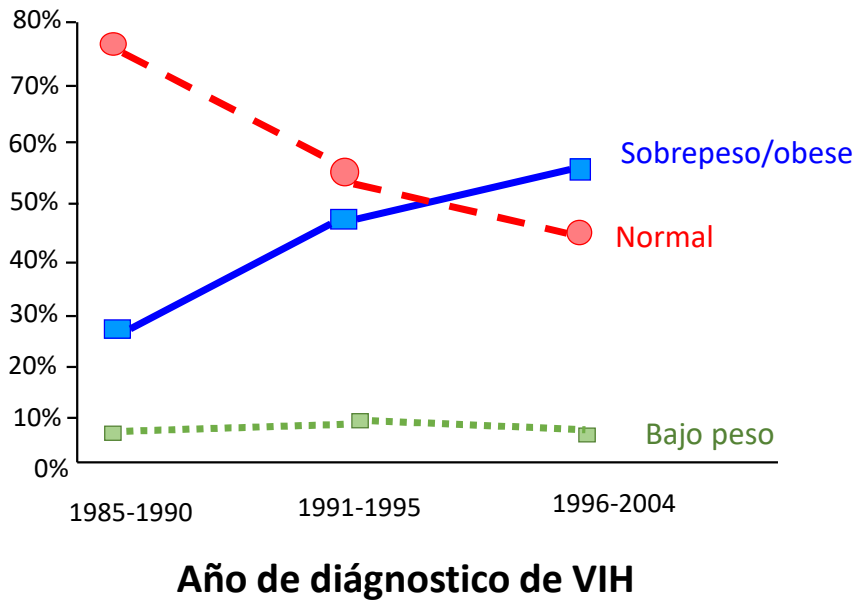
Tendencia en el uso de terapia con tabletas únicas en los últimos 20 años



Ma J, Cachay E et al Clinical Infectious Diseases 2022 – In Press

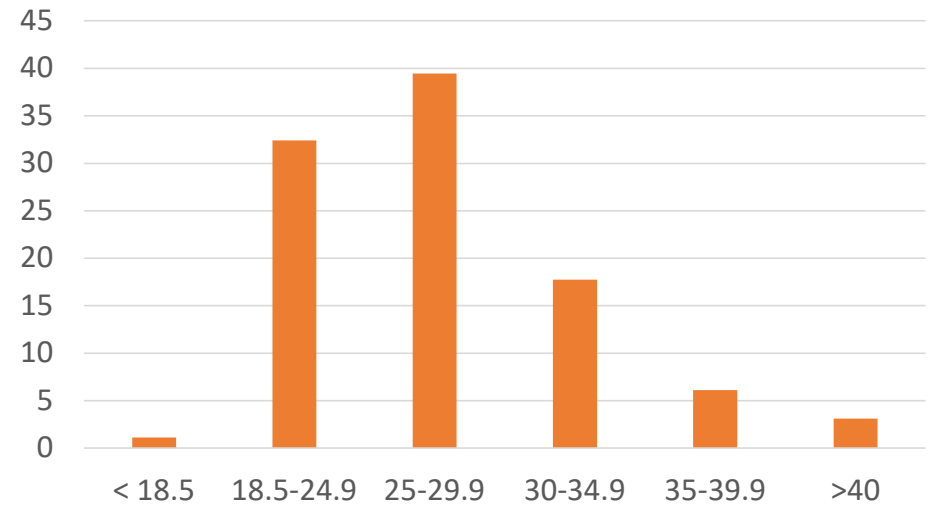
Más del 50% de personas que vivían con VIH tenían sobrepeso ...

Tendencia en la evolución de personas con VIH al tiempo de ser diagnosticados



2021: Dos de tres pacientes tienen sobrepeso u obesidad y 27% son obesos

Distribución de índice de masa corporal en UCSD Owen Clinic – 2021 (N= 3,463)



* Datos reflejan estimados globales UCSD Owen clinic

Crum-Cianflone N et al. PLOS ONE 5(4): e10106.

