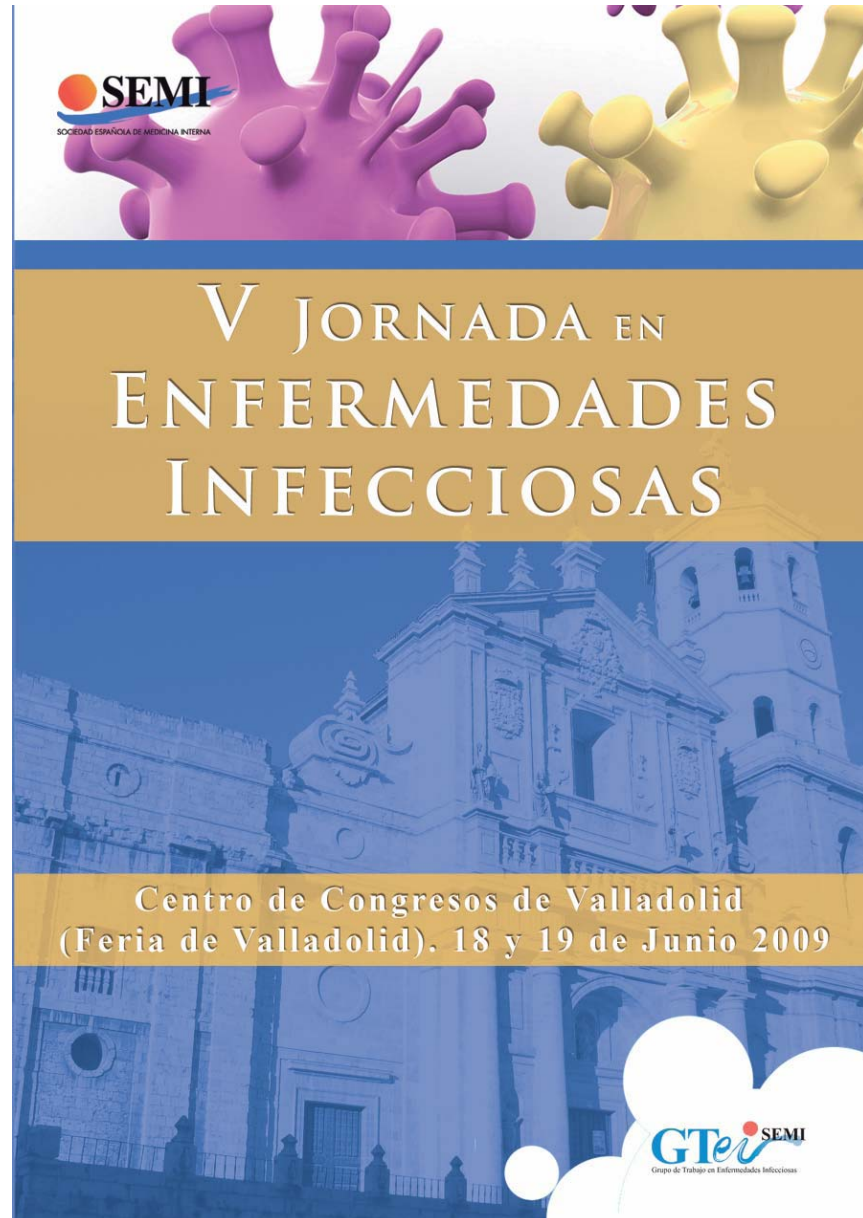


Tratamiento Antirretroviral y Perspectivas de Futuro

Juan E. Losa

18 de junio de 2009
18:45-19:45





VOLUME 338

MARCH 26, 1998

NUMBER 13

TRES CIENTÍFICOS GALARDONADOS

El Nobel premia a los descubridores de los virus del sida y el cáncer de cuello de útero

Actualizado lunes 06/10/2008 16:49 (CET)



ELMUNDO.ES

MADRID.- Tres científicos europeos han sido reconocidos este año con el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos en el hallazgo de dos virus que en la actualidad siguen marcando la vida de millones de personas. La conocida Fundación sueca ha galardonado a los investigadores franceses **Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi** por el descubrimiento "del virus de la inmunodeficiencia humana" (VIH) y al alemán **Harald zur Hausen** por el hallazgo "del papilomavirus humano que provoca el cáncer de cuello de útero".



↑ Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier y Harald zur Hausen. (Foto: AFP)



DECLINING MORBIDITY AND MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ADVANCED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

FRANK J. PALELLA, JR., M.D., KATHLEEN M. DELANEY, M.S., ANNE C. MOORMAN, B.S.N., M.P.H., MARK O. LOVELESS, M.D., JACK FUHRER, M.D., GLEN A. SATTEN, PH.D., DIANE J. ASCHMAN, R.PH., M.S., SCOTT D. HOLMBERG, M.D., M.P.H., AND THE HIV OUTPATIENT STUDY INVESTIGATORS*

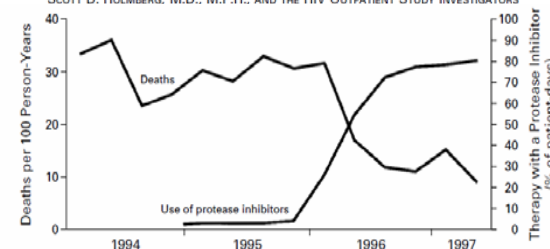


Figure 1. Mortality and Frequency of Use of Combination Antiretroviral Therapy Including a Protease Inhibitor among HIV-Infected Patients with Fewer Than 100 CD4+ Cells per Cubic Millimeter, According to Calendar Quarter, from January 1994 through June 1997.

TAR y Perspectivas de Futuro

Guión

- 1.- Lo básico
- 2.- El rollo
- 3.- Lo interesante
- 4.- Lo necesario
- 5.- El futuro

TAR y Perspectivas de Futuro

- 1.- Lo básico
- 2.- El rollo
- 3.- Lo interesante
- 4.- Lo necesario
- 5.- El futuro

Global summary of the AIDS epidemic, December 2007

Number of people living with HIV in 2007

Total	<u>33.2 million</u> [30.6 – 36.1 million]
Adults	30.8 million [28.2 – 33.6 million]
Women	15.4 million [13.9 – 16.6 million]
Children under 15 years	2.5 million [2.2 – 2.6 million]

People newly infected with HIV in 2007

Total	<u>2.5 million</u> [1.8 – 4.1 million]
Adults	2.1 million [1.4 – 3.6 million]
Children under 15 years	420 000 [350 000 – 540 000]

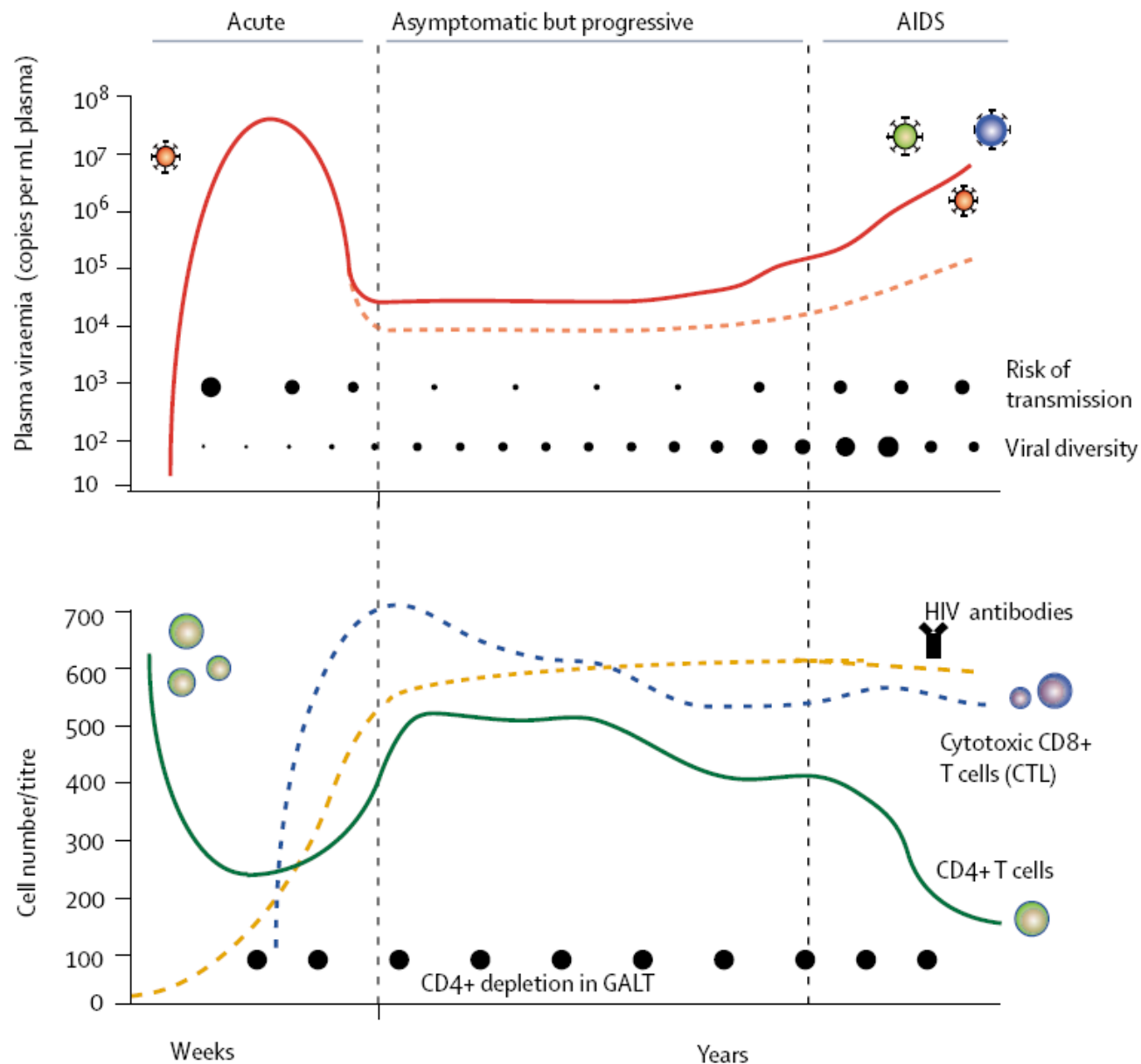
AIDS deaths in 2007

Total	<u>2.1 million</u> [1.9 – 2.4 million]
Adults	1.7 million [1.6 – 2.1 million]
Children under 15 years	330 000 [310 000 – 380 000]

La **prevalencia** en España es de **3** casos por **1000** habitantes.

La **incidencia** en España es de **0,07** por **1000** habitantes y año.

Historia Natural de la infección VIH



Retraso en el diagnóstico

El **30%** de las 150.000 personas con VIH en nuestro país **NO LO SABEN**.

Casi un **60%** tienen MENOS DE **350** CD4/ μ L al ser diagnosticados.

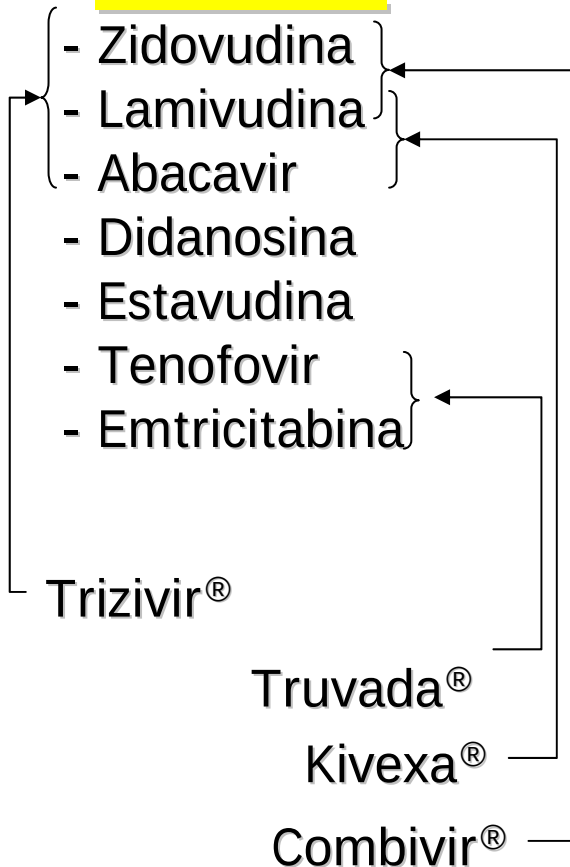
De esta fracción oculta proviene más de la **mitad** de las nuevas infecciones.

