

¿Cuándo y con qué empezar el TAR?

Rafael Rubio García
Unidad Infección VIH
Hospital 12 Octubre
Madrid

Caso 1

Historía Clínica

- Varón de 28 años diagnosticado de infección VIH
- Homosexual
- Sexualmente activo (generalmente utiliza preservativo). No pareja estable
- No síntomas
- No comorbilidades conocidas
- HBsAg negativo, VHC IgG negativo
- CD4 entre 500-650 cel/mm³
- CV: 30.000-50.000 copias/ml
- Dispuesto a iniciar TAR si se lo recomendamos, aunque preferiría no empezar de momento

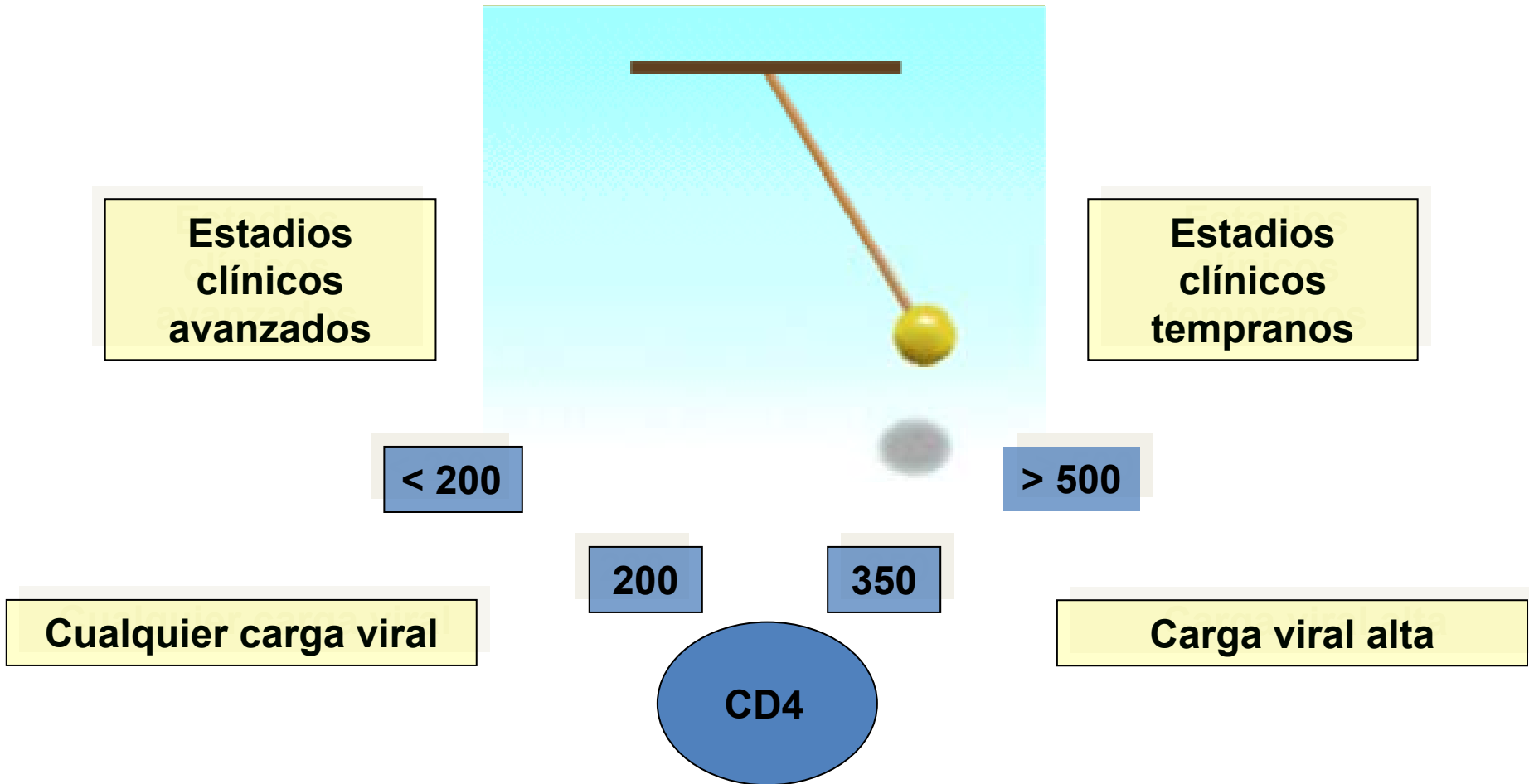
¿Qué recomendaríais respecto a comenzar con TAR?

1. Fuertemente recomendado
2. Recomendado pero sin evidencias consistentes para empezar
3. Es posible esperar si el paciente lo prefiere
4. Otras

Si usted recomienda que empiece el TAR, ¿cual es el mejor argumento?

1. Un estudio de cohorte apoya empezar con CD4>500 cel/mm³
2. Preocupación acerca de daño irreversible para el sistema inmune y/o cerebro
3. Preocupación acerca de los efectos de la inflamación, inmuno-activación, coagulación sobre diferentes órganos
4. Reducir el riesgo de transmisión
5. Algunas guías recomiendan empezar en esta situación
6. Otras

¿Cuándo empezar el TAR?



¿Cuándo empezar el TAR?
2011

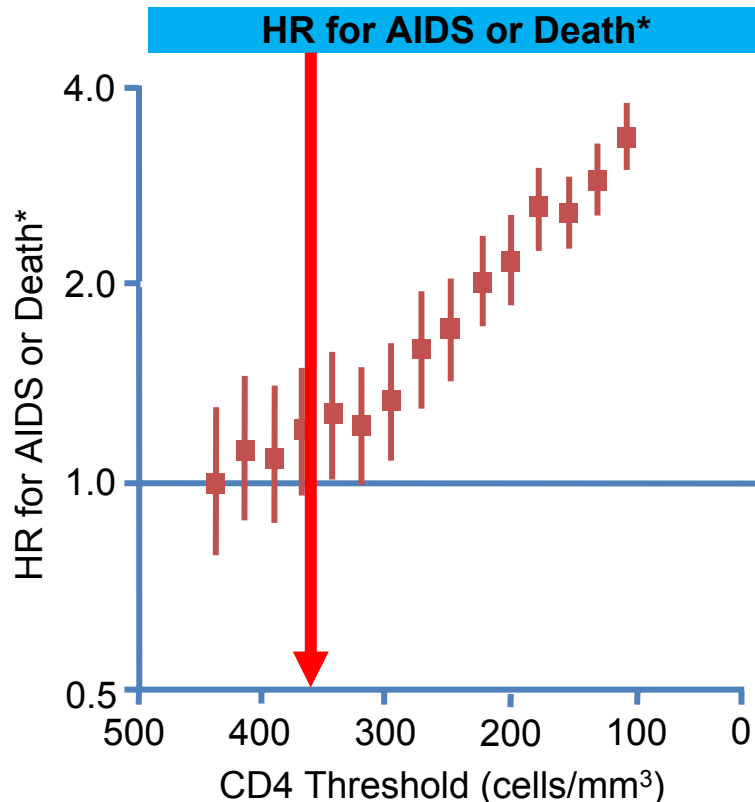
CD4 > 350-500 células/mm³

¿Qué evidencia científica tenemos para iniciar
TAR en este escenario?

- Ensayos Clínicos
 - SMART
 - HPTN 052
- Estudios de cohortes
 - ART Cohort
 - NA-ACCORD
 - CASCADE

ART CC: Supports Initiating ART at CD4 Threshold of 350 cells/mm³

- Analysis of 15 cohorts from US and Europe (ART Cohort Collaboration)
- N = 24,444



HR for AIDS or Death*

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)

*Adjusted for lead-time and unobserved events.

Sterne J, et al. CROI 2009. Abstract 72LB.

Graphic reproduced with permission for educational use only.

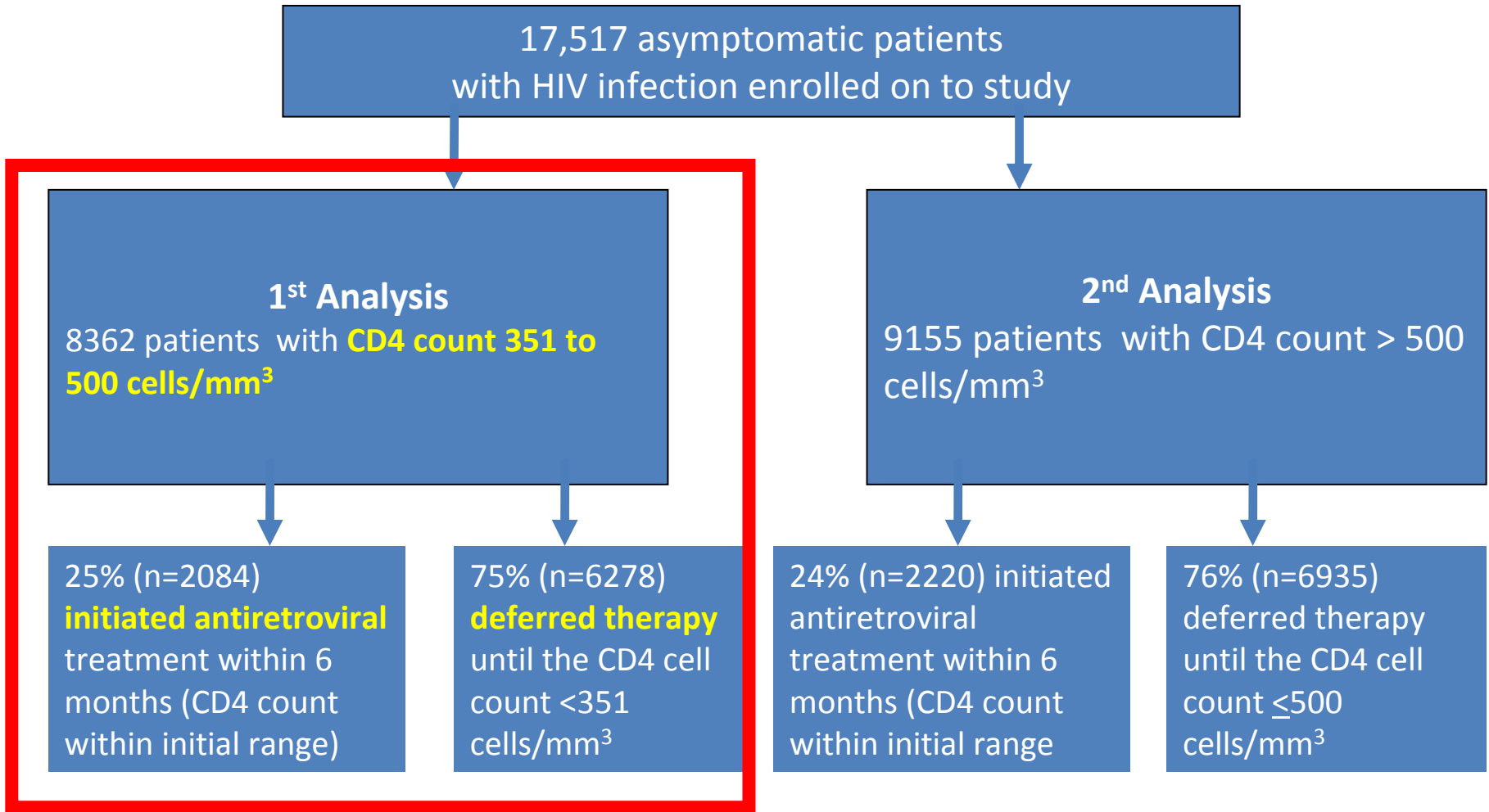
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

N Engl J Med 2009;360:1815–1826

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*

NA-ACCORD study design



NA-ACCORD: Resultados

Primer análisis: pacientes con CD4 entre 351 y 500 cel/mm³.

Pacientes con riesgo de muerte asociado con diferir el inicio del TAR, con ajuste de nivel de RNA VIH, edad y sexo.