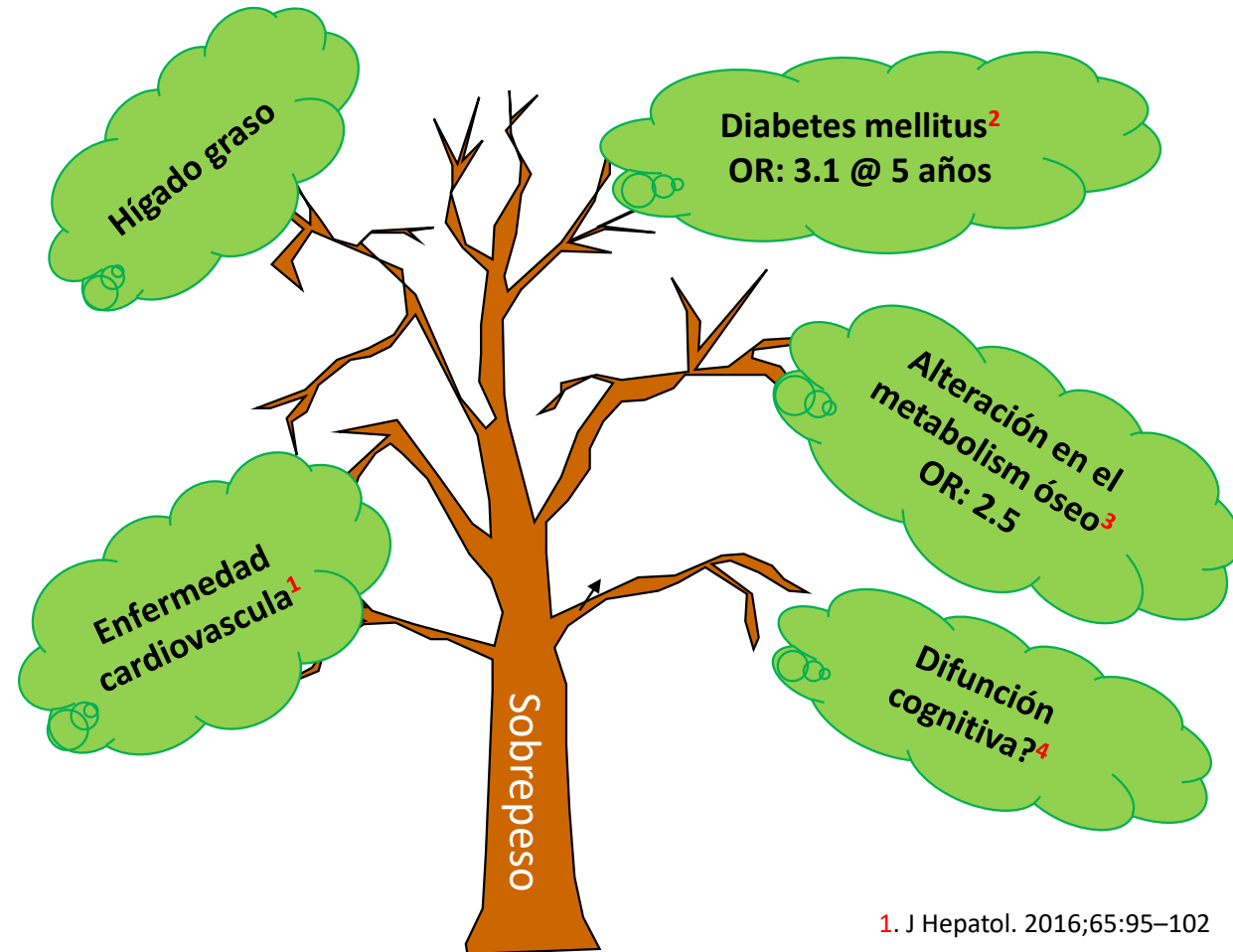
Envejecimiento, sobrepeso y comorbilidades: ¿ que debemos considerar?

Asociación corregidas* entre edad, prevalencia de síntomas y percepción en la calidad de vida en personas con VIH

Edad (años)	%	OR ajustado (95% IC)
< 30	63	0.9 (0.6, 1.5)
30-39	57	0.7 (0.5, 1.0)
40-49	65	0.8 (0.6, 1.2)
50-59	72	1.1 (0.8, 1.5)
≥ 60	70	1 (reference)

P = 0.004

*OR corregidos por factor de riesgo VIH (MSM, heterosexual) y tiempo de diagnóstico con VIH (0-2, 2-10, y >10 años)



1. J Hepatol. 2016;65:95–102
2. Int J Mol Sci. 2013; 14:22933-22966
3. JCEM 2012, 97: 2033-8
4. JAIDS 2015, 28: 281-288

ADVANCE: Síndrome metabólico Semana 96

- Síndrome metabólico definido como obesidad clínica (IMC >30) y 2 de lo siguiente: hipertrigliceridemia, HDL reducido, PA elevada, hyperglycemia en ayunas