No se **benefician** de los tratamientos actualmente disponibles

Afecta fundamentalmente a la transmisión **heterosexual**,
que es la forma de contagio que predomina en el momento actual

La infección VIH **no tiene cura PERO** el **tratamiento antirretroviral** permite **vivir muchos años** sin complicaciones graves

ITIAN



ITINN

- Nevirapina
- Efavirenz
- Etravirina

IP

- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Lopinavir
- Fosamprenavir
- Atazanavir
- Tipranavir
- Darunavir

IE

- Enfuvirtida
- Maraviroc

II

- Raltegravir

Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz = Atripla®

Éxito de tratamiento antirretroviral

=

Potencia x Conveniencia

Potencia

=

Barrera genética x Actividad antiviral

Conveniencia

=

Complejidad x Toxicidad

TAR y Perspectivas de Futuro

- 1.- Lo básico
- 2.- **El rollo**
- 3.- Lo interesante
- 4.- Lo necesario
- 5.- El futuro



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

¿Debemos orientarnos por guías terapéuticas?

Should we follow the guidelines?

Jose Maria Gatell *

Servicio de Infecciones, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 31 de marzo de 2009

© 2008 British HIV Association

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00636.x
HIV Medicine (2008), 9, 563-608

BRITISH HIV ASSOCIATION GUIDELINES

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008

BG Gazzard on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group*

Received: 9 June 2008, accepted 10 June 2008

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

November 3, 2008

Developed by the DHHS Panel on
Antiretroviral Guidelines for Adults
and Adolescents - A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto
al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus
de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida *



**European AIDS Clinical Society
(EACS)**

**Guidelines for the Clinical
Management and Treatment
of HIV Infected Adults in Europe**

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection
2008 Recommendations of the International
AIDS Society-USA Panel

GESIDA: Principios Generales del TAR (1)

- 1.- El TAR se basa en la combinación de al menos **3** fármacos.
- 2.- La **adherencia** es primordial en la respuesta.
- 3.- La situación clínica, virológica e inmunológica son los elementos básicos para **decidir** y monitorizar el TAR.
- 4.- El **objetivo** del TAR es hacer la viremia indetectable y mantenerla el mayor tiempo posible.
- 5.- Las **resistencias** son inevitables cuando el VIH se replica en presencia de TAR
- 6.- Con las pautas actuales de TAR es posible la **restauración** inmune

GESIDA: Principios Generales del TAR (2)

- 7.- Disponemos de 22 ARV y 6 familias.
- 8.- La toxicidad es una factor limitante.
- 9.- Existen pautas similares en eficacia antiviral.
- 10.- Condicionar el inicio por CD4 se debe al temor a toxicidad, adherencia, resistencias y a imposibilidad de erradicación.
- 11.- El TAR es complejo y requiere experiencia.
- 12.- No debe olvidarse nunca la prevención

- En caso de **infección sintomática** (eventos B o C) **se recomienda iniciar el TARV** en todos los casos (**nivel A**).

No diferir inicio de TAR en pacientes con IO

Tabla 3. Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos	Nivel evidencia
≤350	Recomendar	A*, B**
350-500	Recomendar en determinadas ocasiones***	B
>500	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones***	B

* < 200

** 200-350

*** Cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, hepatitis B con indicación de tratamiento; CVP > 10⁵ copias/ml; proporción de CD4 <14%; edad >55 años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía VIH

Descenso de CD4 >100 /año
Pareja serodiscordante
Embarazo

Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A ¹	B ¹	C ^{2,3}
PAUTAS ALTERNATIVAS	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC)	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Lopinavir/r BID Fosamprenavir/r BID Atazanavir/r QD Saquinavir/r BID Darunavir/r QD
	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Lopinavir/r QD Fosamprenavir/r QD Atazanavir Fosamprenavir BID
PAUTAS EN CASO DE NO PODER USAR IP O NN	ABC + 3TC + AZT c/s TDF Maraviroc ⁴ + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con algunas combinaciones de AN ⁵ ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

GESIDA: Infección aguda por VIH

Recomendaciones

- No se recomienda iniciar TARV en los pacientes con infección aguda por no existir suficiente evidencia científica **(nivel B)**^{120, 125}.
- Solamente se recomienda TARV cuando existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas y tras explicar al paciente sus ventajas e inconvenientes. Las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica **(nivel C)**^{134, 136, 137}.
- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias al diagnóstico de la infección aguda, se vaya a iniciar TARV o no, **(nivel B)**^{88, 138, 139}.
- Si no se dispone de estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r **(nivel C)**⁸⁸.
- En los pacientes no tratados se recomienda evaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando ya la infección es crónica **(nivel A)**.

GESIDA: TAR en Fracaso viroológico

$$\begin{array}{c} \text{Potencia} \\ = \\ \text{Barrera genética} \\ \times \\ \text{Actividad antiviral} \end{array}$$

Recomendaciones de cambio de TARV por fracaso virológico

- Se debe conseguir CVP indetectable (<50 copias/mL) en TARV en segunda línea o posterior (**nivel A**).
 - El TARV nuevo debe contener 3 fármacos antirretrovirales totalmente activos (**nivel A**).
 - Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo (**nivel B**). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión.
 - Si es imposible diseñar un TARV de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.
 - El cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (**nivel C**).
 - En la elección del nuevo TARV se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas (**nivel C**).
 - El nuevo TARV debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un rescate (**nivel C**).
 - No se deben realizar interrupciones del tratamiento antirretroviral (**nivel A**).
 - No se recomienda suspender el TARV en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate (**nivel B**). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral (p.e. 3TC o FTC o TDF) y debe vigilarse estrechamente su eficacia mediante determinaciones periódicas del recuento de linfocitos CD4 y CVP (**nivel C**).
-
- Es recomendable, en determinadas circunstancias, consultar con un clínico con experiencia en TARV de rescate o remitir al paciente a otro centro hospitalario que disponga de experiencia y fármacos suficientes para conseguir un TARV con las máximas posibilidades de éxito (**nivel C**).

GESIDA: Simplificación de TAR

Recomendaciones

Conveniencia = Complejidad x Toxicidad

- En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV +TDF+3TC (o FTC), en este caso en pastilla única), EFV+ddI+3TC (o FTC), o ATV/r+TDF+FTC³⁸⁸⁻³⁹⁰ **(nivel A)**.
- No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos previos con AN³⁹⁴ **(nivel A)**; y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI^{407, 408, 416} **(nivel B)**.
- No se recomiendan las combinaciones de TDF-ddI por el riesgo de disminución del número de CD4^{376-378, 402-405} **(nivel B)**.
- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a ATV o NVP puede añadir ventajas metabólicas³⁶⁹ **(nivel A)**
- En pacientes, sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por los AN es posible la simplificación a LPV/r en monoterapia^{371 417} **(nivel A)**.
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica **(nivel C)**.

GESIDA: Adherencia

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TARV se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que pueden limitar su adherencia. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio del TARV.
- Una vez iniciado el TARV se recomienda efectuar un primer control a las 2-4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitar la adherencia.
- Debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales.
- Si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas (**nivel C**).
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, y en él deben estar implicados no sólo el médico sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria (**nivel C**).
- Cada unidad asistencial debiera realizar un seguimiento periódico de la adherencia, no sólo con vistas a detectar las faltas individuales de cumplimiento sino para conocer la magnitud del problema en su ámbito de trabajo; el análisis de los datos permitirá determinar las causas de los problemas detectados (abandonos, vacaciones terapéuticas, incumplimientos...) y elaborar estrategias concretas de actuación, tanto con los enfermos como en la estructura y funcionamiento del equipo asistencial (**nivel C**).

GESIDA: Efectos adversos

Recomendaciones

- Se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TARV durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo las modificaciones necesarias según los fármacos implicados. Para ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales (Nivel C).
- Se deben evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades pre-existents (Nivel C).
- Se recomienda solicitar un perfil lipídico completo y una glucemia en ayunas antes de iniciar el TARV y monitorizar cada 3-4 meses glucemia, colesterol (total, HDL y LDL) y triglicéridos en plasma (nivel C)^{479, 482, 508}.
- Se recomienda calcular el riesgo cardiovascular al inicio del TARV y con posterioridad una vez al año (nivel C)^{412, 470, 478, 480, 481}.
- Se recomienda sustituir los análogos de la timidina por TDF o ABC ante la aparición de lipoatrofia (nivel A)^{4, 453}.
- Se recomienda efectuar un estudio elemental de orina y calcular la tasa de filtrado glomerular renal (fórmula MDRD) antes de iniciar el TARV y posteriormente una vez al año. Si el TARV incluye TDF o existe riesgo de nefrotoxicidad se aconseja realizar dichos estudios al menos dos veces al año. Si el filtrado glomerular es <60 ml/min o hay proteinuria manifiesta no se deben usar TDF ni IDV y se deben ajustar las dosis o intervalos de los AN excepto ABC (nivel C)^{509, 510}.

GESIDA: Interacciones

Recomendaciones

- Se debe reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas, para evaluar posibles interacciones.
- Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario.
- Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica (nivel C).

Tabla 20a.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4. Coste mensual (PVL+IVA en euros año 2008) en función de la pauta seleccionada.

Pautas preferentes				EFV	LPV/r (2)	FPV/r (2)	ATV/r (1)	SQV/r (2)
				275,63	416,02	376,29	477,42	362,84
A	B		A+B					
3TC/FTC 153,24	TDF	300,25	453,49	729,12	869,51	829,78	930,91	816,33
	ABC	234,72	387,96	663,59	803,98	764,25	865,38	750,8
	Truvada®		450,04	725,67	866,06	826,33	927,46	812,88
	Kivexa®		369,76	645,39	785,78	746,05	847,18	732,6
Pautas alternativas								
3TC/FTC 153,24	Combivir®		302,03	577,66	718,05	678,32	779,45	664,87
	AZT Retrovir ® 300 mg	171,12	324,36	599,99	740,38	700,65	801,78	687,2
	AZT Combinopharm® 300 mg	123,04	276,28	551,91	692,3	652,57	753,7	639,12
	ddI 400 mg	160,56	313,8	589,43	729,82	690,09	791,22	676,64
	d4T 40 mg	162,57	315,81	591,44	731,83	692,1	793,23	678,65

TAR y Perspectivas de Futuro

- 1.- Lo básico
- 2.- El rollo
- 3.- **Lo interesante**
- 4.- Lo necesario
- 5.- El futuro

SMART

CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment

The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group*

N Engl J Med 2006;355:2283-96.

CONCLUSIONS

Episodic antiretroviral therapy guided by the CD4+ count, as used in our study, significantly increased the risk of opportunistic disease or death from any cause, as compared with continuous antiretroviral therapy, largely as a consequence of lowering the CD4+ cell count and increasing the viral load. Episodic antiretroviral therapy does not reduce the risk of adverse events that have been associated with antiretroviral therapy. (ClinicalTrials.gov number, NCT00027352.)

SMART

Table 2. Primary and Major Secondary End Points.*

End Point	Drug Conservation Group (N = 2720)		Viral Suppression Group (N = 2752)		Hazard Ratio for Drug Conservation Group vs. Viral Suppression Group (95% CI)	P Value
	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)	No. of Participants with Event	Event Rate (per 100 Person-Yr)		
Primary end point	120	3.3	47	1.3	2.6 (1.9–3.7)	<0.001
<u>Death from any cause</u>	55	1.5	30	0.8	1.8 (1.2–2.9)	0.007
Opportunistic disease						
Serious	13	0.4	2	0.1	6.6 (1.5–29.1)	0.01
Nonserious	63	1.7	18	0.5	3.6 (2.1–6.1)	<0.001
<u>Major cardiovascular, renal, or hepatic disease</u>	65	1.8	39	1.1	1.7 (1.1–2.5)	0.009
Fatal or nonfatal cardio- vascular disease	48	1.3	31	0.8	1.6 (1.0–2.5)	0.05
Fatal or nonfatal renal disease	9	0.2	2	0.1	4.5 (1.0–20.9)	0.05
Fatal or nonfatal liver disease	10	0.3	7	0.2	1.4 (0.6–3.8)	0.46
Grade 4 event	173	5.0	148	4.2	1.2 (1.0–1.5)	0.13
Grade 4 event or death from any cause	205	5.9	164	4.7	1.3 (1.0–1.6)	0.03

* Numbers of individual events of each type do not sum to the total number because some participants had more than one event. End-point definitions are listed in the Supplementary Appendix. Grade 4 events were determined on the basis of toxicity grades developed by the Division of AIDS of the NIAID. CI denotes confidence interval.