Variable	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sin incluir datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.69 (1.26–2.26)	<0.001
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.68 (1.48–1.91)	<0.001
Con la inclusión de datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.63 (1.21–2.19)	0.002
Sexo femenino	1.47 (1.02–2.12)	0.04
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.89 (1.69–2.11)	<0.001

CASCADE: Risk of AIDS and Death by CD4+ Cell Count Strata at Start of ART

- CASCADE collaboration: observational cohort of HIV seroconverters from **23 clinical cohorts in Europe, Australia, Canada** similar to NA-ACCORD and ART-CC
 - Current analysis included **9455 patients** ≥ 6 mos after estimated seroconversion in CD4+ cell count strata up to 799 cells/mm³
 - Study period: January 1, 1996 - May 31, 2009
- Endpoints
 - AIDS or death
 - Death
 - Non-AIDS outcomes not included

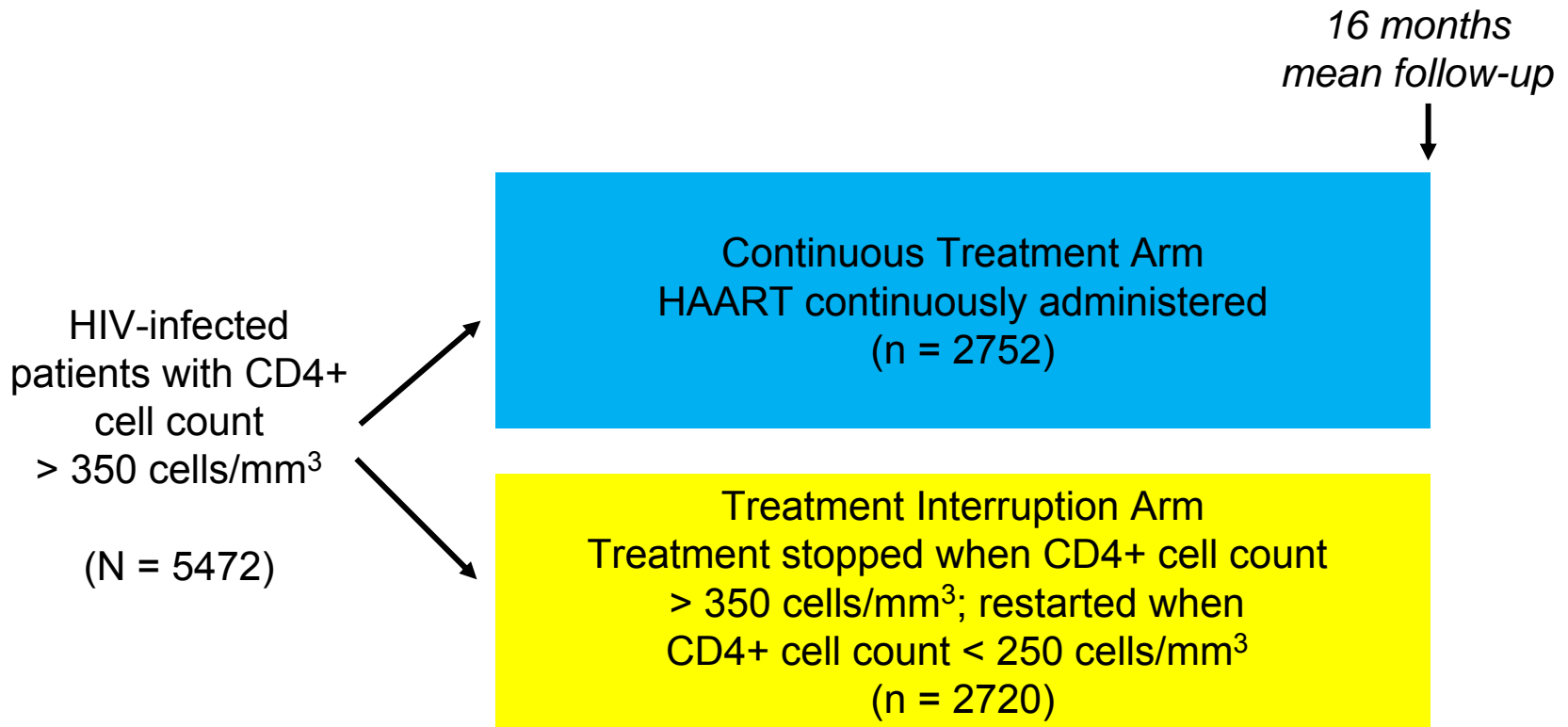
Effect of Tx Initiation on AIDS and Death

CD4+ Cell Count, cells /mm ³	Adjusted HR (95% CI)
0-49	0.32 (0.17- 0.59)
50-199	0.48 (0.31-0.74)
200-349	0.59 (0.43-0.81)
350-499	0.75 (0.49-1.14)
500-799	1.10 (0.67-1.79)

Effect of Tx Initiation on Death

CD4+ Cell Count, cells/mm ³	Adjusted HR (95% CI)
0-49	0.37 (0.14-0.95)
50-199	0.55 (0.28-1.07)
200-349	0.71 (0.44-1.15)
350-499	0.51 (0.33-0.80)
500-799	1.02 (0.49-2.12)

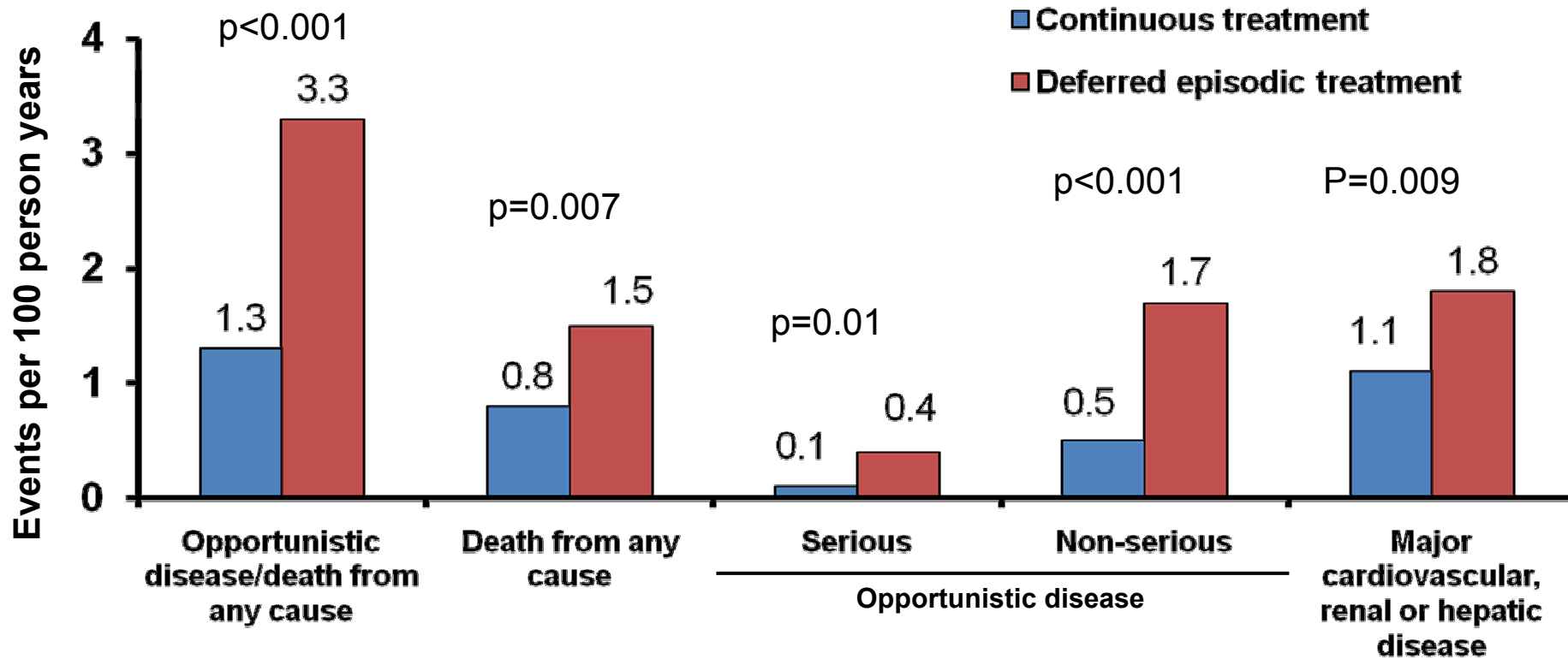
SMART: Study Design



- Independent data and safety monitoring board reviewed interim study data annually
 - Board recommended that study enrollment halted on January 11, 2006
 - Significant safety risk in treatment interruption group