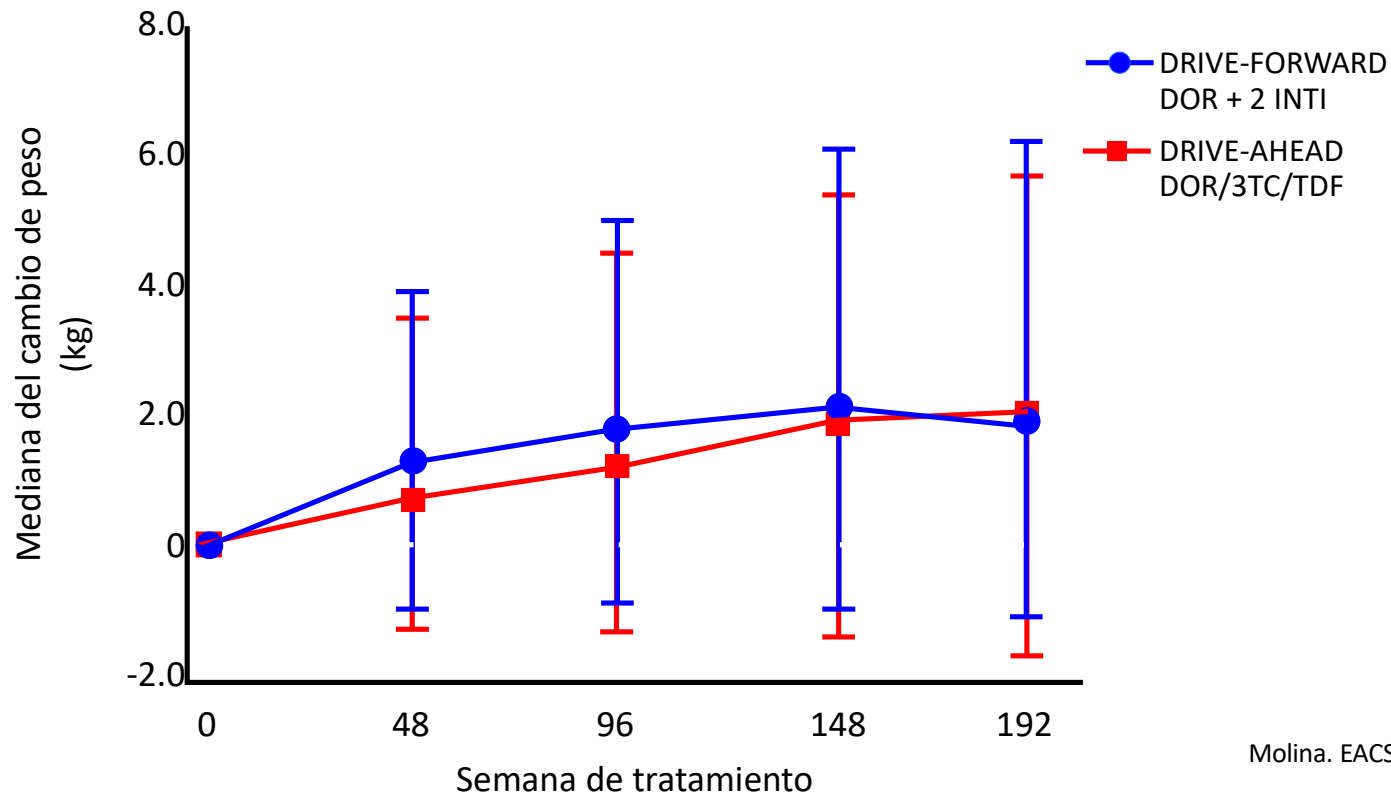
Prevalencia de el Síndrome metabólico, n/N (%)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
Baseline	16/351 (5)	21/351 (6)	14/351 (4)
↑ Peso promedio (kg)	6.5	4.5	2
Semana 96	20/259 (8)*	15/238 (6)	8/242 (3)

* Diferencia significativa entre DTG + FTC/TAF vs EFV/FTC/TDF a la Semana 96 ($P = .031$).

Hill. CROI 2020. Abstr 81.

DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD: cambios en el peso en la Sem. 192

- Aumento de peso mínimo desde la situación inicial en ambos ensayos (~2 kg)

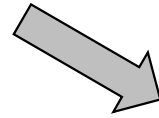


Molina. EACS 2021. Resumen BPD1/5.

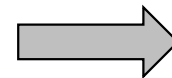
3. Simplificación antiretroviral: *'menos no siempre es mejor.'*

Vivir más, Sí, empero, vivir bien y con calidad

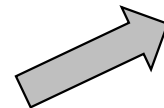
- Facilitar supresión viral persistente
- Disminuir toxicidad y efectos colaterales a largo plazo
- Mitigar efecto adverso en autoestima
- Estigma
- Prejuicio y discriminación



Optimización de terapia antiretroviral



Disminuir número de fármacos



Utilizar agentes de acción larga

Estrategia para optimizar terapia antiretroviral en la persona con supresión virológica: Usando 2 farmacos

Combinación	Recomendación	Estudios claves	ARN VIH < 50 copias @ 48-semanas*	ARN VIH < 50 copias @ ≥ 96-semanas
DTG + RPV	AI	SWORD-1 & SWORD-2	95%	89%
DTG + 3TC ó FTC	AI	TANGO ACTG A5353* only @ week 24 ANRS 167 (LAMIDOL) – brazo único SIMPL'HIV – open-label, Suiza	93% 90.8% 97% 90.3%	No disponible
DTG + DRV/c	CI	DUALIS – brazo único, suspendido por pocos pacientes, Alemania.	86.3%	No disponible
DRV/r + 3TC	BI	DUAL-GESIDA	88.9%	No disponible
ATV/r + 3TC	CI	SALT-GESIDA ATLAS-M	84% 89.5%	No disponible 77.4%
Lopi/r + 3TC	CI	OLE	87.8%	No disponible