Montreal, Feb 2009

16TH CONFERENCE on Retroviruses and Opportunistic Infections

- 1.- Añadir IL-2 al TAR no supone beneficio clínico
- 2.- Iniciar TAR con recuentos de CD4 mayores
- 3.- Fracaso de RAL en simplificación si se elige mal la pauta
- 4.- Tendremos nuevos potenciadores sin EA y una nueva pastilla única
- 5.- VIH es factor de RCV independiente y se confirma riesgo con ABC reciente
- 6.- A pesar de TAR, los pacientes pueden tener deterioro cognitivo
- 7.- Iniciar TAR con tuberculostáticos mejora supervivencia
- 8.- LPVr es superior a NVP en mujeres que recibieron NVP DU como profilaxis vertical
- 9.- TAR previene transmisión en parejas serodiscordantes
- 10.- Por fin un ensayo con microbicida con buenos resultados

Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival

NA-ACCORD

Mari M. Kitahata, M.D., M.P.H., Stephen J. Gange, Ph.D., Alison G. Abraham, Ph.D., Barry Merriman, M.A.,

CONCLUSIONS

The early initiation of antiretroviral therapy before the CD4+ count fell below two prespecified thresholds significantly improved survival, as compared with deferred therapy.

N Engl J Med 2009;360.

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	351-to-500 CD4+ Count		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 role of HIV in serious diseases other than AIDS

Andrew N. Phillips^a, James Neaton^b and Jens D. Lundgren^c

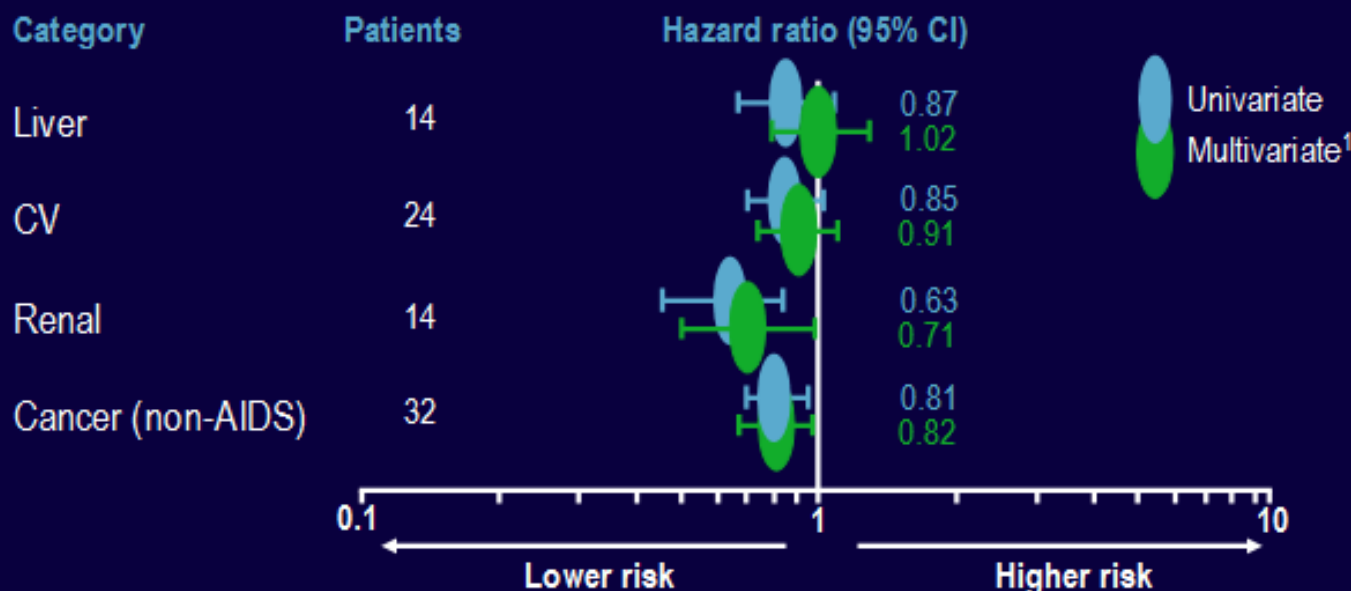
AIDS 2008, **22**:2409–2418

Enfermedades relacionadas con VIH no asociadas a sida

Risk For Non-AIDS Diseases Is Lower In HIV-1-infected Patients Who Have Higher CD4+ T-cell Counts (CPCRA FIRST)

N=1,397 ARV-naive HIV-infected participants

Risk for individual non-AIDS diseases
per 100 cells/mm³ higher CD4+ T-cell count.



¹ Multivariate hazard ratios are adjusted for latest HIV-1 RNA and baseline covariates: age, sex, race/ethnicity, prior AIDS, and hepatitis B or C virus co-infection

Point estimates to the left of 1 suggest a reduced risk at higher CD4+ T-cell levels

Efecto del TAR sobre el filtrado glomerular (FG)

- La disfunción renal en la infección por VIH es multifactorial
- 615 pacientes de la cohorte SCOPE
- Filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD
- Cuatro grupos estudiados:
 - Controladores no tratados
 - No controladores no tratados
 - Controladores con TAR
 - No controladores con TAR
- En el análisis multivariable ajustado, la tasa de declive del FG fue mínima en los controladores no tratados y máxima en los no controladores no tratados
- A pesar de TAR, los controladores tratados experimentaron una pérdida continua de FG
- El TAR disminuye el declive de función renal en pacientes con viremia no controlada. Los pacientes que consiguen CVP indetectable continúan perdiendo función renal por encima de lo esperable para pacientes de la misma edad no infectados. La pérdida de función renal se asocia a CVP detectable

Renal disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation

Lynda Anne Szczech

Duke University Medical Center, Department of Medicine, Division of Nephrology, Durham, North Carolina, USA

Correspondence to Lynda Anne Szczech, MD, MSCE, Duke University Medical Center, Box 3646, Durham, NC 27710, USA
Tel: +1 919 668 8008; fax: +1 919 668 7128;
e-mail: szczec001@mc.duke.edu

Current Opinion in HIV and AIDS 2009, 4:167–170

Purpose of the review

This review will summarize the relevant literature supporting the early initiation of antiretroviral therapy among persons with HIV and kidney disease.

Recent findings

Recent guidelines support the initiation of antiretroviral therapy among persons with HIVAN as soon as the diagnosis of kidney disease is made. However, few patients with HIV and kidney disease undergo renal biopsy to determine the histology of their renal lesion. Observational studies, however, suggest that antiretroviral therapy is associated with a lesser risk of new AIDS defining illness and mortality associated with the presence of proteinuria or increased creatinine. These abnormalities are seen in a larger proportion of persons with HIV than only those that undergo biopsy. Therefore, these markers could describe the subgroup of patients at highest risk of poor outcomes and potentially prompt the consideration of earlier initiation of therapy on an individual basis.

Summary

Early initiation of antiretroviral therapy probably improves outcomes among persons with HIVAN. The presence of proteinuria or an elevated creatinine could prompt consideration for early initiation of antiretroviral therapy on a case-by-case basis.

Liver disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation

Martin Vogel and Jürgen K. Rockstroh

Department of Internal Medicine I, Bonn University,
Bonn, Germany

Correspondence to Professor Dr Jürgen Rockstroh,
Immunologische Ambulanz, Medizinische Klinik und
Poliklinik I, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn,
Germany
Tel: +49 228 287 16558; fax: +49 228 287 15034;
e-mail: juergen.rockstroh@ukb.uni-bonn.de

Current Opinion in HIV and AIDS 2009,
4:171–175

Purpose of review

With the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), end-stage liver disease has emerged as a major cause of death in HIV and hepatitis-coinfected patients.

With the recent change of guidelines recommending early HAART for the treatment of HIV in hepatitis B or C-coinfected patients, the question arises how these recommendations are substantiated by existing data. In the following review, we discuss current data on the effects of HAART in the context of concurrent hepatitis B and C infection.

Recent findings

Virologically successful HAART slows the progression of liver fibrosis and downregulates liver inflammation in hepatitis-coinfected patients. Indeed, cohort studies demonstrate a reduction in liver disease-related death events in HAART-treated patients. Moreover, the rate of immune reconstitution under HAART has been shown to determine the risk for future hepatic decompensation.

Summary

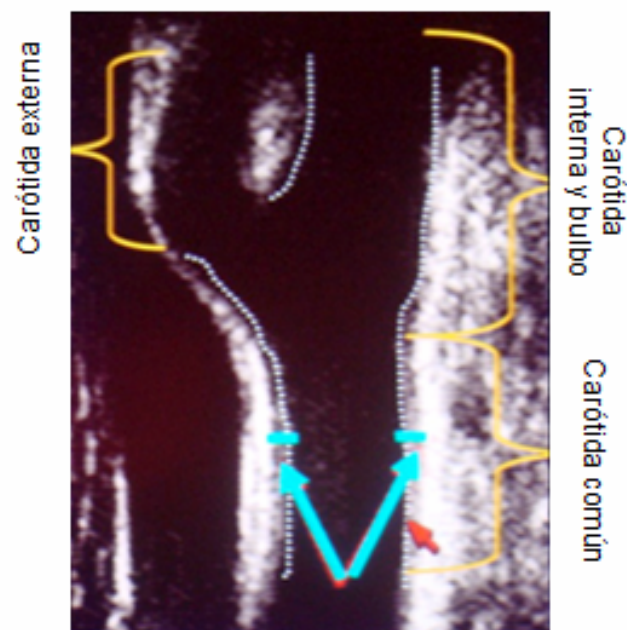
Early HAART clearly proves to be beneficial for hepatitis-coinfected patients, and concerns on an increased risk for drug-related liver injury should not be a reason to withhold HAART.

Resumen de estudios que evalúan la asociación entre ABC y RCV

Estudio	Diseño	Definición del evento	N	¿Efecto ABC?	Nº con CVP baja/indetectable
D:A:D	Prospectivo Cohorte obs.	Prospectivo Evento predefinido	33347	SI	Mayoría
FHDB	Caso-control Cohorte obs.	C. prospectiva. IM validado retrosp	289 ca 884 ctr	SI, 1er año exposición	Mayoría
SMART	ECR Análisis obs.	Prospectivo Evento predefinido	2752	SI	Mayoría
STEAL	ECR	Prospectivo	357	SI	Todos
Análisis GSK	ECR (54)	Retrospectivo, búsqueda BD	14174	NO	Muy pocos (2%)
ALLRT ACTG	Seguimiento LP 5 ECR	Retrospectivo por 2 re- visores	3205	NO	Ninguno

La infección por VIH-1 es un factor de riesgo cardiovascular

- Estudio transversal:
 - Pacientes FRAM (433)
 - Controles MESA y CARDIA (5749)
- Medición grosor de la intima media (IMT) bulbo/ACI y AC común
- IMT bulbo/ACI > VIH+ vs. VIH- ($P < 0,0001$) ajustado por demografía y factores RCV
- IMT AC común sin diferencias
- Factores asociados: infección VIH, varón, tabaquismo, diabetes, edad, TA, colesterol total y HDL
- Incremento IMT por VIH similar al de tabaquismo, diabetes y sexo
- La infección por VIH-1 se asocia a aterogénesis



The consequences of HIV infection and antiretroviral therapy use for cardiovascular disease risk: shifting paradigms

Jason V. Baker^{a,b}, W. Keith Henry^{a,b} and James D. Neaton^a

^aUniversity of Minnesota and ^bHennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA

Correspondence to Jason Baker, 701 Park Ave; MC G5, Minneapolis, MN 55415, USA
Tel: +1 612 873 2705; fax: +1 612 904 4299;
e-mail: baker459@umn.edu

Current Opinion in HIV and AIDS 2009,
4:176–182

Purpose of review

To explore the mechanisms by which HIV infection and antiretroviral therapy (ART) may increase risk for atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), with attention to the implications of earlier initiation of ART (i.e. at higher CD4 cell counts than currently recommended by guidelines).