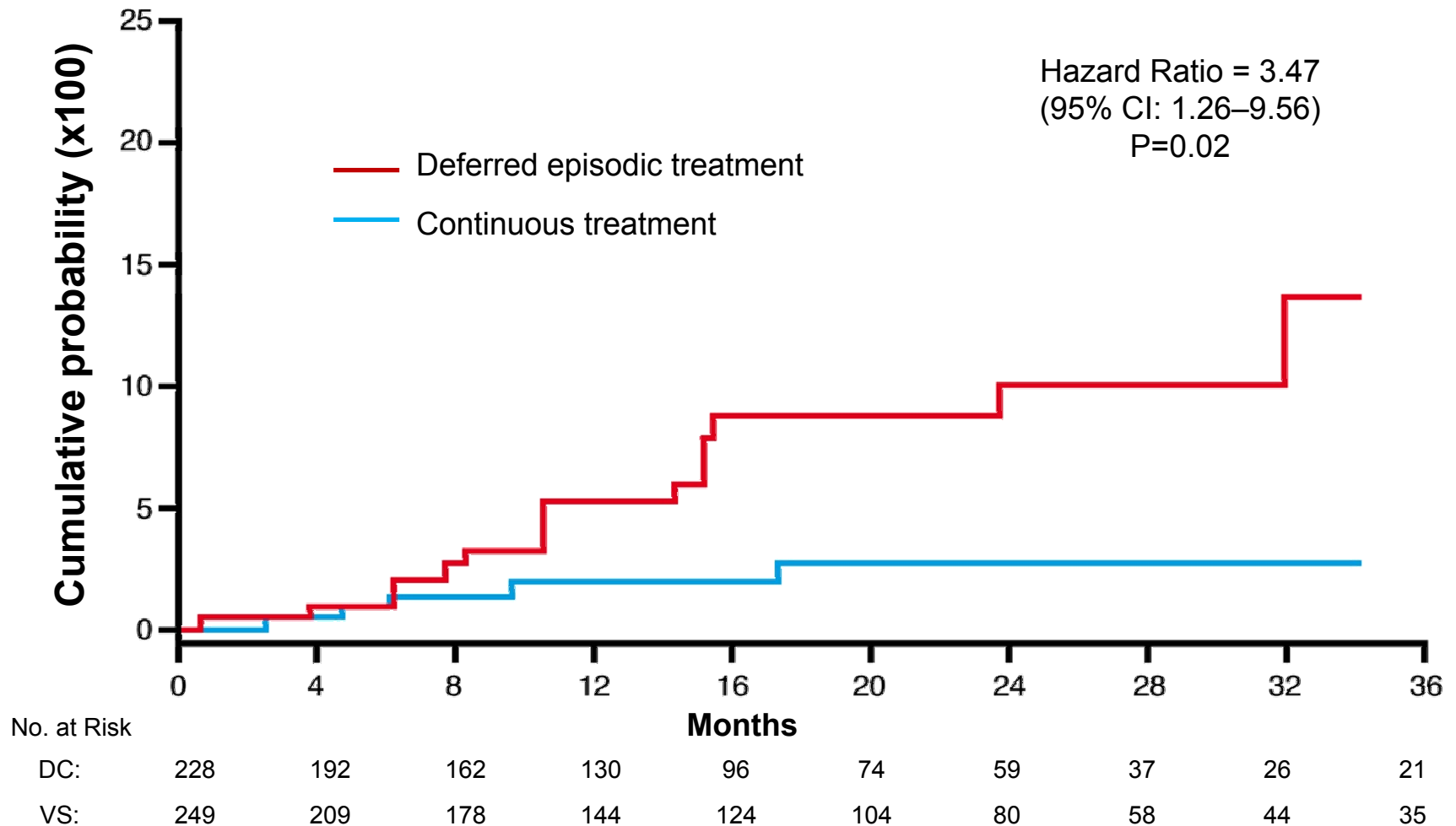
SMART study

Opportunistic disease, death and major non-AIDS events



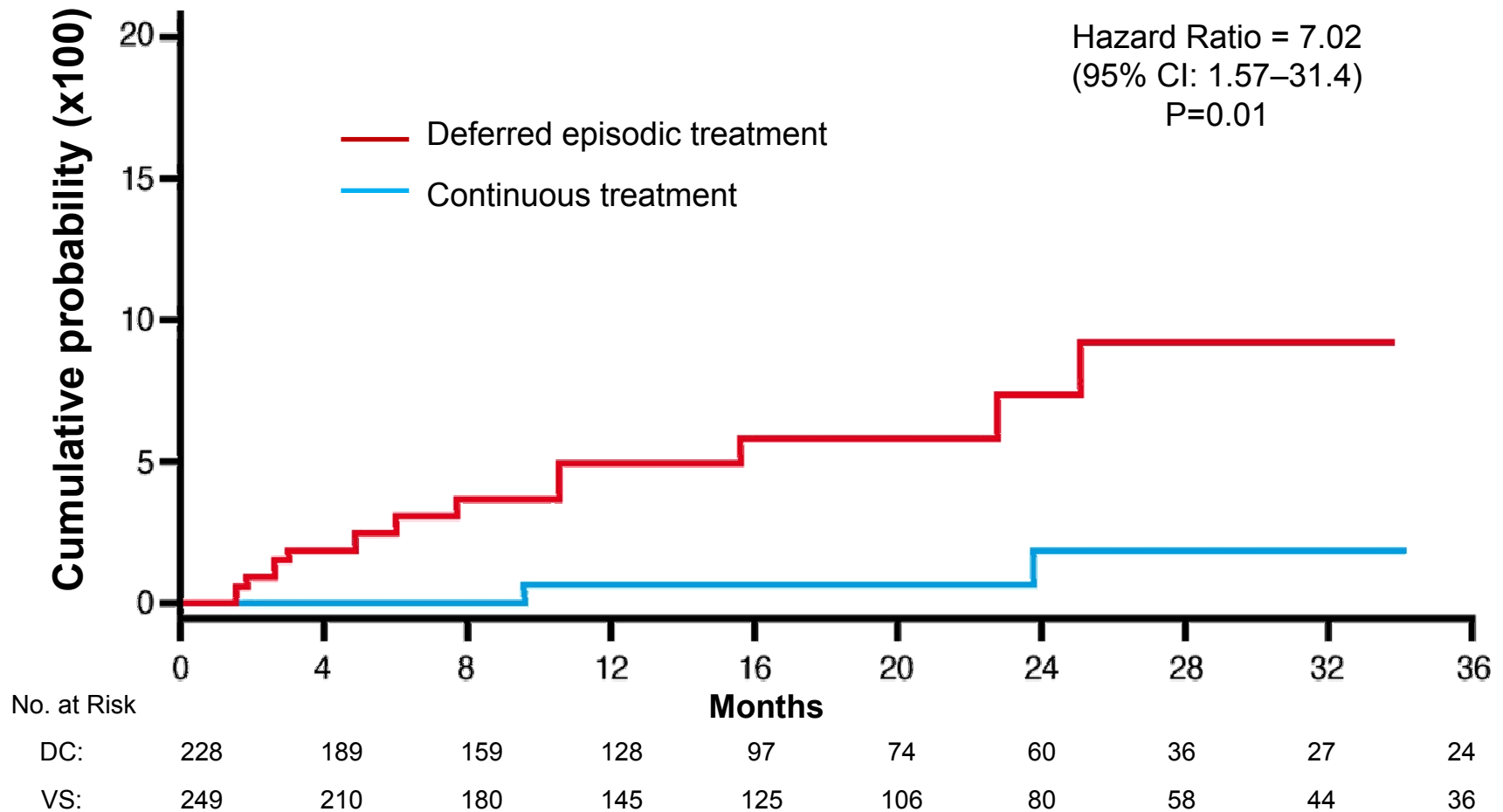
SMART. Subestudio en pacientes con CD4 >350 naives o no tratados ≥ 6 meses

Opportunistic disease and death

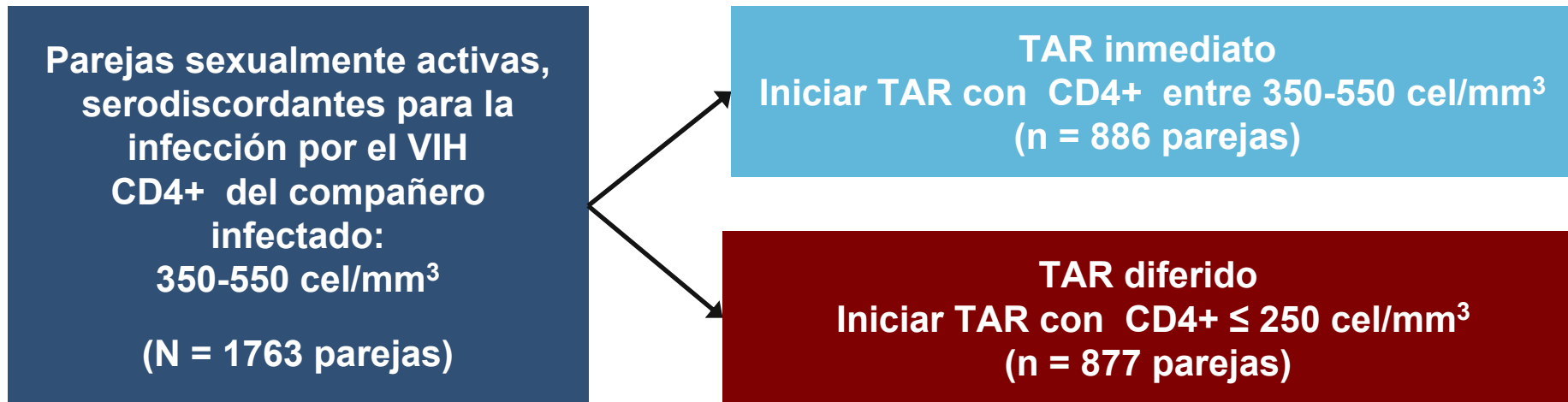


SMART. Subestudio en pacientes con CD4 >350 naives o no tratados ≥ 6 meses

Serious non-AIDS events (cardiovascular, renal and hepatic disease plus non-AIDS-defining cancers) **and non-opportunistic disease death**



HPTN 052: TAR inmediato frente a TAR diferido en parejas serodiscordantes



- **Criterio principal de eficacia:** transmisión de la infección VIH-1 relacionada virológicamente (confirmada por análisis genéticos y comparación estadística de virus de ambos miembros de la pareja).
- **Criterio Clínico Primario:** Eventos de estadio 4 de la OMS, TB pulmonar, infección bacteriana grave y/o muerte.
- Las parejas recibieron asesoramiento intensivo sobre reducción de riesgos y el uso de preservativos.
- Mediana de seguimiento: 1,7 años.

En mayo del 2011 el DSMB del estudio decidió su interrupción.

HPTN 052

Se formulan dos preguntas en este estudio:

1. ¿El TAR de un paciente con infección VIH reduce la tasa de transmisión a su pareja seronegativa?
2. ¿El **TAR inmediato** enlentece la progresión de la enfermedad en el paciente infectado por VIH, respecto al **inicio diferido**?

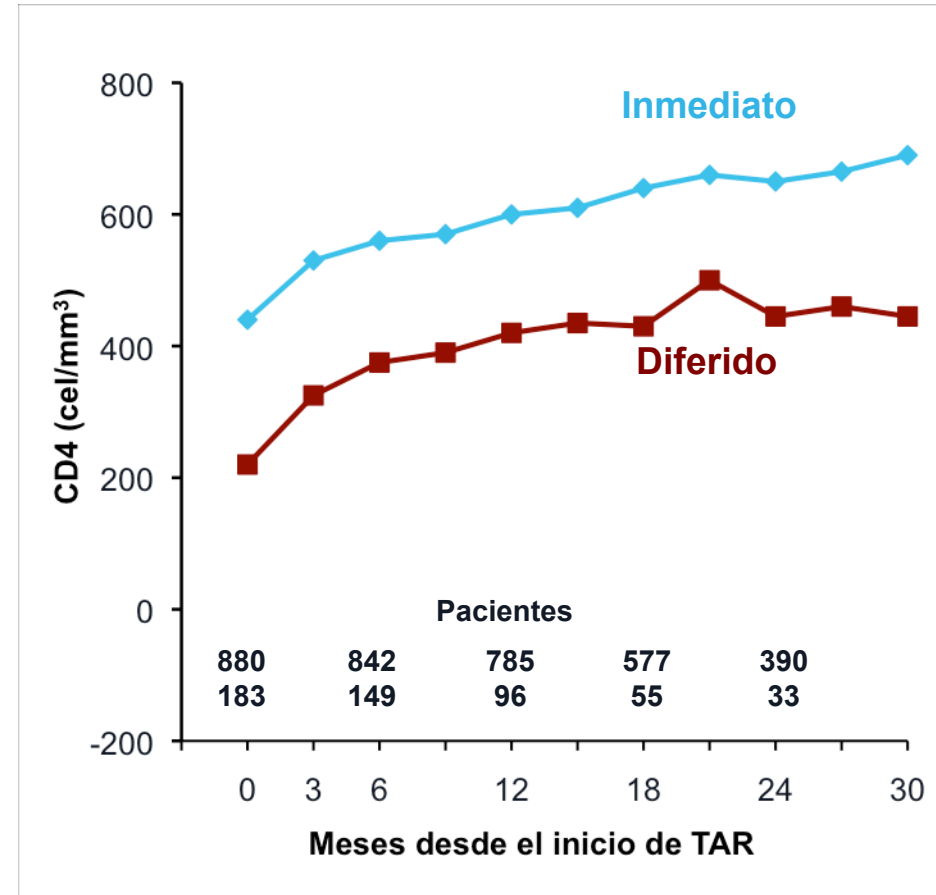
HPTN 052: características basales

	Inmediato N=886	Diferido N=877
Mujeres	49%	50%
Edad		
18-25	16%	18%
26-40	63%	62%
>40	21%	19%
Origen		
Asia	30%	30%
América del Norte/Sur	16%	16%
África	54%	54%
CD4 (cels/mm³)	442	428
RNA HIV-1 RNA (log₁₀ copias/mL)	4,4	4,4
Profilaxis con TMP/SMX	7%	7%
Profilaxis con isoniacida	4%	4%