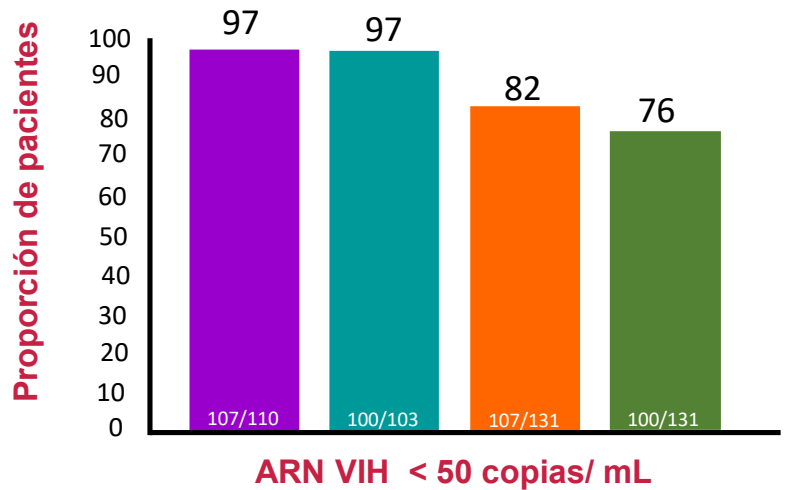
*Usando el criterio de FDA (snapshot algorithm)

STAT: 48 semanas

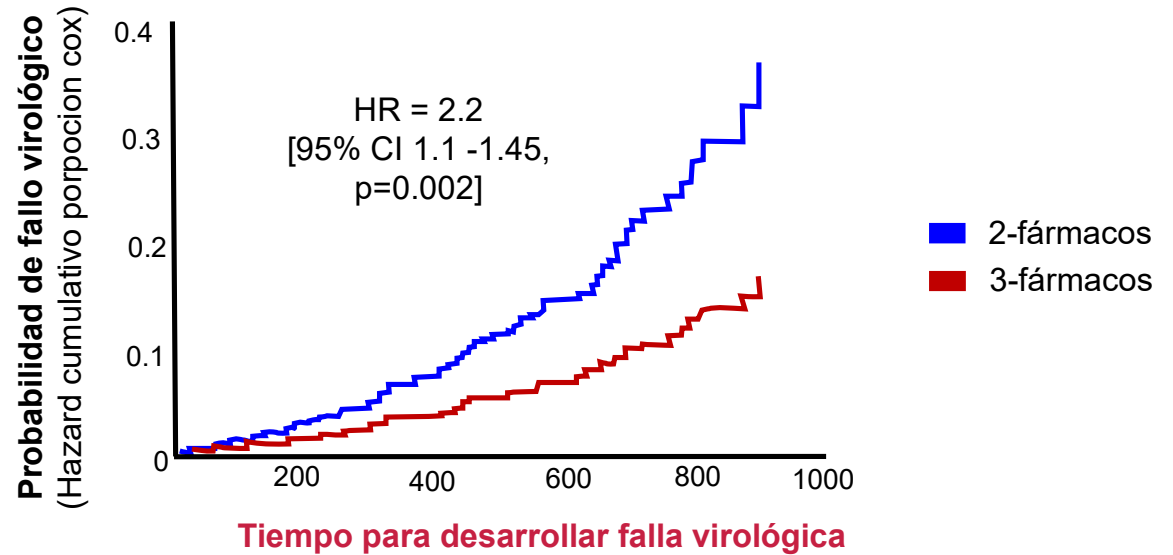
TRIO Health HIV network

Riesgo de fallo virológico fue mas alto en personas usando 2 vs 3 fármacos contenidos en una sola pastilla.

Esto luego de ajusta por raza, sexo, edad y funcion renal basal*



- Observados (n =110, on cualquier ARV)
- Observados (n =103, on DTG/3TC)
- ITT – pérdidas = fallos (n =131 on cualquier ART)
- Revisión FDA (n =131, on DTG/3TC)