Recent findings

Compared with the general population, HIV-infected patients who receive ART have a greater burden of subclinical and clinical atherosclerotic disease. Findings from a recent international treatment interruption trial (SMART) have redirected attention from ART-related drug toxicity toward a better appreciation for the consequences of untreated HIV infection, which may increase CVD risk through inflammation, upregulation of thrombotic pathways, and ultimately early vascular damage and dysfunction. In addition, CVD risk may increase with some ART, and this risk may be class-specific and/or drug-specific.

Summary

Compared with untreated HIV, ART may increase or decrease risk of CVD. Reliable data on the relative risk do not exist. A randomized trial of early ART will provide the best data for assessment of the net risks and benefits of ART use on CVD.

Non-AIDS–Defining Cancer Rates Higher in HIV+ Patients vs General Population

Cancer Type, Observed Rate per 100,000 Person-Years (95% CI)	ASD/HOPS (157,819 Person-Years)	SEER (334,802,121 Person-Years)	SRR* (95% CI)
Anal	51.4 (40.8-63.9)	1.5 (1.4-1.5)	42.9 (34.1-53.3)
Vaginal	33.9 (18.0-57.9)	3.2 (3.2-3.3)	21.0 (11.2-35.9)
Hodgkin's lymphoma	51.4 (40.9-63.9)	3.3 (3.3-3.4)	14.7 (11.6-18.2)
Liver	31.7 (23.5-41.8)	5.3 (5.2-5.4)	7.7 (5.7-10.1)
Lung	88.8 (74.7-104.8)	67.5 (67.2-67.7)	3.3 (2.8-3.9)
Melanoma	24.7 (17.6-33.8)	18.4 (18.3-18.6)	2.6 (1.9-3.6)
Oropharyngeal	33.0 (24.6-43.3)	16.1 (16.0-16.2)	2.6 (1.9-3.4)
Leukemia	15.2 (9.8-22.7)	12.2 (12.1-12.3)	2.5 (1.6-3.8)
Colorectal	47.0 (36.9-59.0)	52.0 (51.7-52.2)	2.3 (1.8-2.9)
Renal	14.0 (8.8-21.1)	13.0 (12.8-13.1)	1.8 (1.1-2.7)
Prostate	32.7 (23.3-44.7)	173.5 (172.9-174.1)	0.6 (0.4-0.8)

*Calculated as ASD/HOPS to SEER populations.

Patel P, et al. Ann Intern Med. 2008;148:728-736.

Riesgo de tumores no definitorios de SIDA relacionados con infecciones en pacientes con y sin infección por VIH

- Pacientes con infección VIH/ pacientes sin infección VIH pareados por edad, sexo y año: 10:1 (Kaiser Permanente, California) (1 Enero 1996 - 31 Diciembre 2006)
- Las infecciones fueron agrupadas como infecciones relacionadas (ej. anal, cabeza y cuello, hígado, enfermedad de Hodgkin y otras) e infecciones no relacionadas
- Los pacientes con infección VIH tienen un elevado riesgo de tumores no definitorios de SIDA
- Las infecciones relacionadas se observan en casi la mitad de los pacientes con tumores no asociados al SIDA

	HIV+	HIV-	RR
Número pacientes	18.890	81.831	
Personas-año de seguimiento	81.831	971.675	
Nº cánceres no definitorios de Sida	482	3.065	
Infección relacionada, número	220	398	
Infección relacionada, tasas (10.000 p-a)	29,7	4,4	6,8 *
Infección no relacionada, número	269	2698	
Infección no relacionada, tasas (10.000 p-a)	36,4	30,6	1,2 #

* p < 0.001; # p = 0.002

Resultados para cánceres no definitorios de Sida significativos		
	RR	P
Infección relacionada		
Anal	81,4	<0,001)
Linfoma Hodgkins	17,4	<0,001
Cabeza y cuello	2,1	<0,001
Ginecológico	2,9	0,001
Infección no relacionada		
Riñón	1,8	0,045
Pulmón	1,7	0,004
Melanoma	1,7	0,002
Próstata	0,7	0,007

Cancer: the effects of HIV and antiretroviral therapy, and implications for early antiretroviral therapy initiation

Andrew E. Grulich

HIV Epidemiology and Prevention Program, National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, Australia

Correspondence to Andrew E. Grulich, Head, HIV Epidemiology and Prevention Program, National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Level 2, 376 Victoria Street, Darlinghurst, Sydney 2010, Australia
Tel: +61 29385 0956; fax: +61 29385 0920;
e-mail: Agrulich@nchechr.unsw.edu.au

Current Opinion in HIV and AIDS 2009,
4:183–187

Purpose of review

As the immune status of people with HIV has improved, non-AIDS-defining malignancies have become proportionately much more important as causes of morbidity and mortality in this population. This review examines whether the incidence and mortality from cancer is associated with impaired immunity and whether effective antiretroviral therapy (ART) may reduce risk of cancer.

Recent findings

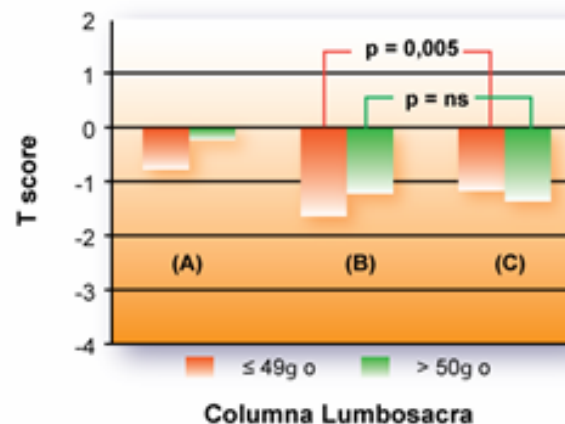
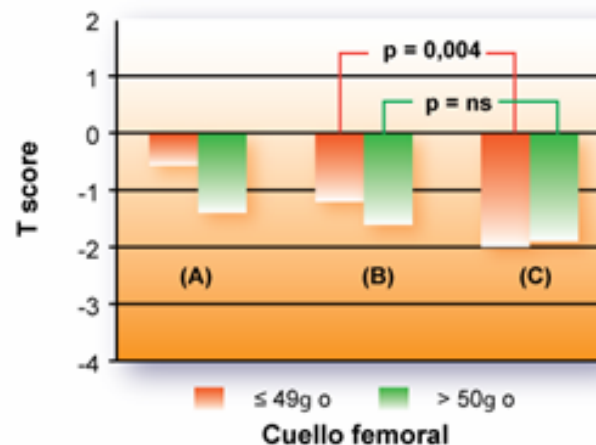
The incidence of non-Hodgkin's lymphoma and Kaposi's sarcoma is substantially and rapidly reduced by effective ART. Nevertheless, the incidence of each appears to remain raised somewhat in people receiving ART. Study of other cancer types has been hampered by their relatively infrequent occurrence, but there is emerging evidence that a large range of around 20 cancer types are associated with immune deficiency. There are insufficient data on individual cancer types to definitively conclude whether ART may decrease risk, but emerging data from cohort studies suggest that ART does reduce the overall risk of cancer.

Summary

Cancer is increasingly being recognized as an important cause of morbidity and mortality in people with HIV and at least some of the excess risk in people with HIV may be reversible by earlier ART. More data are needed from large-scale prospective cohorts and from randomized controlled trials of ART therapy on current CD4 cell count as a predictor of cancer risk.

TAR y desmineralización ósea

- La desmineralización ósea es más frecuente en pacientes VIH
- Revisión de DEXA en varones VIH en TAR estable y comparación 1:1 con controles históricos VIH-
- Comparación de T scores
- Efecto de la edad: estratificación > 50 a y < 50 a
- Casos = 127 y controles = 127
- El score T en cadera de VIH jóvenes fue menor que en pacientes VIH-1 ($p < 0,0001$). Densidad mineral normal (26% vs. 55%, $p = 0,03$)
- A nivel lumbosacro, la DMO fue similar en VIH+ y VIH-, independientemente de la edad
- La pérdida de DMO ocurre en pacientes infectados por VIH jóvenes y mayores preferentemente en cadera





**CROI
2009**

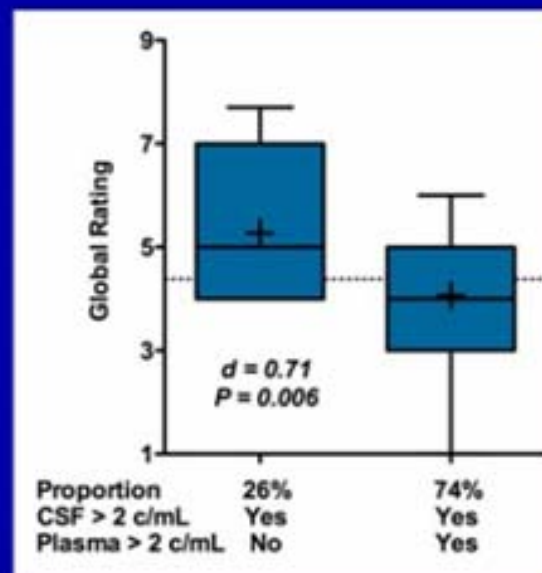
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

FEBRUARY 8-11, 2009 • MONTRÉAL

Treat

HIV Persists in CSF in 41% During ART

- ★ 122 of 300 (41%) CSF specimens that had HIV RNA < 50 c/mL were still detectable with a more sensitive assay
- ★ Detectable HIV was associated with worse CPE scores ($d = 0.25$, $p = 0.03$)
- ★ Detectable HIV in CSF but not blood occurred in 26%
 - Was associated with worse NP performance



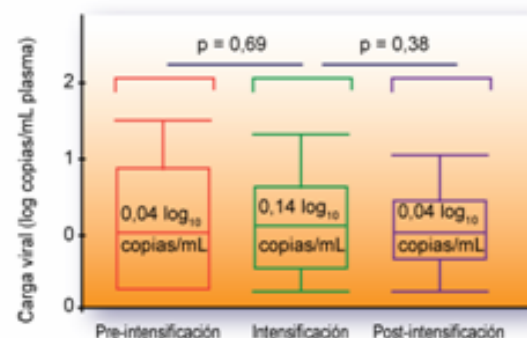
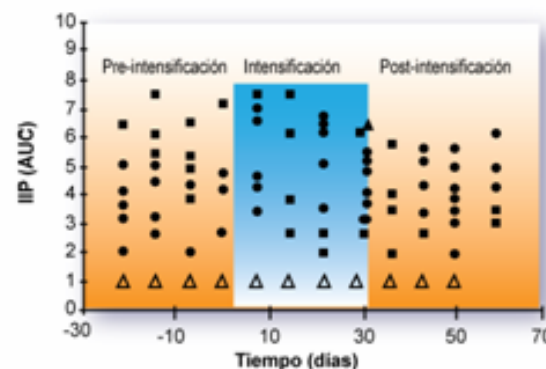
The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection

Douglas D. Richman,^{1*} David M. Margolis,² Martin Delaney,^{3†} Warner C. Greene,⁴
Daria Hazuda,⁵ Roger J. Pomerantz⁶

Although combination therapy for HIV infection represents a triumph for modern medicine, chronic suppressive therapy is required to contain persistent infection in reservoirs such as latently infected CD4⁺ lymphocytes and cells of the macrophage-monocyte lineage. Despite its success, chronic suppressive therapy is limited by its cost, the requirement of lifelong adherence, and the unknown effects of long-term treatment. This review discusses our current understanding of suppressive antiretroviral therapy, the latent viral reservoir, and the needs for and challenges of attacking this reservoir to achieve a cure.