HPTN 052: Respuestas virológica e inmunológica al TAR

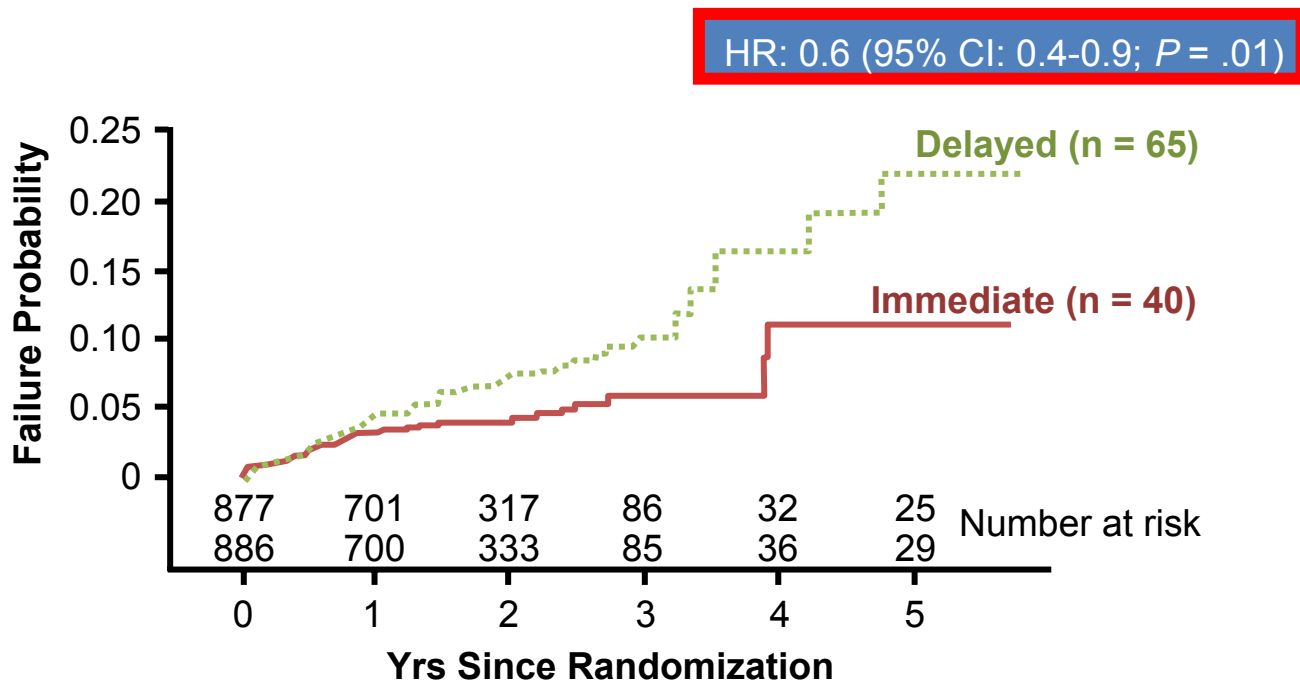
- **Eficacia virológica:**
 - **TAR inmediato:** 90% tienen carga viral <400 c/mL al año.
 - **TAR diferido:** 93% (96% no africanos; 85% africanos) tienen carga viral <400 c/mL al año.
- **Fracasos virológicos:**
 - TAR inmediato 5,1%.
 - TAR diferido 2,7%.
- **Empiezan una segunda pauta:**
 - TAR inmediato 67%
 - TAR diferido 60%

Respuesta inmunológica



HPTN 052: Primary Clinical Events During Follow-up

- 41% reduction in HIV-related clinical events in HIV-infected patients randomized to immediate vs delayed therapy
 - Excess events in delayed arm driven mainly by TB (33 vs 17 cases), particularly extrapulmonary TB (17 vs 3 cases)



Grinsztejn B, et al. IAS 2011. Abstract MOAX0105.

Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2011;[Epub ahead of print].

HPTN 052: Eventos clínicos

- **Evento clínico primario:** 105 pacientes:

- TAR inmediato: 40.
- TAR diferido: 65.

HR=0,6 (0,4 - 0,9), P=0,01

- TB extrapulmonar más frecuente en TAR diferido ($P < 0,002$).
- Mayor mortalidad con TAR diferido, pero no significativa HR=0,77, (0,34 - 1,76), $P > 0,5$.
- Efectos adversos:
 - TAR inmediato: 24%.
 - TAR diferido: 5%.

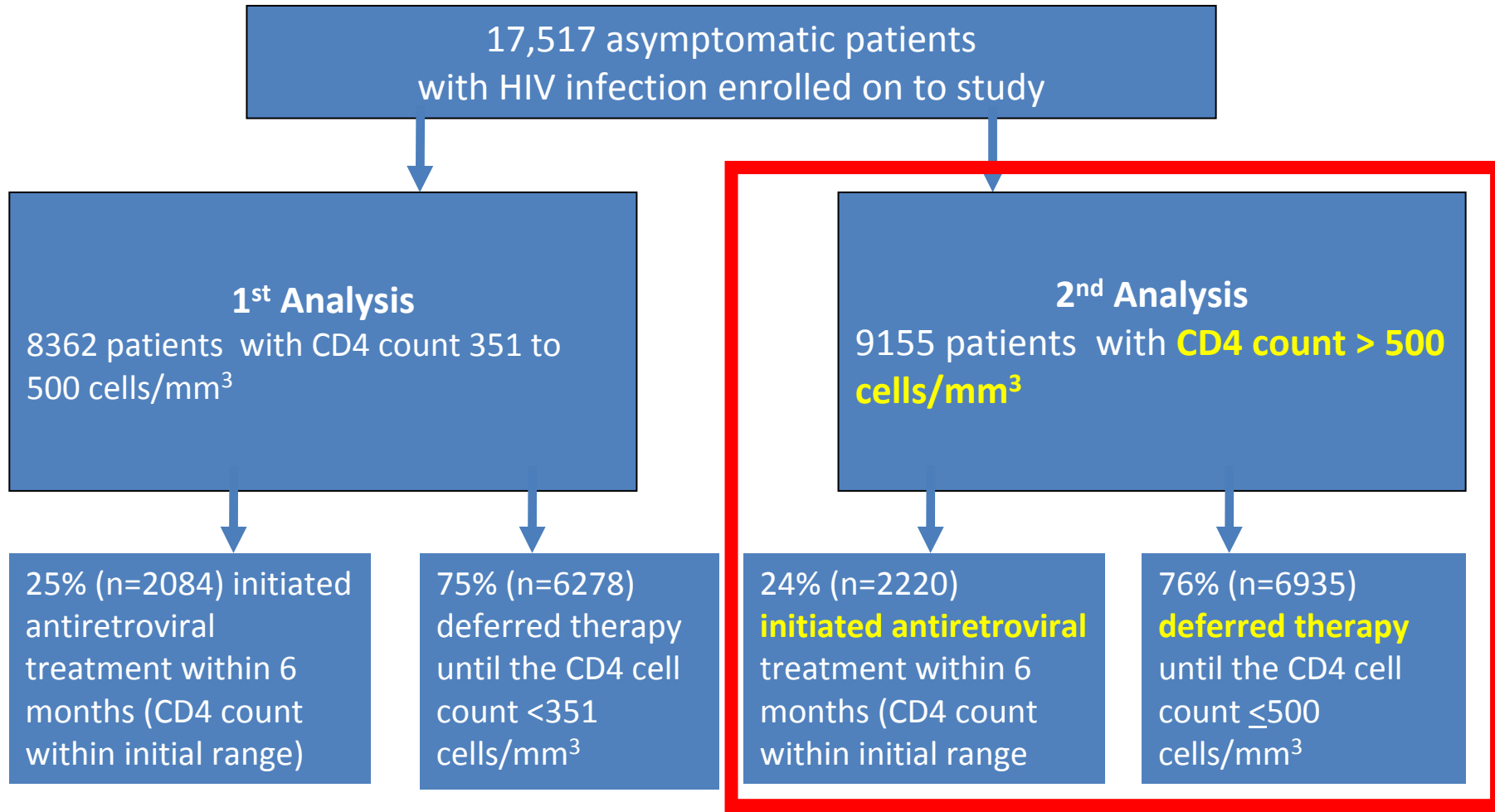
	Inmediato	Diferido
Total (N=129)	53	76
Tuberculosis	17	33
Infección bacteriana grave	16	11
Muerte	10	13
Herpes simple crónico	3	7
Neumonía bacteriana recurrente	2	2
Candidiasis esofágica	2	2

CD4 > 500 células/mm³

¿Qué evidencia científica tenemos para iniciar
TAR en este escenario?

- Ensayos Clínicos
 - START (no resultados disponibles)
 - SMART
 - HPTN 052
- Estudios de cohortes
 - ART Cohort
 - NA-ACCORD
 - CASCADE

NA-ACCORD. Diseño del estudio



NA-ACCORD: Resultados

Segundo análisis: pacientes con CD4 > 500 cel/mm³.

Pacientes con **riesgo de muerte** asociado con diferir el inicio del TAR, con ajuste de nivel de RNA VIH, edad y sexo.

Variable	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sin incluir datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.94 (1.37–2.79)	<0.001
Sexo femenino	1.85 (1.33–2.59)	<0.001
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.83 (1.62–2.06)	<0.001
CD4 basales (por 100 cel/mm ³)	0.93 (0.87–0.99)	0.03
Con la inclusión de datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.85 (1.20–2.86)	0.006
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.81 (1.58–2.07)	<0.001

START 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=2,000 (est.) for definitive study

Deferred ART Group

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

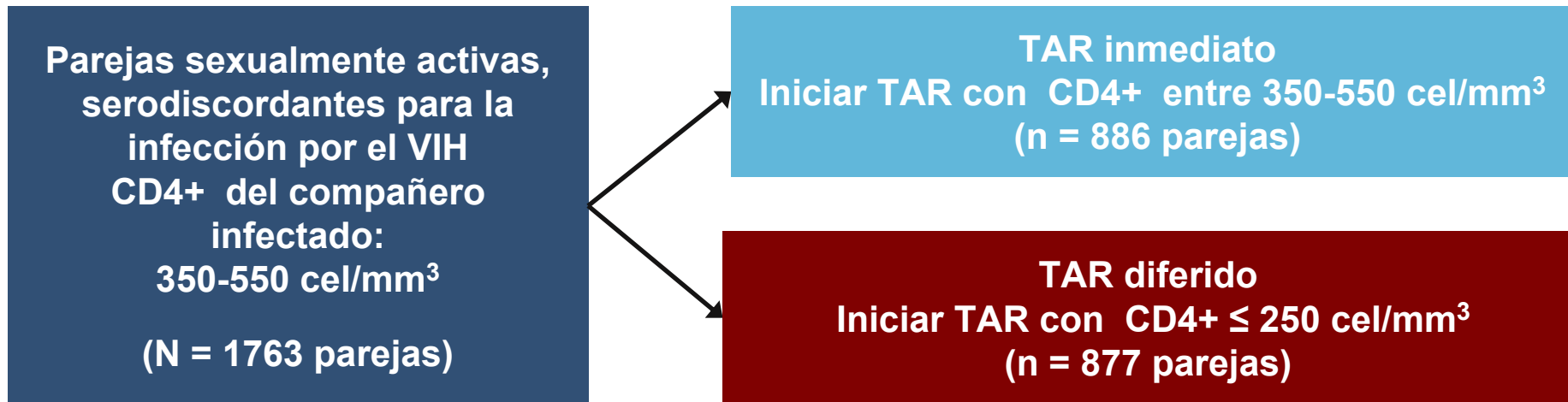
N=450 at 70 sites for pilot phase
N=2,000 (est.) for definitive study

Si el paciente se negara a utilizar preservativo
en sus relaciones sexuales

¿Que le parece más adecuado hacer?