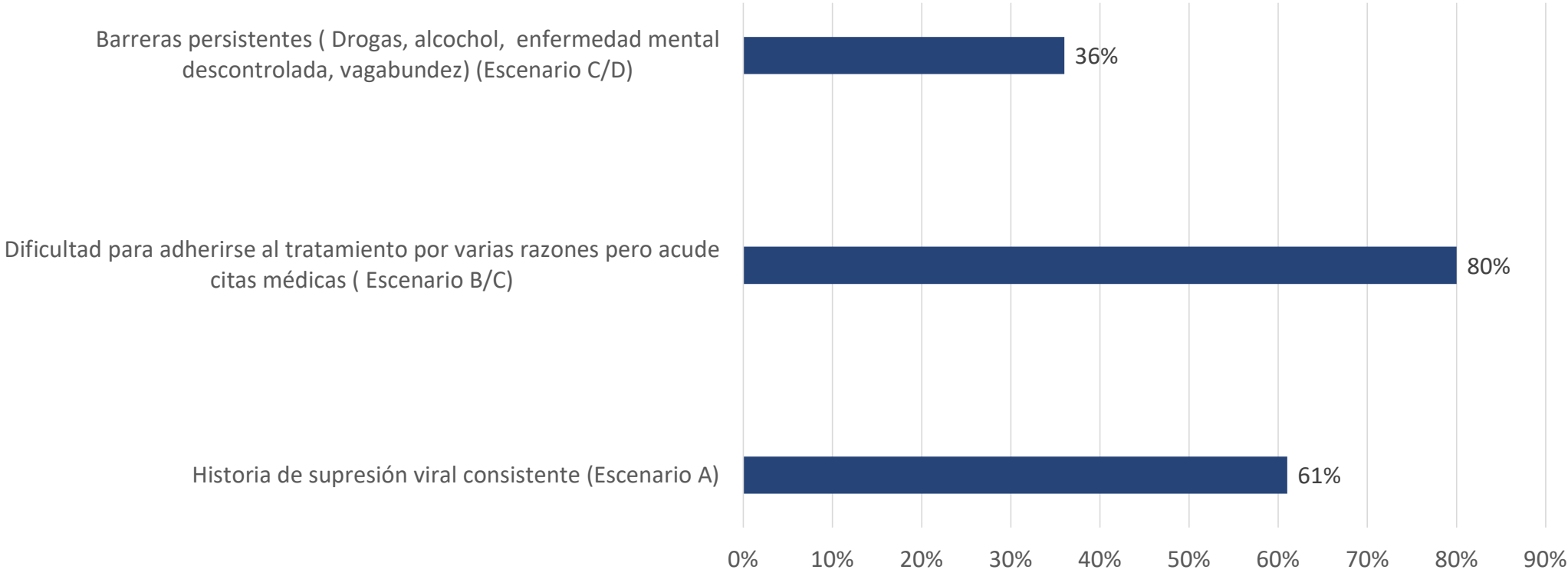


* No fue posible corregir for niveles de CD4

4. Terapias inyectables: *‘Saber no es suficiente, si no actuamos.’*

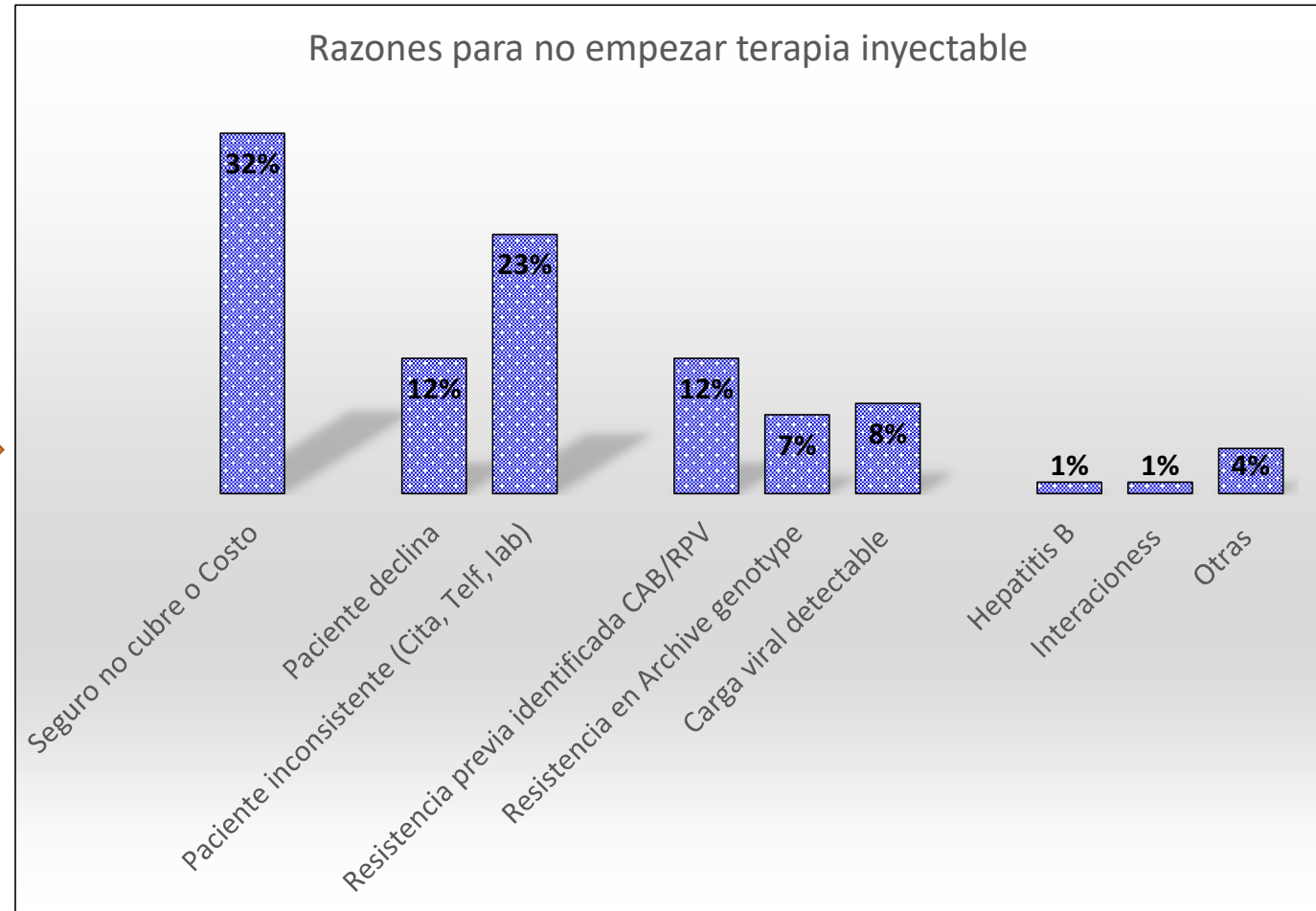
Expeperiencia inicpiente en San Diego usando cabotegravir/rilpivirina : Abril – Noviembre 2021