La intensificación no parece reducir la viremia residual

- La viremia residual (0-49 copias/mL) parece relacionada con liberación de partículas a partir de células del reservorio y no de infección de nuevas células
- Si la viremia residual fuese el producto de replicación de bajo nivel se podría inhibir con la introducción de nuevos ARV
- Utilizando ensayos de carga viral con sensibilidad de copia única, no se modifica la viremia residual con la introducción de ATVr, T20 o RAL
- El TARGA parece inhibir completamente la replicación del VIH en los pacientes respondedores



Patogenia de la infección por VIH y la depleción de linfocitos CD4

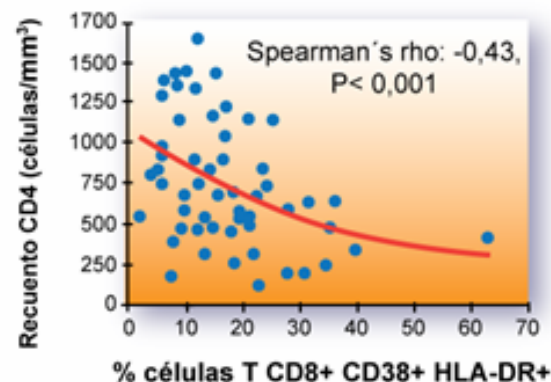
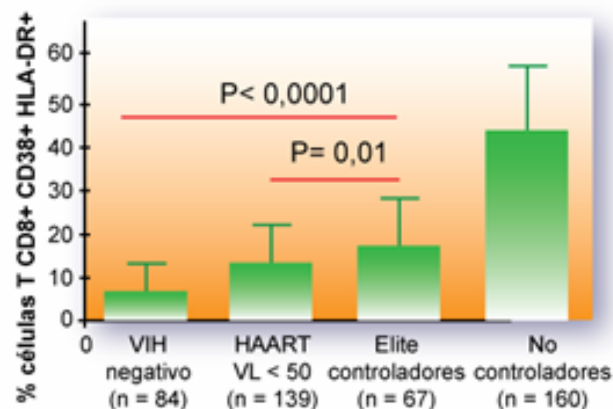
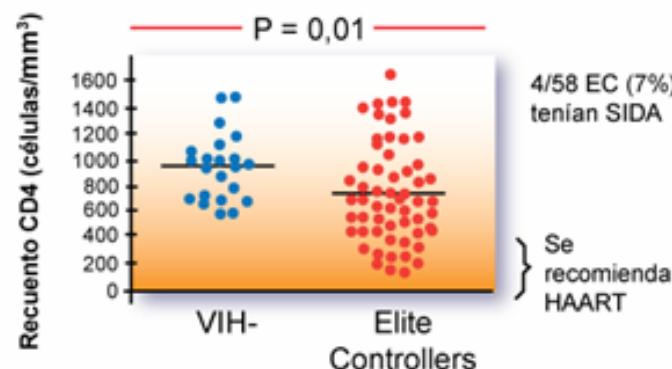
Interpretación de la patogenia del SIDA:

- Acción conjunta de replicación de VIH y activación inmunológica sistémica
- La depleción masiva de linfocitos intestinales durante la fase aguda favorecería fenómenos activadores de translocación microbiana
- La activación inmunológica crónica acorta la viabilidad linfocitaria y contribuye a la depleción de CD4



“Elite Controllers” (EC): No es un estado completamente benigno

- ECs menos CD4 que controles (hasta un 7% de EC tienen criterios de SIDA)
- Mayor activación inmunológica que controles VIH-
- La activación inmunológica se correlaciona con $\downarrow$ CD4
- ECs más aterosclerosis que VIH-



Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm

Emily S. Ford*, Camille E. Puronen* and Irini Sereti

Clinical and Molecular Retrovirology Section,
Laboratory of Immunoregulation, National Institute of
Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of
Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA

Correspondence to Irini Sereti, MD, MHS, 10 Center
Drive, Building 10, Room #11B07A, Bethesda,
MD 20892, USA
Tel: +1 301 496 5533; fax: +1 301 480 9978;
e-mail: isereti@mail.nih.gov

* Emily S. Ford and Camille E. Puronen contributed
equally to the writing of this article.

Current Opinion in HIV and AIDS 2009,
4:206–214

Purpose of review

HIV and pathogenic simian immunodeficiency virus infection are characterized by chronic immune activation. This review addresses the factors that influence immune activation and may thus determine the rate of disease progression during the asymptomatic period of HIV.

Recent findings

Immune activation stems from foreign antigen stimulation, including HIV, microbial products and coinfections and compensatory homeostatic mechanisms. Continuous immune stimulation creates a permissive environment for further viral replication, while temporarily allowing successful replenishment of the T-cell pool. Type I interferon, microbial translocation, activated (but ineffective) effector T cells, unruly regulatory T cells and inadequate T helper 17 cells all play important roles in the cycle of activation, functional exhaustion and T-cell death that leads to immunodeficiency.

Summary

The asymptomatic chronic phase of HIV infection is a dynamic balance between host and virus, the outcome of which determines an individual's course of disease. Evaluation of the factors that determine the immunologic threshold of disease progression could assist in designing therapeutic strategies, including individualized timing of ART.

EDITORIAL REVIEW

Immune activation and AIDS pathogenesis

Donald L. Sodora^a and Guido Silvestri^{b,c}

AIDS 2008, 22:439–446

Figure 1 Summary of differences between nonpathogenic (sooty mangabeys) and pathogenic (rhesus macaques) simian immunodeficiency virus infection



	Sooty mangabey no immune activation	Rhesus macaque immune activation
Viremia	✓	✓
Disease progression		✓
Peripheral CD4 depletion		✓
Gut CD4 depletion	✓	✓
Regulatory T cell preservation	✓	
IFN α pDC response		✓
Th17 cell loss in blood and gut		✓
↑ LPS in peripheral blood		✓

LPS, lipopolysaccharide; pDC, plasmacytoid dendritic cell.

Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection

Lewis H. Kuller¹, Russell Tracy², Waldo Belloso³, Stephane De Wit⁴, Fraser Drummond⁵, H. Clifford Lane⁶, Bruno Ledergerber⁷, Jens Lundgren⁸, Jacqueline Neuhaus⁹, Daniel Nixon¹⁰, Nicholas I. Paton¹¹, James D. Neaton^{9*}, for the INSIGHT SMART Study Group

Conclusions

IL-6 and D-dimer were strongly related to all-cause mortality. Interrupting ART may further increase the risk of death by raising IL-6 and D-dimer levels. Therapies that reduce the inflammatory response to HIV and decrease IL-6 and D-dimer levels may warrant investigation.

Citation: Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, et al. (2008) Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 5(10): e203. doi:10.1371/journal.pmed.0050203

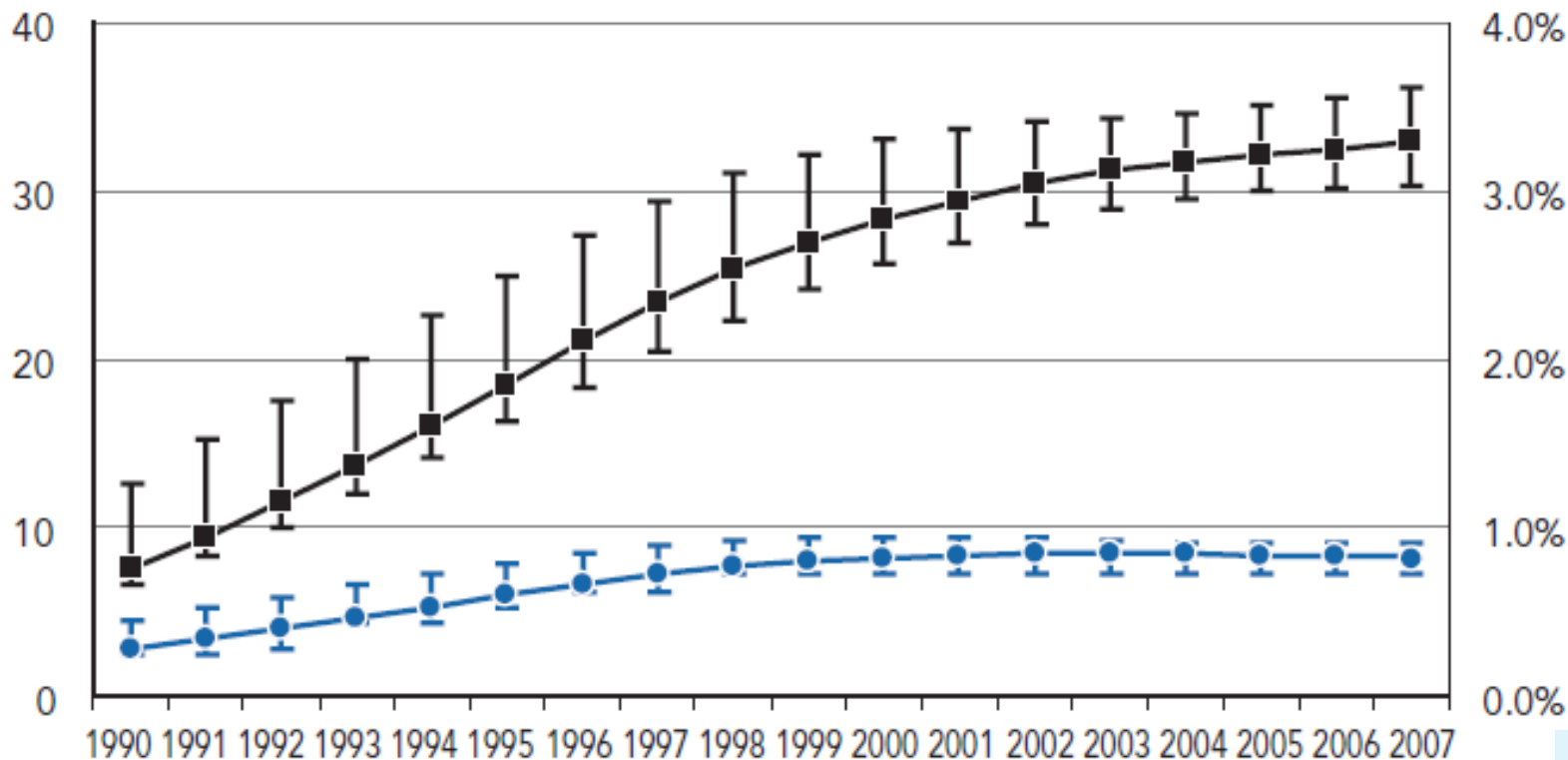
TAR y Perspectivas de Futuro

- 1.- Lo básico
- 2.- El rollo
- 3.- Lo interesante
- 4.- **Lo necesario**
- 5.- El futuro

Number of people
living with HIV (millions)

Global

% HIV prevalence,
adult (15-49)