1. Respetar la decisión del paciente
2. Hablar con su pareja para que le obligue a ponérselo
3. Iniciar el tratamiento antirretroviral para reducir el riesgo de transmisión
4. Otras recomendaciones que se os ocurran

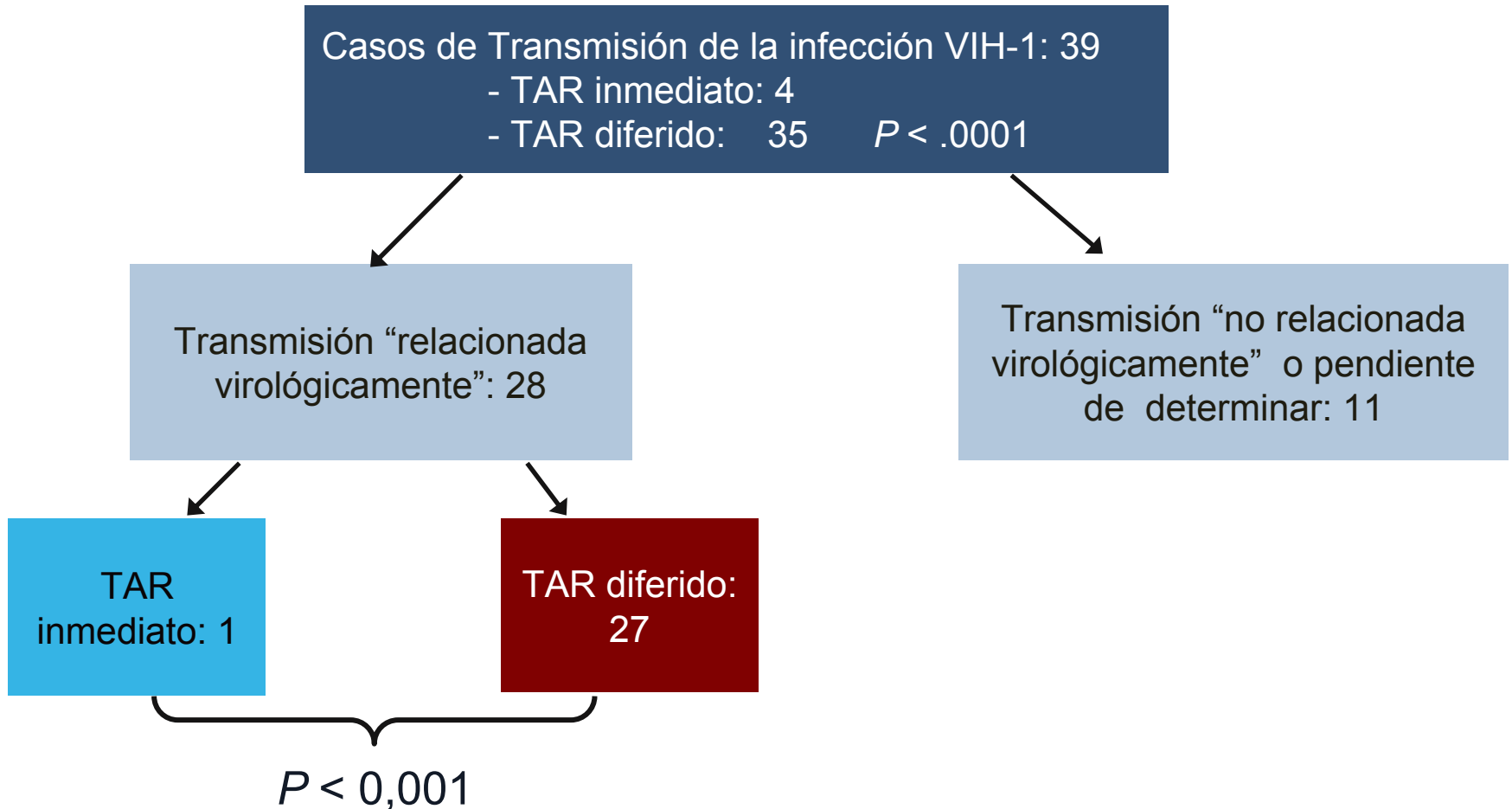
HPTN 052: TAR inmediato frente a TAR diferido en parejas serodiscordantes



- **Criterio principal de eficacia:** transmisión de la infección VIH-1 relacionada virológicamente (confirmada por análisis genéticos y comparación estadística de virus de ambos miembros de la pareja).
- **Criterio Clínico Primario:** Eventos de estadio 4 de la OMS, TB pulmonar, infección bacteriana grave y/o muerte.
- Las parejas recibieron asesoramiento intensivo sobre reducción de riesgos y el uso de preservativos.
- Mediana de seguimiento: 1,7 años.

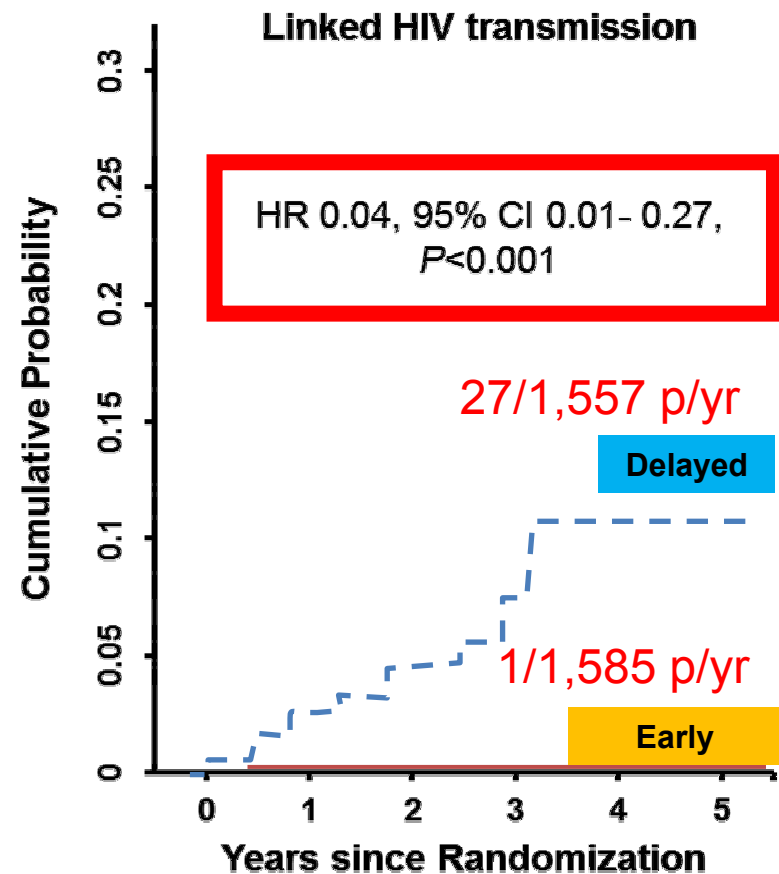
En mayo del 2011 el DSMB del estudio decidió su interrupción.

HPTN 052: La transmisión del VIH-1 se reduce un 96% en parejas serodiscordantes



Early or Late Initiation of ARVs to Prevent Transmission: HPTN 052

- Design: Early vs. delayed ART (start when CD4 count <250 cells/mm³) to infected partner in discordant couple with CD4+ count of 350-550 cells/mm³ at enrollment
- Population – 1,763 couples
 - 98% heterosexual
- DSMB stopped trial April 28, 2011
- **Number of transmissions**
 - **Total - 39**
 - 4 early therapy (0.3/100 py)
 - 35 delayed therapy (2.2/100 py)
 - **Linked - 28**
 - Transmissions linked by *pol* sequences
 - 23/28 linked transmissions in African sites
- **Conclusion: Treatment is prevention**



HPTN 052: Análisis multivariable de los factores asociados con transmisión del VIH-1 relacionada virológicamente

Variable	HR	IC 95%
TAR inmediato frente a diferido	0,04	0,01-0,28
CD4 basales (por cada 100 cel/mm ³ más bajas)	1,24	1,00-1,54
RNA VIH-1, por 1 log ₁₀ copias/mL de aumento	2,85	1,51-5,41
Uso de preservativo en el momento basal, 100% vs < 100%	0,33	0,12-0,91

- 61% de las transmisiones ocurre de pacientes infectados con CD4+ > 350 cels/mm³.
- Todas las transmisiones ocurrieron antes de empezar el TAR.
- 82% de transmisiones ocurrieron en pacientes africanos.

Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH

Guías GESIDA/PNS 2011

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

* Número de CD4 estable, CVP baja, poca predisposición del paciente

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

Caso 2

Historia clínica

- Paciente varón de 26 años, homosexual diagnosticado 10 días antes de infección VIH y neumonía por *P. jirovecii*
- Se inició tratamiento con TMP/SMX + esteroides
- Exantema cutáneo generalizado 5 días después de iniciado el TAR
- Se completó tratamiento con atovacuone 750 mg /12 horas con buena respuesta clínica

Caso 2

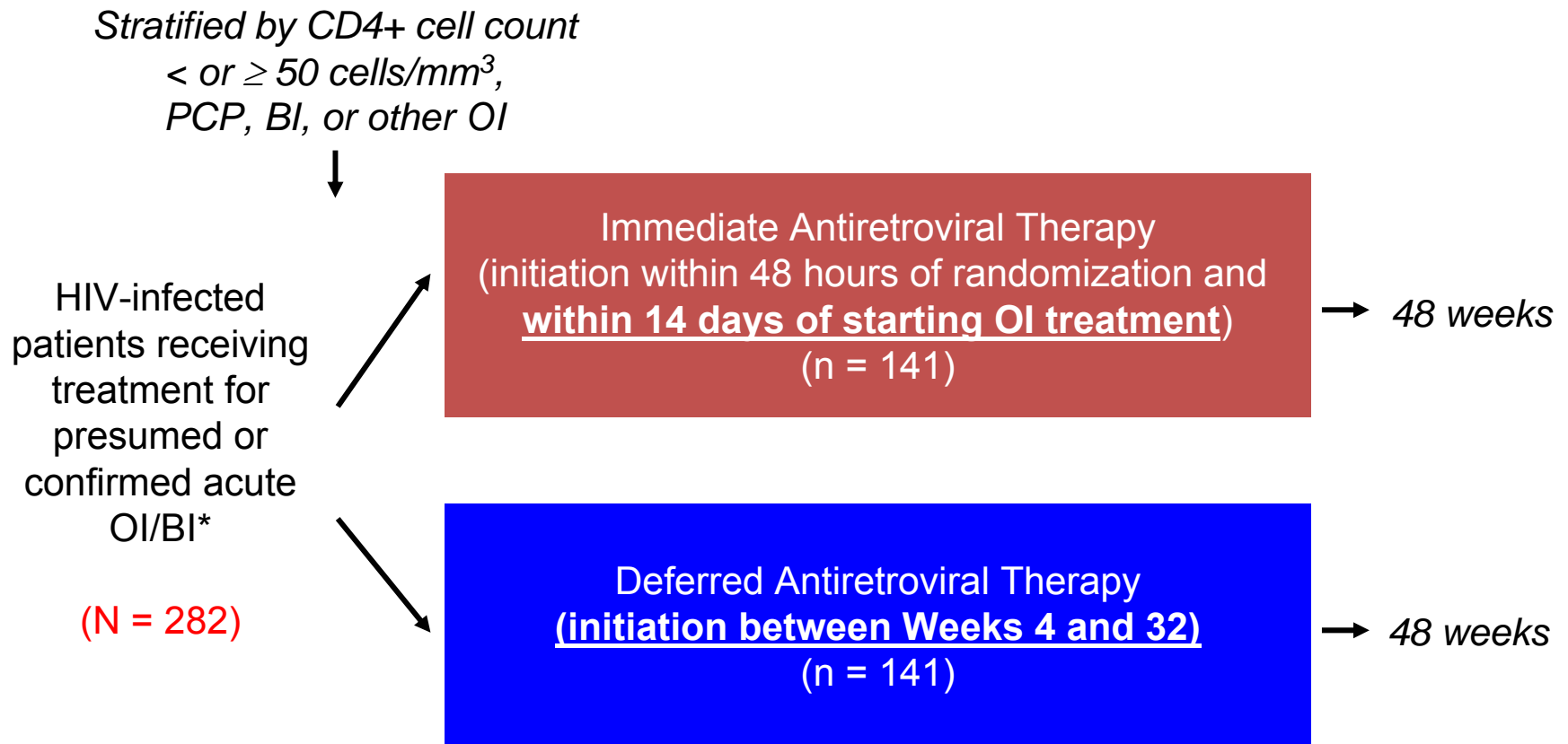
Laboratorio

- CD4: 42 cel/mm³
- RNA-VIH: 1.273.000 copias/ml
- No estudio genotípico basal
- HLA-B5701: negativo
- HBsAg y VHC IgG negativo
- MDRD: 82 ml/min
- LDL 145 mg/dl, TG 190 mg/dl.

¿Cuándo comenzaría el TAR?