Percepciones de Médicos tratantes de VIH en San Diego - NOV 12, 2021
(N =81)



176 pacientes fueron referidos, sólo 49 (~ 30%) iniciaron CAB/RPV

6 de cada 10 pacientes no iniciaron CAB/RPV por razones logisticas o personales



Consideraciones sobre resistencia

Genotipo Archivo fue completado en 60 (34.2%) pacientes

Resistance mutation	# patients	Resistance
Y181C	2	RPV
E138G	2	RPV
E138A/K	2	RPV
G190S	1	RPV
T97A+K103N	1	Concern for additional NNRTI resistance

Entre todos aquellos a quienes le ordenamos un genotipo Archivo , 13.3% (n =8) tuvieron mutaciones que indicaban que CAB/RPV no pudiera ser effective en ellos.

La teoría no es suficiente, la medicina es un arte clínico....

75 años, VIH + desde 1985. Toma sus medicinas siempre pero su carga viral no puede ser controlada desde el 2019.

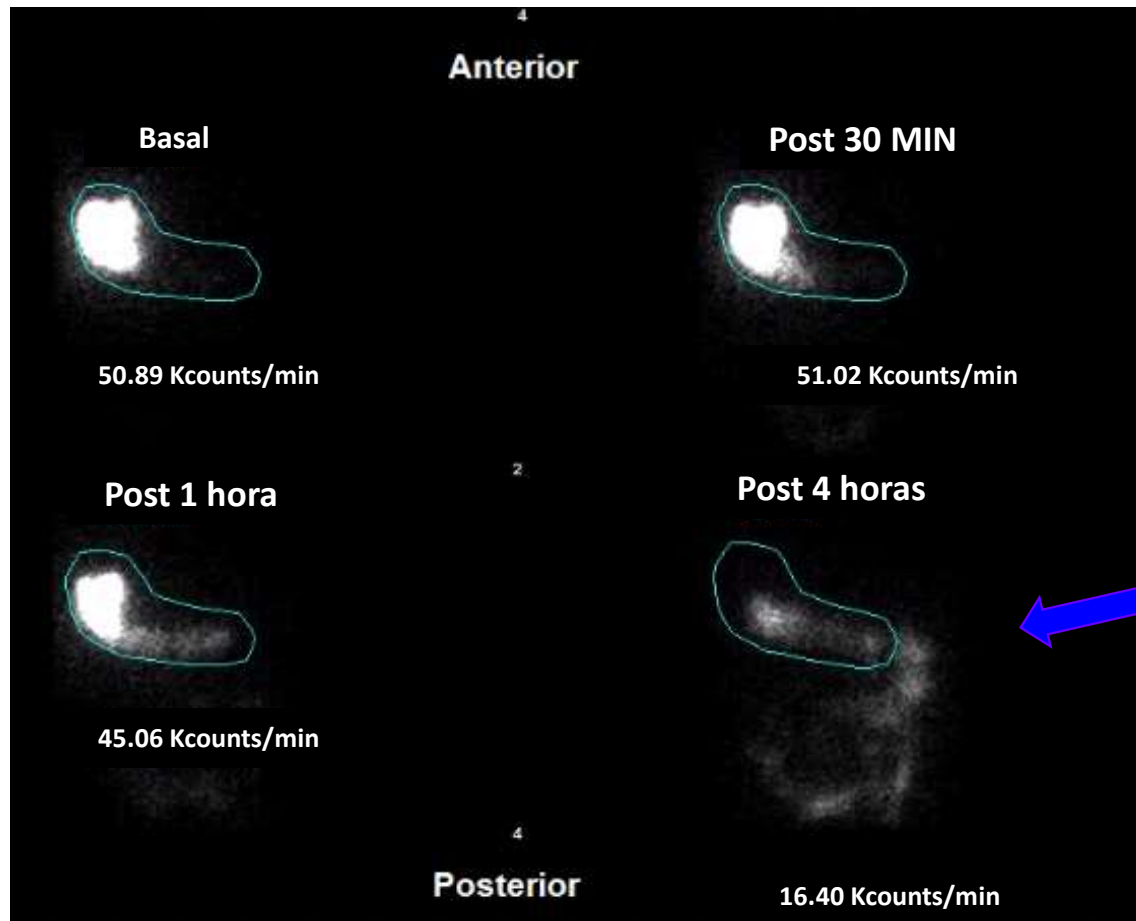
Mayo 2021: 2 meses dolor epigasttico y ha perdido 19 kilos pero no esta anemico