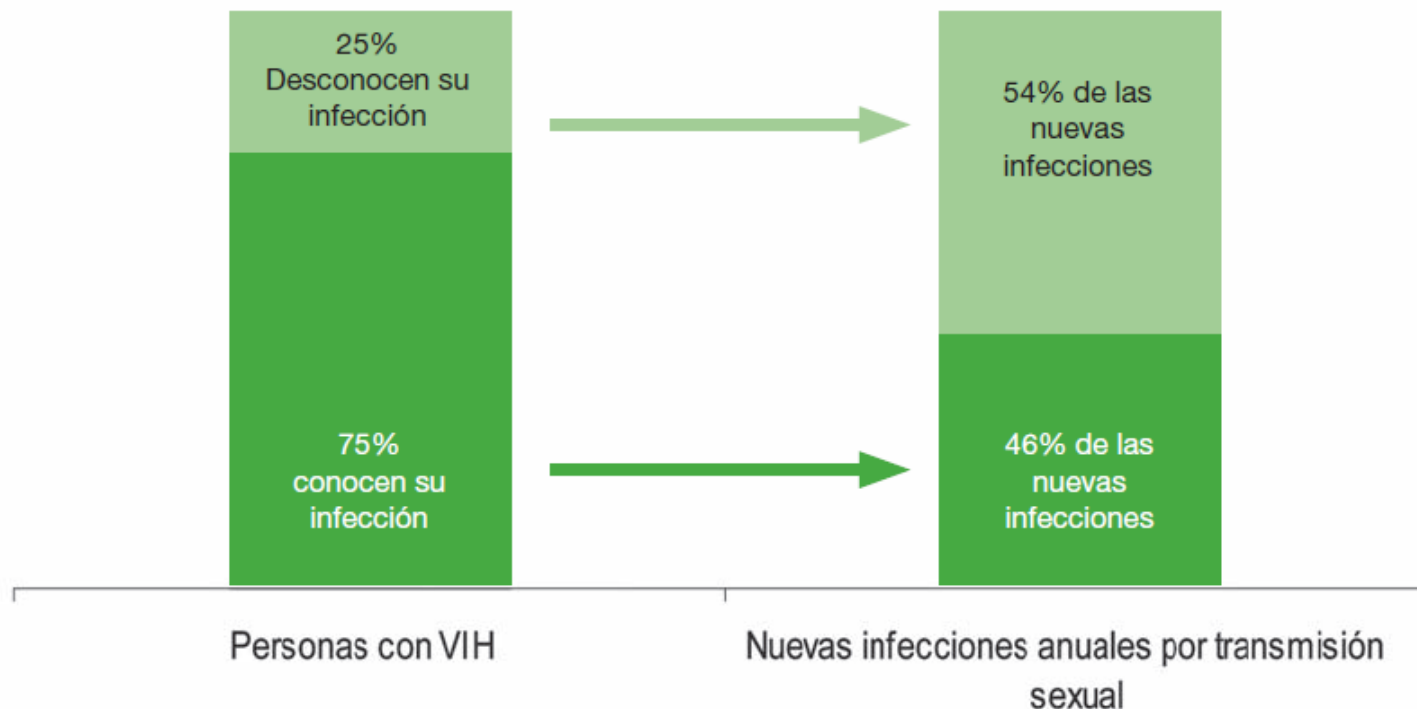
La fuente de infección cada vez es mayor

■ Number of people
living with HIV

● % HIV prevalence,
adult (15-49)

II These bars
indicate the range
around the estimate

Figura 18. Estimación de la responsabilidad en las nuevas infecciones anuales por transmisión sexual entre las personas con VIH que conocen y las que desconocen su infección



Estimación asumiendo la hipótesis más conservadora realizada para EEUU por Marks G, Crepaz N. Janssen RS. *AIDS* 2006

**Plan Multisectorial
frente a la infección
por VIH y el sida
España 2008-2012**

Tabla 3. Diez prioridades para el periodo 2008-2012.

- Coordinación multisectorial
- Lucha contra el estigma y la discriminación
- Diagnóstico precoz
- Prevención en personas que se inyectan drogas y sus parejas
- Prevención en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
- Prevención en inmigrantes
- Prevención en jóvenes
- Prevención positiva
- Sistema de notificación de nuevos diagnósticos de VIH de base poblacional
- Cooperación internacional



Conclusiones VIH en España 2009: Juntos para un diagnóstico precoz

Teresa Robledo. *Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Política Social*

El diagnóstico precoz de la infección por VIH es una prioridad en España, al igual que toda Europa y en el mundo. Sin diagnóstico, no hay acceso al tratamiento. Y sin diagnóstico, la transmisión de la infección es mayor.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

N ENGL J MED 352;6 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 10, 2005

Routine Screening for HIV Infection — Timely and Cost-Effective

Samuel A. Bozzette, M.D., Ph.D.

Cost-Effectiveness of Screening for HIV
in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy

Gillian D. Sanders, Ph.D., Ahmed M. Bayoumi, M.D., Vandana Sundaram, M.P.H.,

CONCLUSIONS

The cost-effectiveness of routine HIV screening in health care settings, even in relatively low-prevalence populations, is similar to that of commonly accepted interventions, and such programs should be expanded.

Expanded Screening for HIV in the United States — An Analysis of Cost-Effectiveness

A. David Paltiel, Ph.D., Milton C. Weinstein, Ph.D., April D. Kimmel, M.Sc.,

CONCLUSIONS

In all but the lowest-risk populations, routine, voluntary screening for HIV once every three to five years is justified on both clinical and cost-effectiveness grounds. One-time screening in the general population may also be cost-effective.

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00592.x

HIV Medicine (2008), 9 (Suppl. 2), 34–40

© 2008 British HIV Association

ORIGINAL RESEARCH

Indicator disease-guided testing for HIV – the next step for Europe?

B Gazzard,¹ N Clumeck,² A d'Arminio Monforte³ and JD Lundgren⁴¹Chelsea and Westminster Hospital, London, UK, ²Department of Infectious Diseases, Chu St Pierre, Brussels, Belgium,³Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Polo Universitario San Paolo, Milan, Italy and ⁴Rigshospitalet & University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

HIV should preferably be diagnosed in its earlier stages. To optimize the chances of doing so, HIV testing in patients presenting with one of several indicator diseases and conditions is recommended. Patients presenting with tuberculosis and other AIDS-defining conditions should be tested. Patients with sexually transmitted diseases should be offered an HIV test, as should patients with certain types of cancers and laboratory abnormalities. Governments should consider adopting opt-out testing for pregnant women. These recommendations should be considered for implementation by all types of health professionals across Europe, and audits to study the extent of their being followed, conducted and reported to the European AIDS Clinical Society webpage (www.eacs.eu).

Keywords: audit, HIV testing, indicator disease*Received: 28 February 2008, accepted 31 March 2008*

Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

Search

[Home](#) | [Current Issue](#) | [Past Issues](#) | [In the Clinic](#) | [ACP Journal Club](#) | [CME](#) | [Collections](#) | [Patient Audio/Video](#) | [Mobile](#) | [Subscribe](#) | [Tools](#) | [Help](#) | [ACP Online](#)

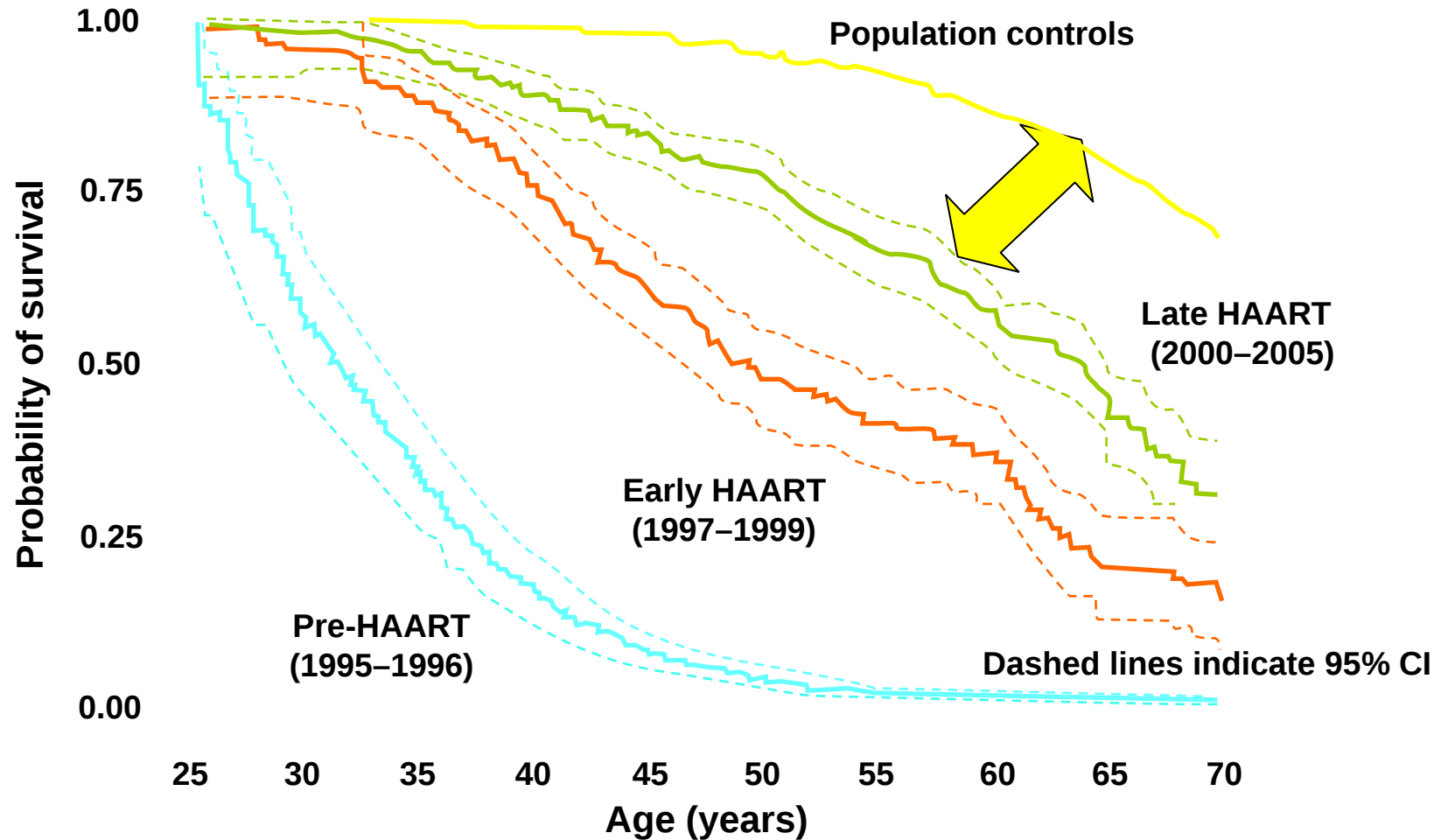
CLINICAL GUIDELINES

Screening for HIV in Health Care Settings: A Guidance Statement From the American College of Physicians and HIV Medicine Association

► Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Vincenza Snow, MD; Paul Shekelle, MD; Robert Hopkins, Jr., MD; and Douglas K. Owens, MD, MS, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians*