1. Primero trataría la IO e inmediatamente después comenzaría el TAR
2. En las dos primeras semanas del inicio de tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii*
3. A partir de la semana 4

ACTG A5164: Immediate vs Deferred ART in Patients With Acute OIs

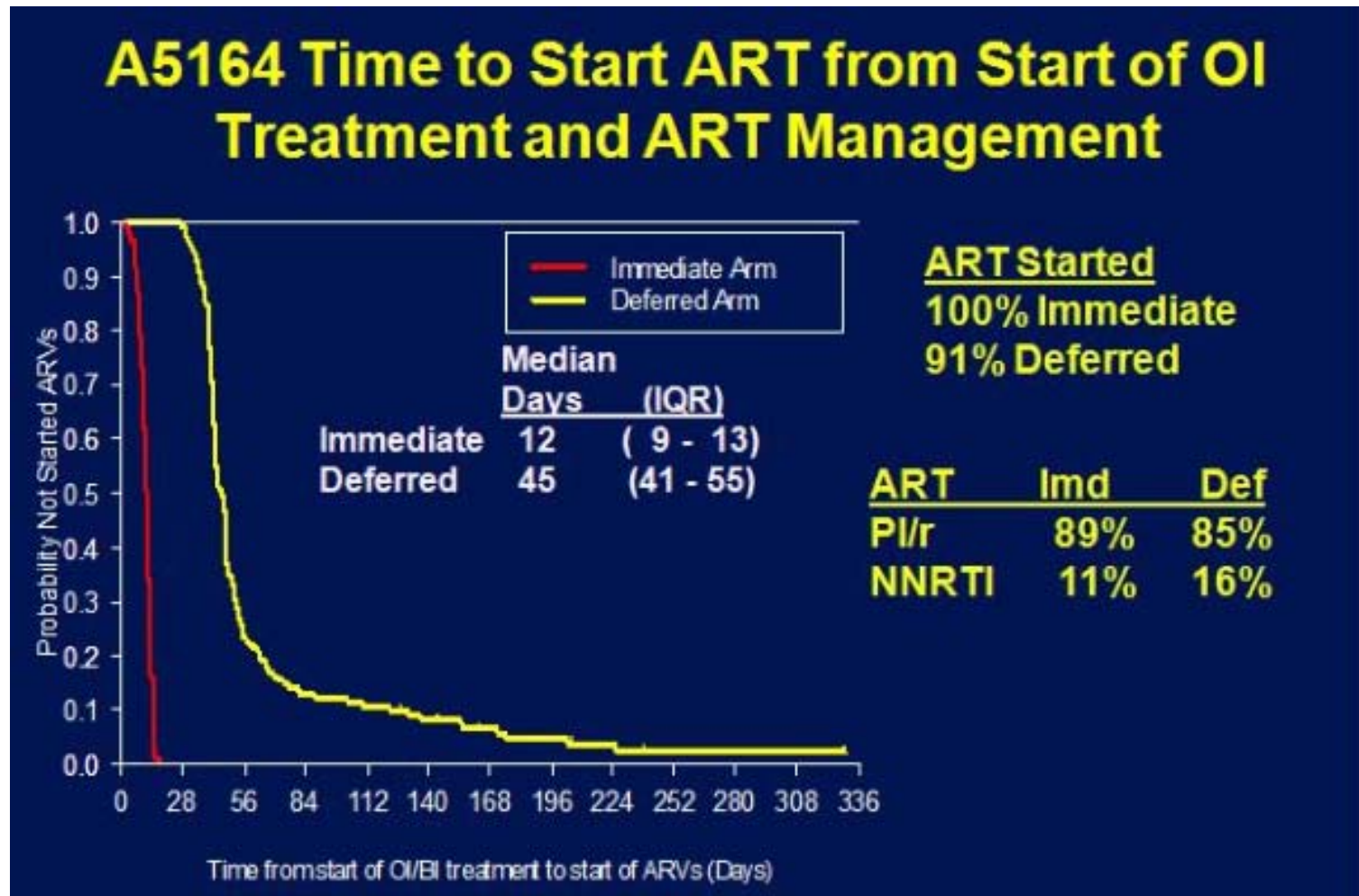


*Patients with TB excluded.

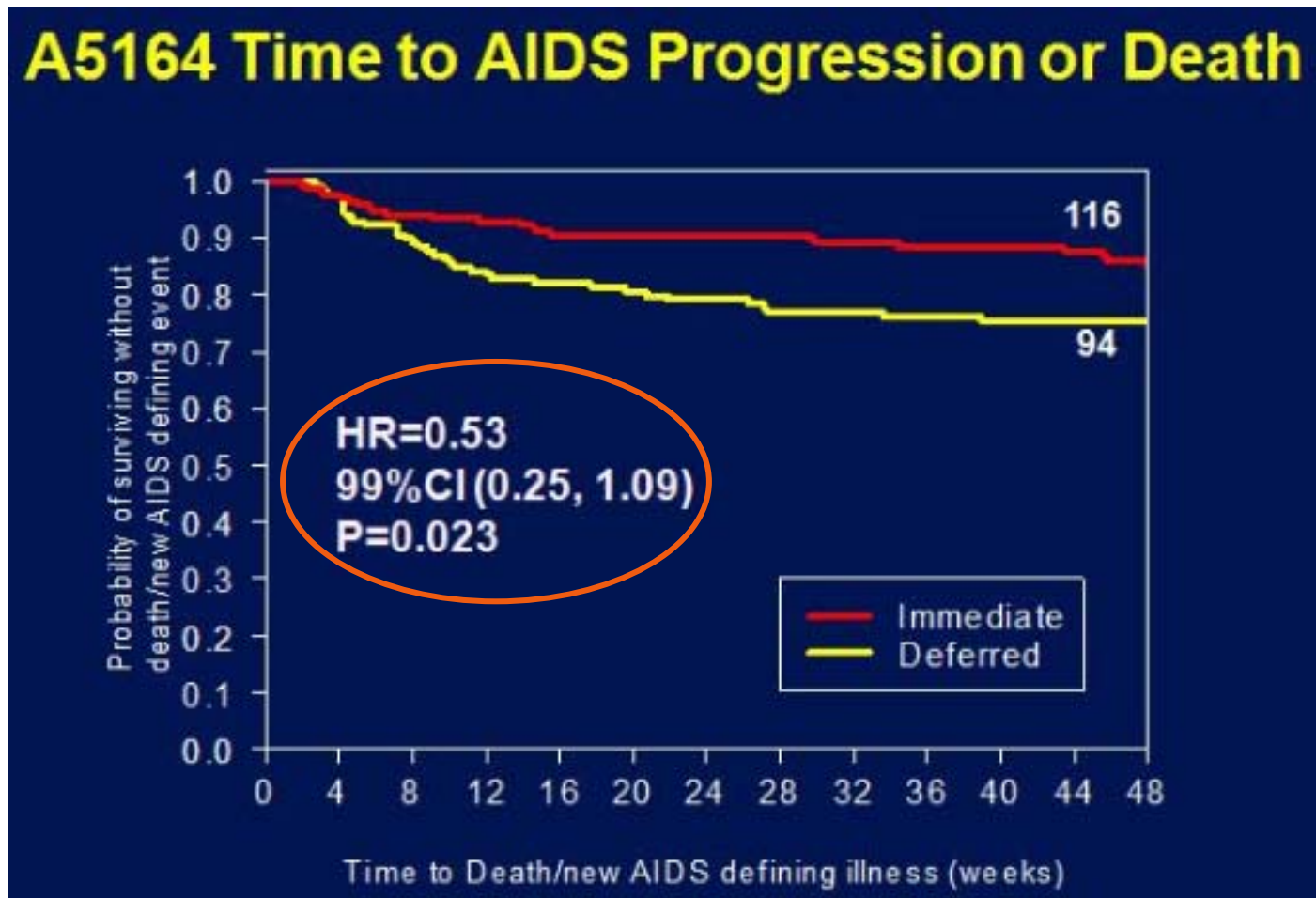
A5164 – Criterios de inclusión y exclusión

- **Infecciones oportunistas definidoras de SIDA (CDC 1999), para las que existe un tratamiento eficaz**
 - PCP
 - Infecciones bacterianas, con CD4+ <200 cél/mcl
 - Criptococosis, histoplasmosis diseminada
 - Infección por MAI u otras micobacterias atípicas
 - Toxoplasmosis / enfermedad por CMV
- **Criterios de exclusión**
 - Incapacidad para tomar la medicación VO
 - **Tuberculosis**
 - TAR previo
 - Cualquier TAR en las 8 sem previas, ó >31 días en los 6 m previos
 - Más de un TAR previo con fallo
 - Alteraciones analíticas
 - Neutrófilos <500, Hgb <7, plaquetas <50.000
 - Bioquímica hepática >x5, Ccr <26

A5164 – Perfil cronológico de los tratamientos



A5164 – Evolución clínica



¿Qué AN utilizaría?

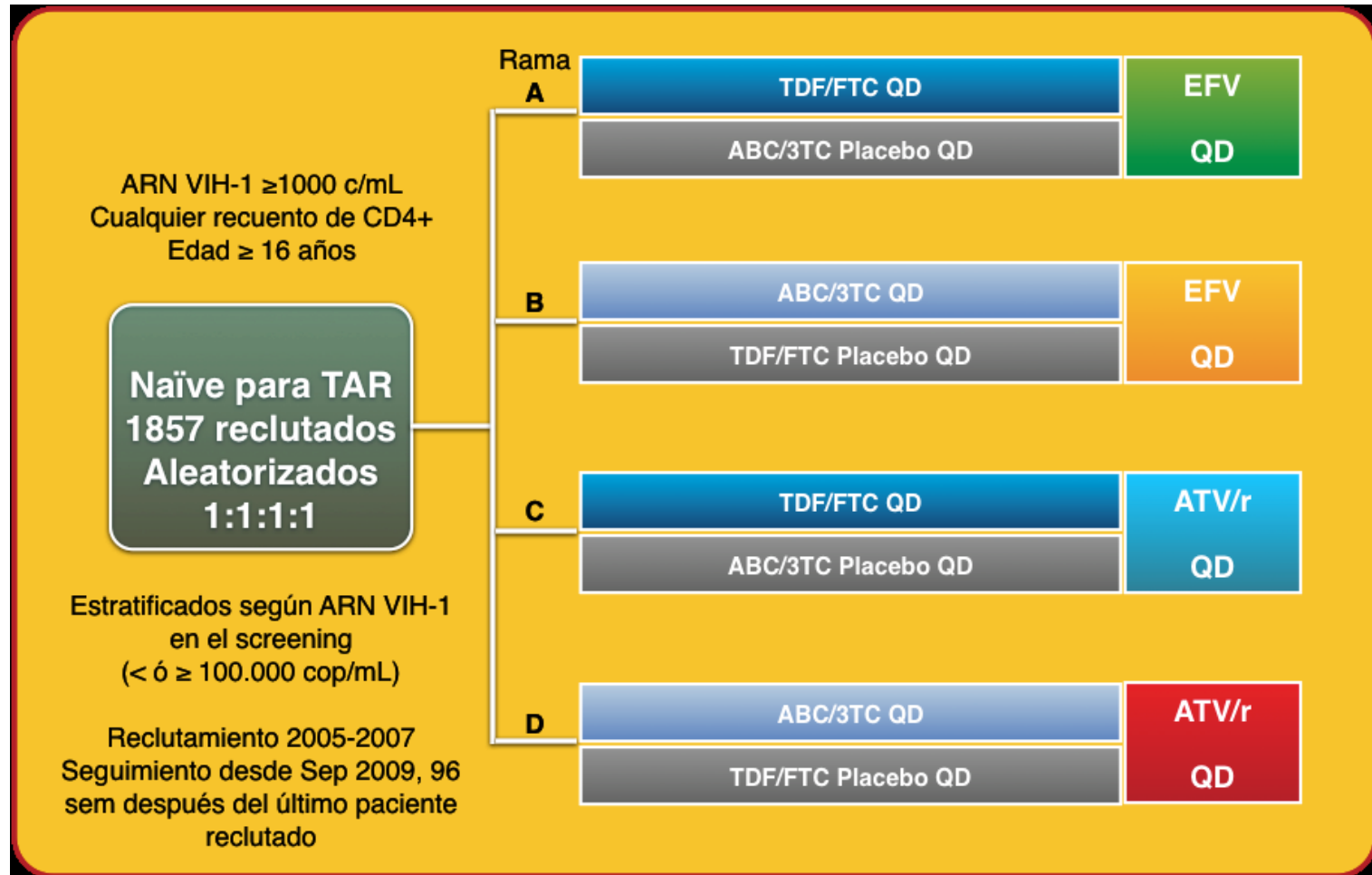
1. TDF/FTC
2. ABC/3TC
3. AZT/3TC
4. No incluiría AN en la pauta
5. Otras

¿Qué AN utilizaría si el paciente tuviera un
ClCr 40 ml/min?