1/16/2019 1018	Not Detected *			
7/10/2019 1037	80 * !	1/16/2019 1018	35	583
10/2/2019 1039	<20 * !	7/10/2019 1037	38	567
2/10/2020 1006	47 * !	12/2/2019 1025	36	488
6/11/2020 1037	<20 * !	6/11/2020 1037	37	670
9/9/2020 1211	78 * !	9/9/2020 1211	38	747
2/5/2021 0824	78 * !	2/5/2021 0824	26 * ▾	803 *
3/29/2021 1220	773 * !	3/29/2021 1220	32	787
4/1/2021 1306	65 * !	5/21/2021 1012	29	611
4/30/2021 1801	24 * !			
5/21/2021 1012	89 * !			

Terapia actual: Fostemsavir bid +Doravirine 100mg/daily +DTG 50mg daily

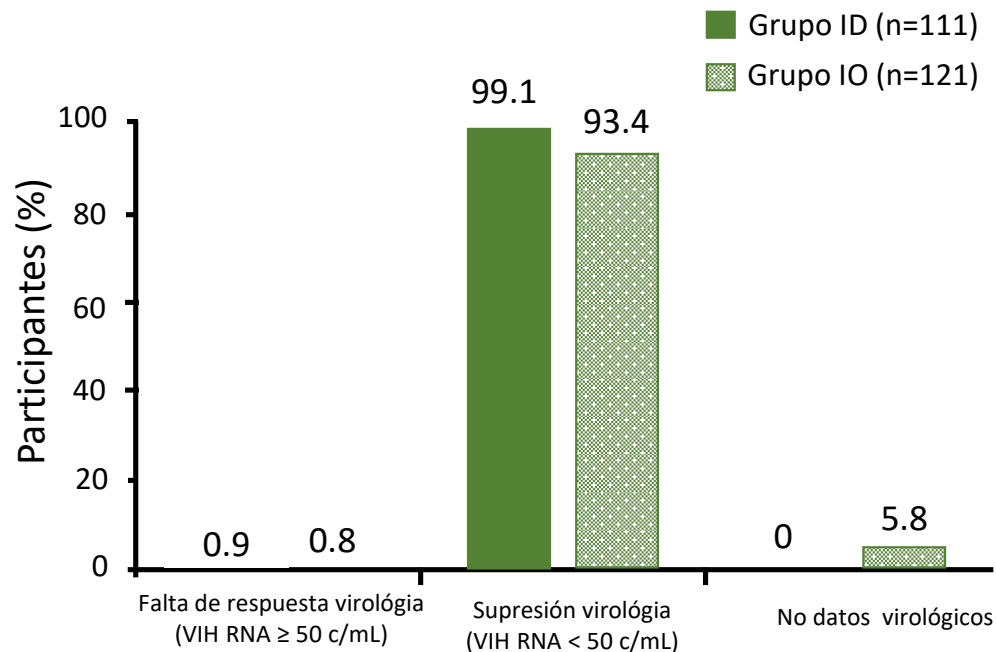
Exámen de evacuación de Tecnecio-99: Gastroparesia severa!

Junio 2021



Retención de 32%
luego de 4-hrs!

¿Inducción oral (IO) ó inyección directa (ID)?



Objetivo	ID n=111	IO n=121
VIH ARN < 50 c/mL	110 (99.1)	113 (93.4)
VIH ARN ≥ 50 c/mL	1 (0.9)	1 (0.8)
Datos en ventana fuera del umbral	0	1 (0.8)*
Suspendio por falta de eficacia	1 (0.9)	0
Descotino por otras razones y estaba fuera de umbral	0	0
Cambio de terapia	0	0
No Datos virológicos	0	7(5.8)
Suspendio debido efecto adverso	0	2 (1.7)†
Suspendio debido efecto adverso	0	0
Suspendio debido a otras razones	0	5 (4.1)‡