20 January 2009 | Volume 150 Issue 2

Survival Probability for Patients with HIVa and General Population

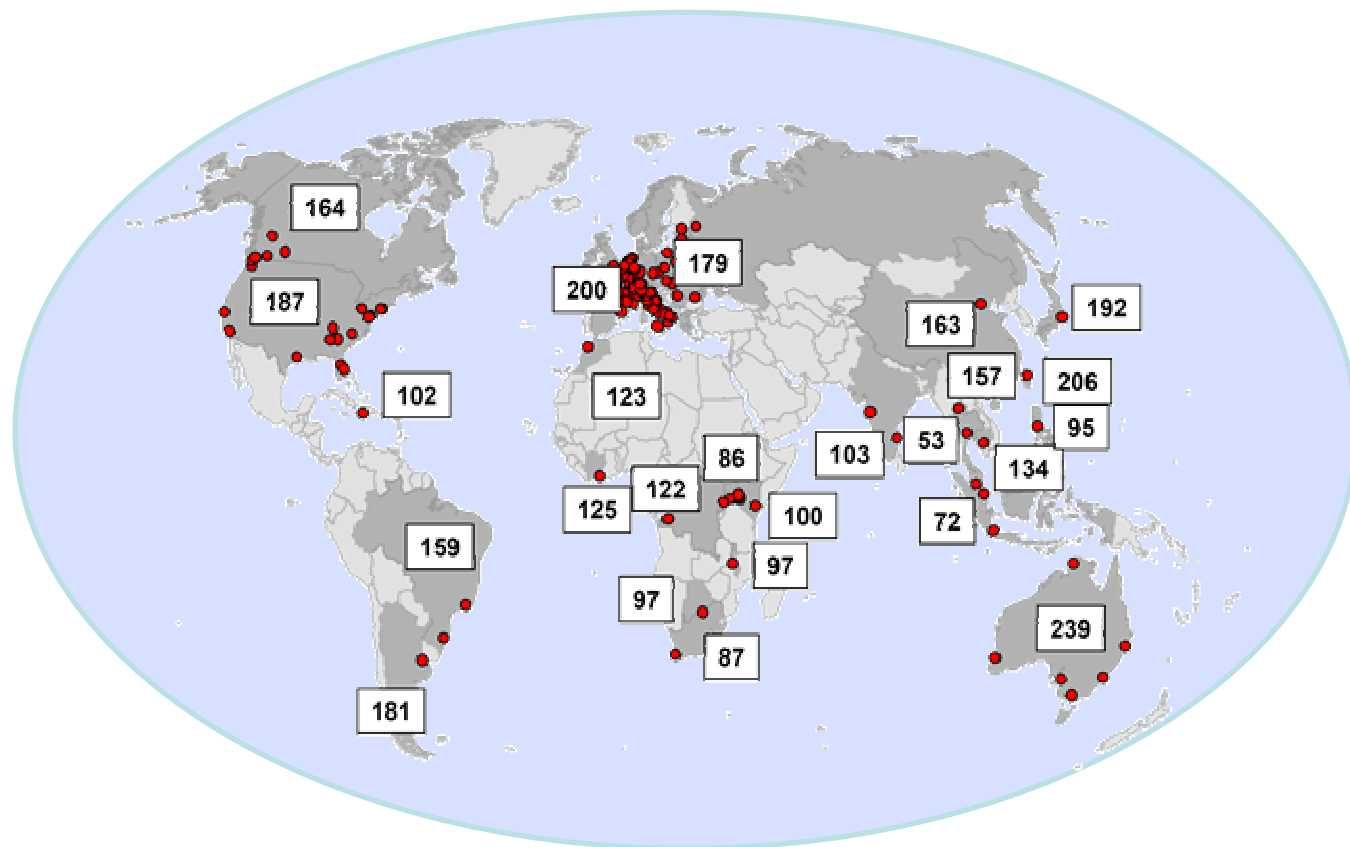


^aWithout known hepatitis C coinfection

CD4 counts are low at start of HAART

2003–2005

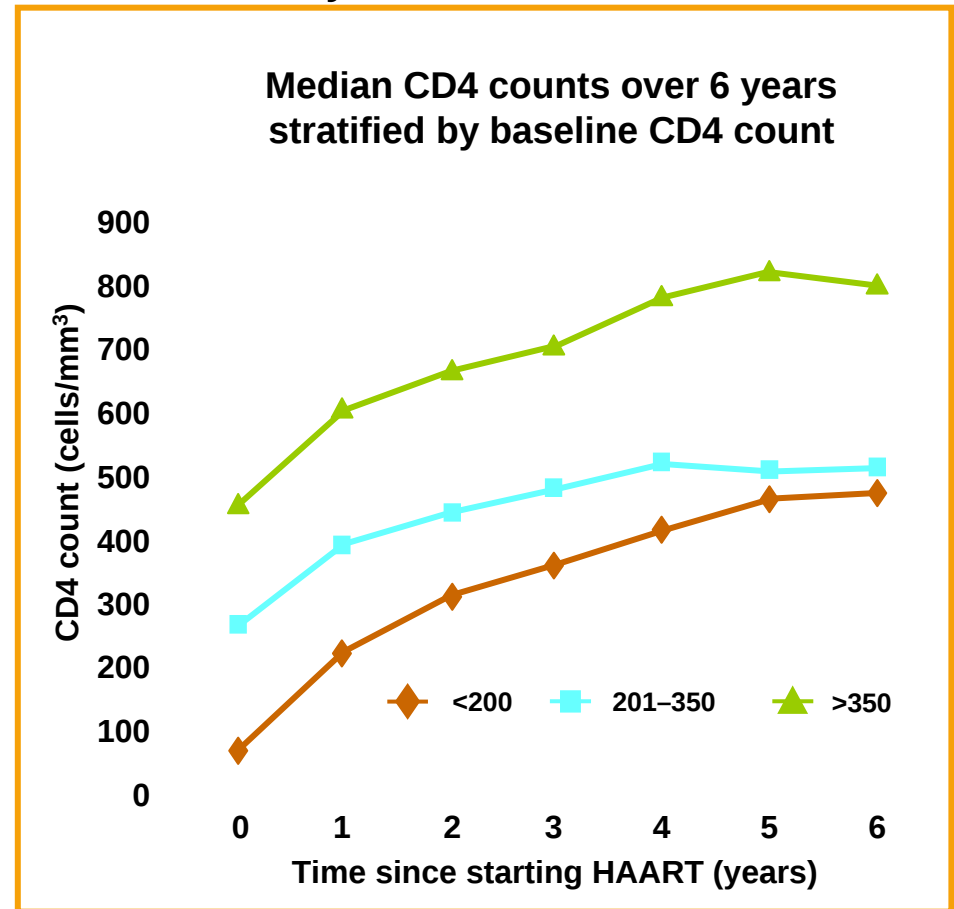
- 42 countries,
176 sites,
33,008 patients
- Low CD4 count at
start of treatment
indicates that
many patients
have advanced
disease



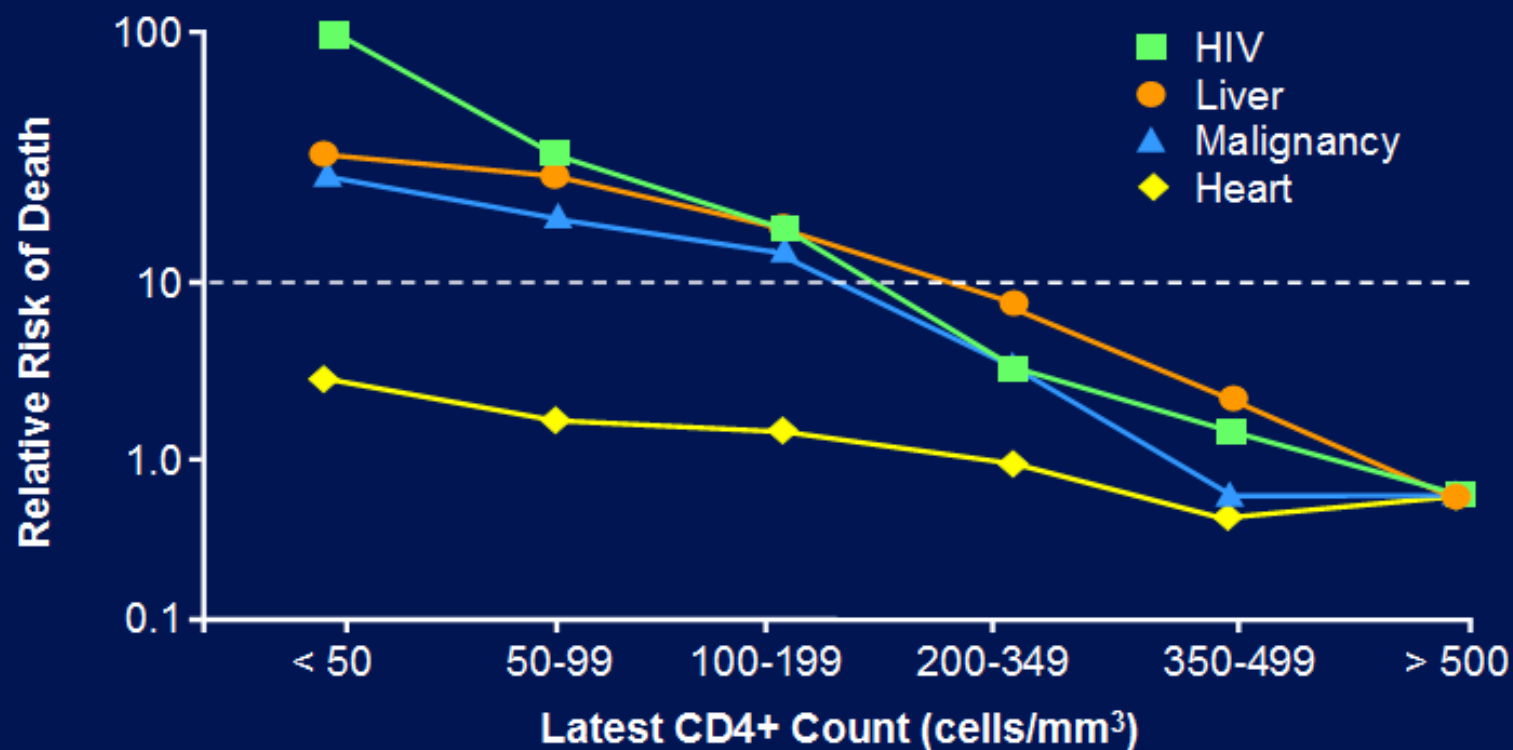
Effect of CD4 Count at Initiation on CD4 Cell Count Recovery

Johns Hopkins HIV clinical cohort

- Analysis of CD4 count recovery in ARV-treated patients (n=655) with sustained HIV RNA suppression (<400 copies/mL) up to 6 years, stratified by baseline CD4 counts
- Baseline >350 cells/mm³: CD4 counts significantly increased (p<0.05) and returned to near normal levels
- Baseline 201–350 and <200 cells/mm³: CD4 counts significantly increased (p<0.05) and plateaued below normal levels after 4 years

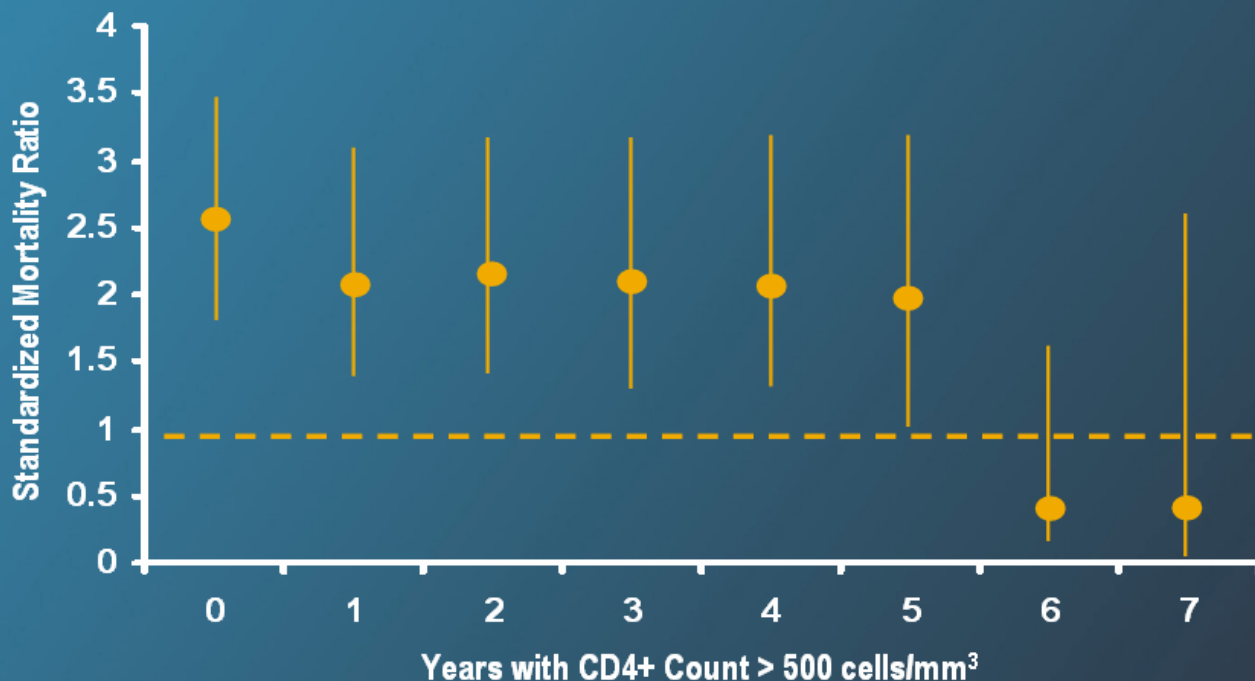


D:A:D: Higher CD4+ Count Associated With Lower Risk of Non-HIV Death



Survival Of Patients With CD4+ Cell Counts ≥ 500 Cells/mm³ For >5 Years Is Similar To That Of The General Population

APROCO and AQUITAINE cohorts



Standardized Mortality Ratio = Mortality in HIV-infected patients / Mortality in General Population

THE COST EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV DISEASE

KENNETH A. FREEDBERG, M.D., ELENA LOSINA, PH.D., MILTON C. WEINSTEIN, PH.D., A. DAVID PALTIEL, PH.D.,
CALVIN J. COHEN, M.D., GEORGE R. SEAGE, SC.D., M.P.H., DONALD E. CRAVEN, M.D., HONG ZHANG, B.A.,
APRIL D. KIMMEL, A.B., AND SUE J. GOLDIE, M.D., M.P.H.

Conclusions Treatment of HIV infection with a combination of three antiretroviral drugs is a cost-effective use of resources. (N Engl J Med 2001;344:824-31.)