1. TDF/FTC
2. ABC/3TC
3. AZT/3TC
4. No incluiría AN en la pauta
5. Otras

ACTG 5202.

Diseño del estudio

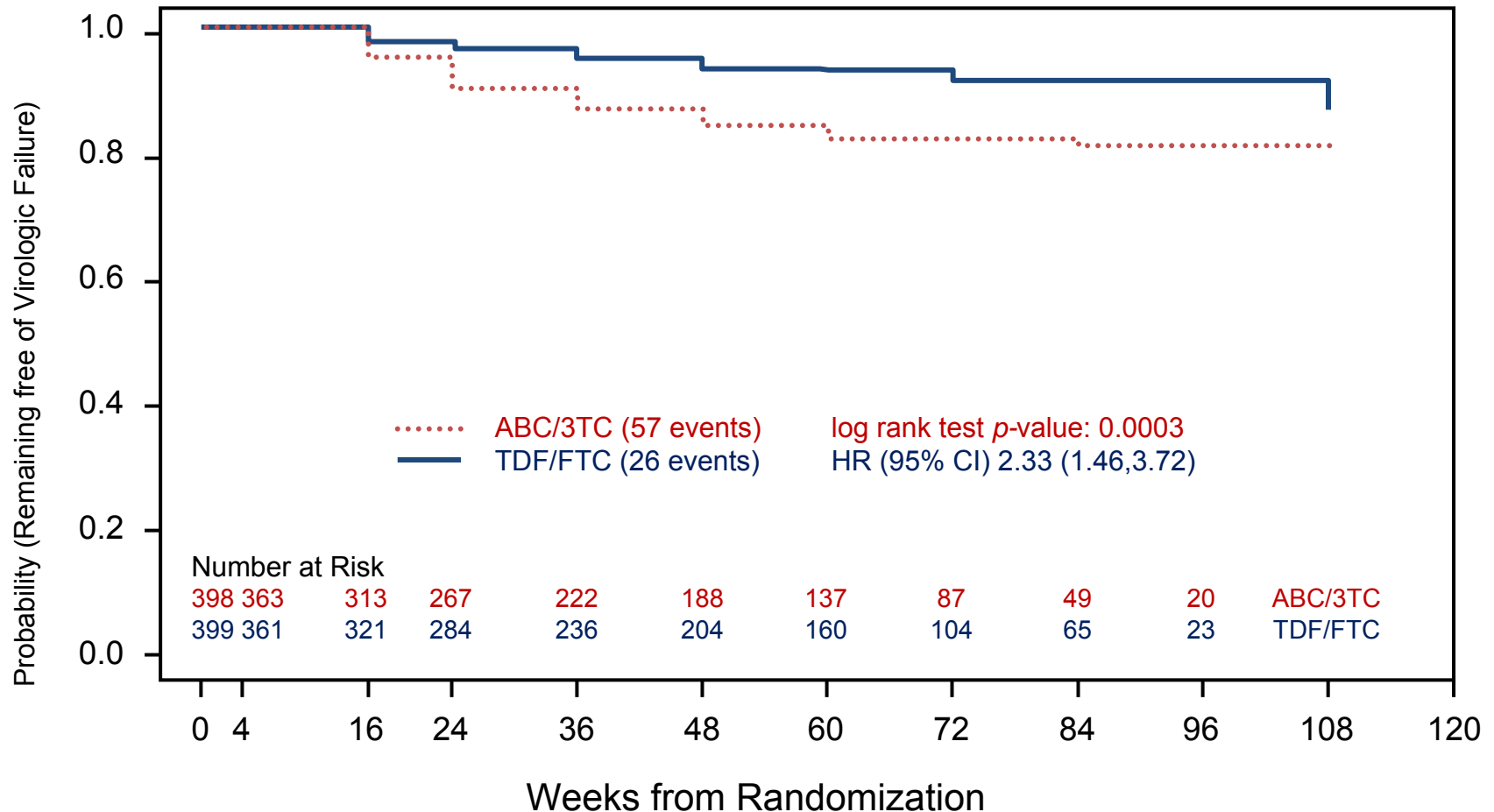


ACTG 5202

ABC/3TC vs TDF/FTC

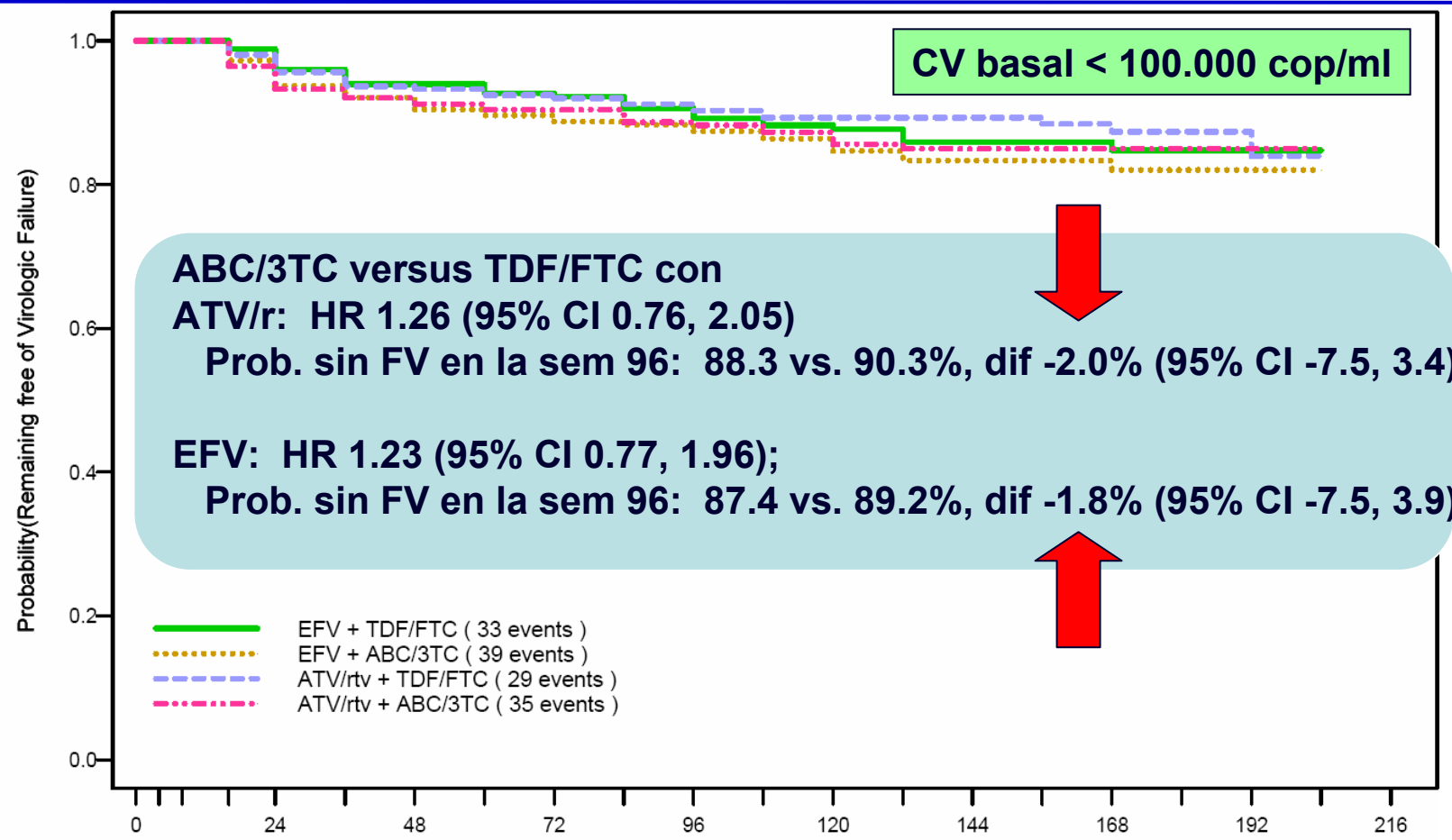
in patients with BL HIV-1 RNA $\geq 100,000$ copies/mL

Primary Efficacy Endpoint: Time to Virologic Failure (ITT)



Tiempo hasta el fallo virológico

(Final del estudio: estrato de baja carga viral < 100.000 cop/ml)



Daar ES, et al. 17th CROI. San Francisco, February 2010. PO 58LB

Number at risk:

	0	24	48	72	96	120	144	168	216
EFV + TDF/FTC	265	246	229	220	205	163	120	78	26
EFV + ABC/3TC	266	247	223	211	195	151	104	65	21
ATV/r + TDF/FTC	265	245	233	220	212	164	123	80	26
ATV/r + ABC/3TC	264	242	223	214	205	158	110	69	22

Elección de TDF/FTC frente a ABC/3TC en terapia de inicio

• TDF/FTC

- Combinación de AN preferente en las guías del DHHS^[1]
- Menos fracasos virológicos que ABC/3TC si CV altas (ACTG 5202)^[2]
- Datos de eficacia y seguridad a largo plazo^[3]
- Nefrotoxicidad potencial^[4]
 - Disfunción tubular
 - No diferencias en el FG respecto a ABC/3TC
- Osteopenia/osteoporosis
- No riesgo CV en el estudio D:A:D

• ABC/3TC

- Más fracasos virológicos que ABC/3TC si CV altas (ACTG 5202)^[2]
- Eficacia similar a TDF/FTC en el HEAT^[5]
- Riesgo cardiovascular en estudios D:A:D, SMART y ANRS^[6,7]
- No riesgo cardiovascular en metaanálisis de EC de FDA
- *HLA-B*5701* reduce de forma importante el riesgo de síndrome de hipersensibilidad

1. DHHS Guidelines. Available at: <http://AIDSinfo.nih.gov>. 2. Sax PE, et al. IAC 2008. Abstract THAB0303. 3. Arribas JR, et al. J Acquire Immune Defic Syndr. 2008;47:74-78. 4. Gallant JE, et al. AIDS. 2008;22:2155-2163. 5. Smith KY, et al. IAC 2008. Abstract LBPE1138. 6. D:A:D Study Group. Lancet. 2008;371:1417-1426. 7. SMART Study Group. AIDS. 2008;22:F17-F24.

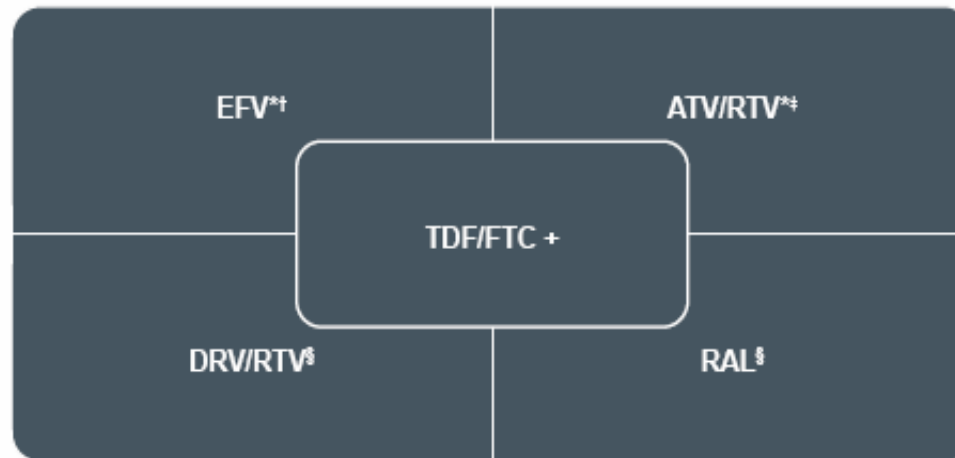
¿Qué tercer fármaco utilizaría en este paciente?