* Participante tenía VIH RNA 57 c/MI en semana 124

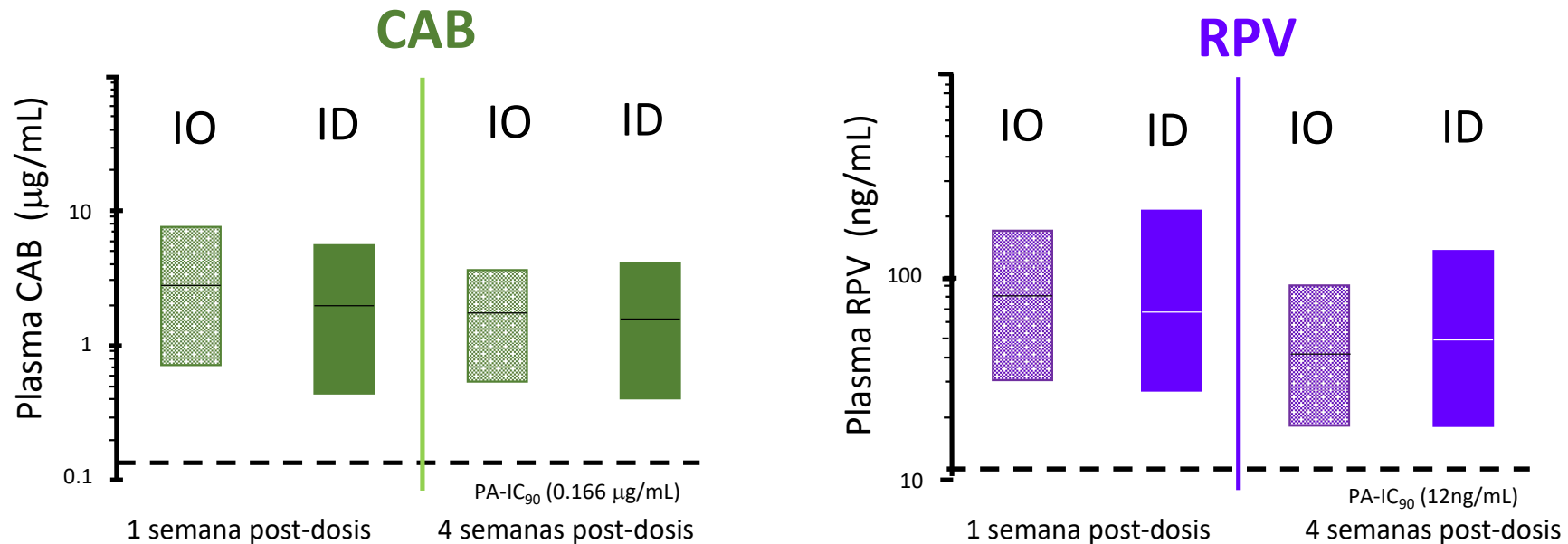
†Dolor con inyecciones (n=1), increment de peso (n=1)

‡ Viaje inconveniente, nueva interaccion, mudanza, intolerancia inyecciones, embarazo

- Sólo 1 participante (0.4%) desarrolló falla virológica clínica (FVC)
- El participante estaba en el grupo de ID y desarrolló FVC en semana 12 de tratamiento.
- Ninguna mutaciones antes de empezar inyectables. Al momento de FVC, no hubo mutaciones en integrase. No se pudo determinar mutaciones de INNTI debido a inabilidad de amplificar la muestra.

D'Amico R et al. HIV Drug Therapy Glasgow. October 5-8, 2020.

¿Inducción oral (IO) ó inyección directa (ID)?



“Box plots representan medianas (líneas horizontales) y 5° y 95° percentiles de las concentraciones descritas”

No se observaron diferencias significativas en las media de concentraciones de CAB o RPV independientemente de la manera de administración: IO vs ID

D'Amico R et al. HIV Drug Therapy Glasgow. October 5-8, 2020.

Oct 2021



Nov 18, 2021



Dec 15, 2021



Enero 14, 2022



VIH RNA: 101 c/mL

CAB/RPV Inyección directa

VIH RNA: 31 c/mL

VIH RNA:
INDETECTABLE



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA



ASOCIACIÓN DE ACADEMIAS DE LA
LENGUA ESPAÑOLA

excelencia

Del lat. *excellētia*.

1. f. Superior calidad o bondad que hace digno de singular aprecio y estimación algo.
2. f. Tratamiento de respeto y cortesía que se da a algunas personas por su dignidad o empleo.

Adaptado de <https://dle.rae.es/excelencia>

Mis consideraciones para alcanzar la excelencia en la terapia antiretroviral

- Usar los recursos existentes a nuestro alcance pero de manera flexible y creativa.
- El tratamiento a elegir siempre debe ser individualizado: No sólo pensar en qué, pero cómo empezar.
- Los sistemas deben ser más activos y no sólo esperar que el paciente venga.'
- Alentar que nuestro sistema de salud apoye la equidad y justicia social: Que nadie se queda atrás!

“La educación es la herramienta más poderosa para cambiar el mundo, y no debería ser un privilegio de algunos sino un derecho de todos.”

— *Edward Cachay*

#cerosexismo #ceroodio #cerodiscriminación