Potential impact of early antiretroviral therapy on transmission

David Pao^a, Deenan Pillay^{b,c} and Martin Fisher^a

^aHIV/GUM Research Department, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton,
^bDepartment of Infection, University College London Medical School and ^cCentre for Infections, Health Protection Agency, London, UK

Correspondence to Deenan Pillay, Centre for Virology (Bloomsbury), Windeyer Building, 46 Cleveland Street, London W1T 4JF, UK
Tel: +44 20 7679 9482; fax: +44 20 7580 5896;
e-mail: d.pillay@ucl.ac.uk

Current Opinion in HIV and AIDS 2009,
4:215–221

Purpose of review

In this review, we will discuss the potential of early highly active antiretroviral therapy (HAART) to reduce the sexual transmission of HIV on an individual and population level. We will focus on the biological plausibility and behavioural factors associated with HAART use and interventions that might influence such a strategy.

Recent findings

Empiric and phylogenetic studies support the view that recent HIV infection is a highly infectious disease stage. Evidence increasingly demonstrates that individuals on fully suppressive HAART are significantly less likely to transmit HIV to sexual partners and some even suggest that such individuals cannot transmit HIV. Changes in risk behaviour are associated with the availability of HAART but behavioural studies offer contradictory observations regarding the direction and magnitude of these changes. This in turn makes the intricate assumptions and therefore outcomes of many complex mathematical modelling studies less secure. Furthermore, there is evidence that it is those individuals with undiagnosed HIV infection who contribute significantly to onward sexual transmission.

Summary

At an individual level, HAART will reduce viral load and, therefore, infectiousness, although whether to zero or not remains controversial. At a population level, if recent infection and undiagnosed infections continue to drive onward transmission, earlier treatment will only alter the pandemic if accompanied by an improvement in diagnosing the undiagnosed and recognizing recent infection.

Beneficios y Riesgos TAR precoz

Beneficio: Prevención

Daño inmunológico irreversible
Complicaciones VIH no-sida
Transmisión

Riesgo: Fracaso

Toxicidad
Resistencia

Coste



TAR y Perspectivas de Futuro

- 1.- Lo básico
- 2.- El rollo
- 3.- Lo interesante
- 4.- Lo necesario
- 5.- **El futuro**

EDITORIAL COMMENT

**Predicting the potential benefits of early initiation of ART:
time to do a trial to find out**Andrew N. Phillips^a and Sean Emery^b

^aHIV Epidemiology and Biostatistics Group, Research Department of Infection and Population Health, UCL Medical School, London, UK and ^bNational Centre for HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, Australia

Correspondence to Andrew N. Phillips, HIV Epidemiology and Biostatistics Group, Research Department of Infection and Population Health, UCL Medical School, London, UK

E-mail: a.phillips@pcps.ucl.ac.uk

Current Opinion in HIV and AIDS 2009, 4:165–166

provide the first randomized evidence, apart from a small subanalysis in SMART [11], comparing risk of these events between people starting and those not starting ART, and will provide key insights into the pathogenesis of the various serious conditions which make up the endpoint (particularly given the sample repository that will be built). If it shows a benefit of early ART it will change clinical practice in a fundamental way. Such a

START: Study Design

HIV-infected participants with CD4 cell
counts >500 cells/mm³

Early ART group

Immediately initiate ART

n=450 at 70 sites for pilot phase
n=2000 (est.) for definitive study

Deferred ART group

Defer ART until CD4 <350
cells/mm³ or symptoms
develop

n=450 at 70 sites for pilot phase
n=2000 (est.) for definitive study

Lopinavir–Ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir–Ritonavir and 2 Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV: 96-Week Analysis

Jose R. Arribas, MD, Rafael Delgado, MD,† Alberto Arranz, MD,‡ Rosa Muñoz, MD, PhD,*
Joaquin Portilla, MD,§ Juan Pasquau, MD,|| María J. Pérez-Elias, MD,¶ Jose A. Iribarren, MD,#
Rafael Rubio, MD,** Antonio Ocampo, MD,†† Matilde Sánchez-Conde,‡‡ Hernando Knobel, MD,§§
Piedad Arazo, MD,||| Jesús Sanz, MD,‡¶ José López-Aldeguer, MD,## María L. Montes, MD,*
and Federico Pulido, MD,*** for the OK04 Study Group*

(J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:147–152)

Conclusions: At 96-week lopinavir/ritonavir monotherapy with reintroduction of nucleosides as needed was noninferior to continuation of triple therapy. Incidence of adverse events leading to treatment discontinuation was significantly lower with monotherapy.

Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S.,

Infection with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) requires the presence of a CD4 receptor and a chemokine receptor, principally chemokine receptor 5 (CCR5). Homozygosity for a 32-bp deletion in the CCR5 allele provides resistance against HIV-1 acquisition. We transplanted stem cells from a donor who was homozygous for CCR5 delta32 in a patient with acute myeloid leukemia and HIV-1 infection. The patient remained without viral rebound 20 months after transplantation and discontinuation of antiretroviral therapy. This outcome demonstrates the critical role CCR5 plays in maintaining HIV-1 infection.

N Engl J Med 2009;360:692-8.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

FREE NEJM E-TOC

HOME

SUBSCRIBE

CURRENT ISSUE

PAST ISSUES

COLLECTIONS

Keyword, citation, or author

SEARCH

Advanced Search

Welcome JUAN E. LOSA GARCIA MD | [Get NEJM's E-Mail Table of Contents - FREE!](#) | [Personal Archive](#) | [Sign Out](#)

EDITORIAL

[◀ Previous](#)

Volume 333:450-451

[August 17, 1995](#)

Number 7

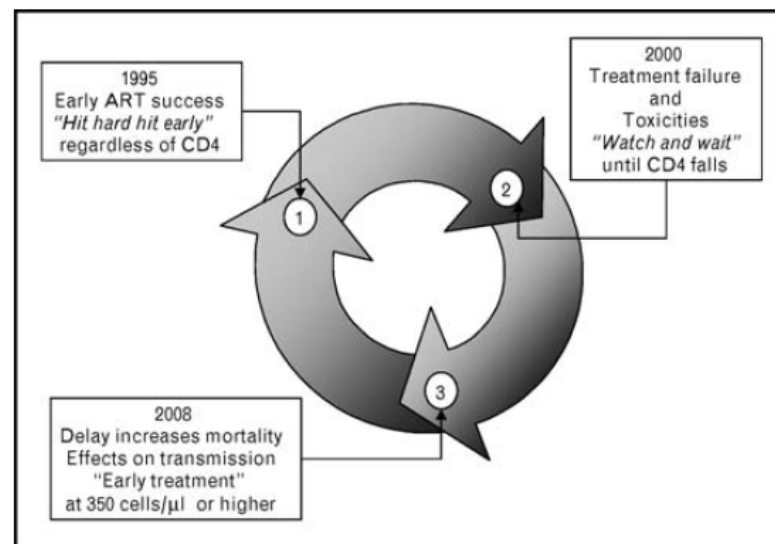
[Next ▶](#)

Time to Hit HIV, Early and Hard

David D. Ho, M.D.

Is it time again to hit HIV early and hard?
Can we hit HIV early and hard now ?
Must we hit HIV early and hard now ?

Figure 1 Evolution of CD4 treatment criteria for ART initiation



ART, antiretroviral therapy.

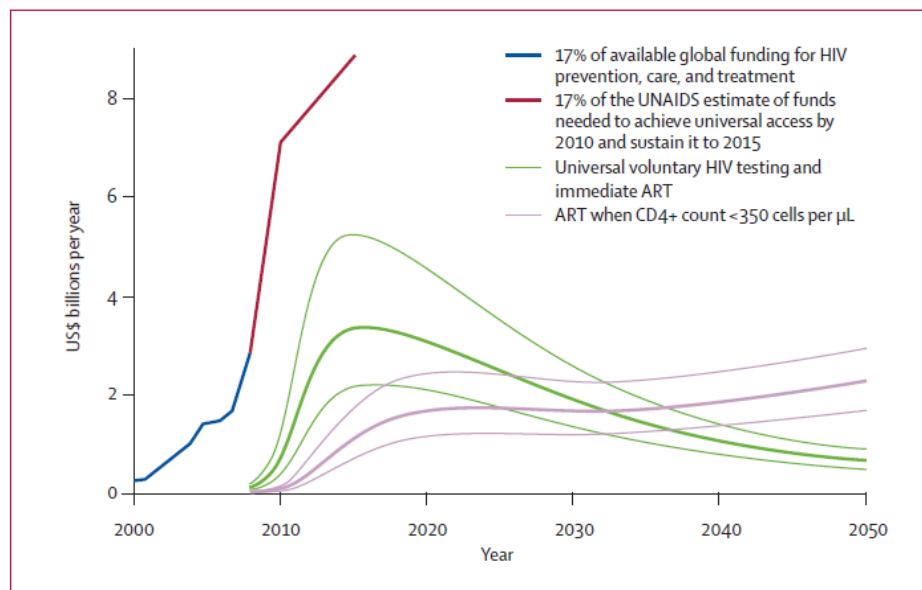
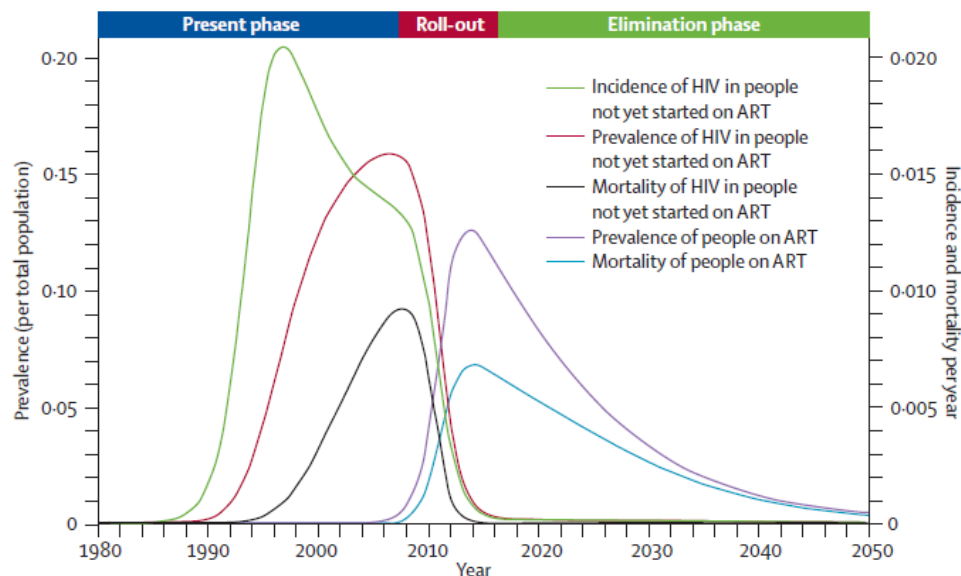
Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

Lancet 2009; 373: 48–57

Reuben M Granich, Charles F Gilks, Christopher Dye, Kevin M De Cock, Brian G Williams

Findings The studied strategy could greatly accelerate the transition from the present endemic phase, in which most adults living with HIV are not receiving ART, to an elimination phase, in which most are on ART, within 5 years. It could reduce HIV incidence and mortality to less than one case per 1000 people per year by 2016, or within 10 years of full implementation of the strategy, and reduce the prevalence of HIV to less than 1% within 50 years. We estimate that in 2032, the yearly cost of the present strategy and the theoretical strategy would both be US\$1.7 billion; however, after this time, the cost of the present strategy would continue to increase whereas that of the theoretical strategy would decrease.

Interpretation Universal voluntary HIV testing and immediate ART, combined with present prevention approaches, could have a major effect on severe generalised HIV/AIDS epidemics. This approach merits further mathematical modelling, research, and broad consultation.



TAR y Perspectivas de Futuro: Conclusiones (1)

1982-1996: Infecciones Oportunistas

1996-2007: Antirretrovirales

2007-... : ¿Inmunología?

Síndrome de Inmunoactivación Adquirida

TAR y Perspectivas de Futuro: Conclusiones (2)

HIV: ¿test and treat?

Tratamiento Antirretroviral y Perspectivas de Futuro

Juan E. Losa