1. Efavirenz
2. Nevirapina
3. Atazanavir/ritonavir
4. Darunavir/ritonavir
5. LPV/ritonavir
6. Raltegravir
7. Otros

Tercer fármaco

- NN
- IP/r
- Raltegravir
- Maraviroc ?

Preferred/Recommended Regimens: DHHS and IAS-USA Guidelines



ATV, atazanavir; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir.

*IAS-USA: based on extensive clinical experience.

†DHHS: should not be used in first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.

‡DHHS: should not be used in patients who require > 20 mg omeprazole equivalent per day.

§IAS-USA: based on data that indicate that this agent is comparable to key third agents but more limited experience in naive patients.

Combinaciones preferentes de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa. Recomendaciones GESIDA/PNS 2011

Régimen	Comentarios [‡]	Ensayos que lo avalan
TDF/FTC/EFV	<p>Pauta de elección si no existen otros condicionantes.</p> <p>Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas.</p> <p>Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración.</p> <p>Es preciso realizar previamente un estudio de resistencias que descarte mutaciones de resistencia a EFV.</p> <p>Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si IFG <30 ml/min)</p>	ECHO, THRIVE, STARTMRK, 2NN, ACTG 5202, ASSERT, 934, MERIT, ACTG 5142
TDF/FTC+DRV/r	Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si IFG <30 ml/min)	ARTEMIS
TDF/FTC+ATV/r	<p>Evitar si se utilizan Inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si</p>	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN
TDF/FTC+RAL*	<p>El coste de esta pauta es muy superior al de las otras pautas preferentes</p> <p>Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si IFG <30 ml/min)</p>	STARTMRK
TDF/FTC+NVP*	<p>No iniciar en mujeres con CD4 >250 células/μL ni en varones con CD4 > 400 células/μL.</p> <p>Es preciso realizar previamente un estudio de resistencias que descarte mutaciones de resistencia a NVP.</p> <p>Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si IFG < 30 ml/min)</p>	ARTEN, OCTANE II
TDF/FTC+LPV/r*	<p>Usar con precaución en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado.</p> <p>Usar con precaución en pacientes con factores de insuficiencia renal. Contraindicado si IFG <30 ml/min)</p>	ARTEMIS, 730, CASTLE, GEMINI, OCTANE II, HEAT, ACTG 5142;
ABC/3TC+ATV/r*	<p>Evitar si se utilizan Inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Es preciso realizar previamente determinación de HLA-B5701. No utilizar si HLA-B5701 positivo.</p> <p>Comparado con TDF/FTC+ATV/r, mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes con CV >100.000 copias/mL</p>	ACTG 5202
ABC/3TC+LPV/r*	<p>Es preciso realizar previamente determinación de HLA-B5701. No utilizar si HLA-B5701 positivo.</p> <p>Usar con precaución en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado.</p>	KLEAN, HEAT
ABC/3TC+EFV*	<p>Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas.</p> <p>Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración.</p> <p>Es preciso realizar previamente un estudio de resistencias que descarte mutaciones de resistencia a EFV.</p> <p>Es preciso realizar previamente determinación de HLA-B5701. No utilizar si HLA-B5701 positivo.</p> <p>Comparado con TDF/FTC/EFV mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes con CV >100.000 copias/mL</p>	ACTG 5202, ASSERT, CNA30024

Ventajas y desventajas de EFV (+ 2 AN) en terapia de inicio

• Ventajas potenciales

- Pautas simples, una pastilla, QD.
- Superioridad virológica frente a LPV/RTV + 2 AN^[1]
- Durabilidad de la eficacia^[2,3]
- Eficacia demostrada en pacientes con cargas virales altas y con CD4 bajos. ^[1,4]
- Coadministración posible con terapia anti-TBC

• Desventajas potenciales

- Baja barrera genética
- **No comenzar si no se tiene un test de resistencias basal**
- Teratogenicidad
- Efectos sobre SNC
- Limitación en pacientes con enfermedad psiquiátrica y abuso de drogas
- Interacción con metadona

Ventajas y desventajas de NEV (+ 2 AN) en terapia de inicio

• Ventajas potenciales

- Pautas simples
- No inferioridad frente a ATV/r
- No efectos en SNC

• Desventajas potenciales

- **No comenzar si no se tiene un test de resistencias basal**
- Hepatotoxicidad
- Exantema cutáneo
- Interacción con metadona
- Se desaconseja la NVP en el inicio del TARV en:
 - mujeres con CD4 >250 células/ μ L y
 - varones con CD4 >400 células/ μ L

Ventajas y desventajas de IPs/r (+ 2 AN) en terapia de inicio

• Ventajas potenciales

- Buena actividad virológica^[1-3]
- Alta barrera genética
- No efectos sobre SNC
- Uso en mujeres que potencialmente puedan quedarse embarazadas
- Dosificación QD de 3 IPs:
ATV/RTV, DRV/RTV, LPV/RTV

• Desventajas potenciales

- Todas las opciones incluyen RTV
- Intolerancia GI (LPV/r, FAPV/r)
- Hiperlipidemia
- Pautas algo más complejas frente a alternativas basadas en NN coformulados con AN

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008; 372:646-655. 2. Ortiz R, et al. AIDS. 2008; 22:1389-1397.

3. Gathe J, et al. CROI 2008. Abstract 775

Nuevos fármacos en terapia de inicio

Raltegravir y maraviroc

Ventajas potenciales

- Eficacia antiviral no inferior a EFV:
 - raltegravir (STARTMRK)
 - maraviroc (MERIT) (?)
- Buena tolerancia
- Interés en eludir el uso de RTV

Desventajas potenciales

- Regímenes con potencial baja barrera genética
- Interacciones (maraviroc)
- Necesidad del test del tropismo
- Coste

¿Qué tercer fármaco utilizaría en este paciente?

1. **Efavirenz: No**
 - No estudio de resistencias basal
2. **Nevirapina: No**
 - No estudio de resistencias basal
3. **Atazanavir/ritonavir**
4. **Darunavir/ritonavir: No**
 - DRV es una molécula sulfonamida.
 - Se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas
5. **LPV/ritonavir: No**
 - Menor eficacia que ATV/r y DRV/r a 96 semanas.
 - Mayor efectos GI
6. **Raltegravir: No**
 - Precio alto

Caso 3

Historia Clínica

- Varón de 40 años
- Ex-ADVP
- Tratamiento con metadona
- Historia actual de uso de marihuana
- Depresión y alteraciones en el sueño. Consumo benzodiacepinas
- Diagnosticado 10 días antes de TBC pulmonar
- Inicio tratamiento con INH/RIF/PZA/ETB

Caso 3

Pruebas complementarias

- CD4: 45 cel/mm³
- CV VIH: 543.000 copias/ml
- Genotipo: wild type
- HLAB5701: Negativo
- Tropismo: X4
- HBsAg+ . Carga viral VHB: 158.000
- VHC IgG positivo. CV VHC: 485.000. Genotipo 1a
- GOT/GPT: 75/82.
- MMRD: 65 ml/min
- Fibroscan 12,4 kPas

¿Cuándo empezaría el TAR?

1. Después de acabar el tratamiento anti-tuberculoso (tratamiento secuencial)
2. Iniciar el TAR al mismo tiempo que el tto anti-TBC
3. Iniciar el TAR en las dos primeras semanas
4. Iniciar el TAR ente la semana 8-12

2011 DHHS Guidelines: When to Start with Active TB

CD4 Count (Cells/mm ³)	Recommendation
<200	Initiate ART within 2–4 weeks of starting TB treatment
200–500	Initiate ART within 2–4 weeks, or at least by 8 weeks, of starting TB therapy
>500	Initiate ART within 8 weeks of starting TB therapy

EDITORIAL



When to Start Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculosis

M. Estée Török, M.D., Ph.D., and Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis

Diane V. Havlir, M.D., Michelle A. Kendall, M.S., Prudence Iwe, M.D., Johnstone Kummwenda, M.B., B.S., Susan Swindells, M.B., B.S., Sarojini S. Qasba, M.D., Anne F. Luetkemeyer, M.D., Evelyn Hogg, B.A., James F. Rooney, M.D., Xingye Wu, M.S., Mina C. Hosseinpour, M.D., Umesh Laloo, M.B., Ch.B., Valdeia G. Veloso, M.D., Fatuma F. Some, M.B., Ch.B., N. Kumarasamy, M.D., Nesri Padayatchi, M.D., Breno R. Santos, M.D., Stewart Reid, M.D., James Hakim, M.B., Ch.B., Lerato Mohapi, M.D., Peter Mugenyi, M.D., Jorge Sanchez, M.D., Javier R. Lama, M.D., Jean W. Pape, M.D., Alejandro Sanchez, M.D., Aida Asmelash, M.D., Evans Moko, M.B., Ch.B., Fred Sawe, M.B., Ch.B., Janet Andersen, S.C., and Ian Sanne, M.D., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221*

ABSTRACT

BACKGROUND

Antiretroviral therapy (ART) is indicated during tuberculosis treatment in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), but the timing for the initiation of ART when tuberculosis is diagnosed in patients with various levels of immune compromise is not known.

METHODS

We conducted an open-label, randomized study comparing earlier ART (within 2 weeks after the initiation of treatment for tuberculosis) with later ART (between 8 and 12 weeks after the initiation of treatment for tuberculosis) in HIV-1 infected patients with CD4+ T-cell counts of less than 250 per cubic millimeter and suspected tuberculosis. The primary end point was the proportion of patients who survived and did not have a new (previously undiagnosed) acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining illness at 48 weeks.

RESULTS

A total of 809 patients with a median baseline CD4+ T-cell count of 77 per cubic millimeter and an HIV-1 RNA level of 5.43 log₁₀ copies per milliliter were enrolled. In the earlier-ART group, 12.9% of patients had a new AIDS-defining illness or died by 48 weeks, as compared with 16.1% in the later-ART group (95% confidence interval [CI], -1.8 to 8.1; P=0.45). Among patients with screening CD4+ T-cell counts of less than 50 per cubic millimeter, 15.5% of patients in the earlier-ART group versus 26.6% in the later-ART group had a new AIDS-defining illness or died (95% CI, 1.5 to 20.5; P=0.02). Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome was more common with earlier ART than with later ART (11% vs. 5%, P=0.002). The rate of viral suppression at 48 weeks was 74% and did not differ between the groups (P=0.38).

CONCLUSIONS

Overall, earlier ART did not reduce the rate of new AIDS-defining illness and death, as compared with later ART. In persons with CD4+ T-cell counts of less than 50 per cubic millimeter, earlier ART was associated with a lower rate of new AIDS-defining illnesses and death. (Funded by the National Institutes of Health and others; ACTG A5221 ClinicalTrials.gov number, NCT00108862.)

N ENGL J MED 365:16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2011

ORIGINAL ARTICLE

Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment

Salim S. Abdoon Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogieleum Naidoo, M.B., Ch.B., Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc., Andrew L. Gray, M.Sc. (Pharm.), Tanuja Gengiah, M.Clin.Pharm., M.S. (Epi.), Santhanalakshmi Gengiah, M.A. (Res.Psych.), Anushka Naidoo, M.Med.Sci.(Pharm.), Niraksha Jithoo, M.B., Ch.B., Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., M.P.H., Wafaa M. El-Sadr, M.D., M.P.H., Gerald Friedland, M.D., and Quarraisha Abdoon Karim, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

We previously reported that integrating antiretroviral therapy (ART) with tuberculosis treatment reduces mortality. However, the timing for the initiation of ART during tuberculosis treatment remains unresolved.

METHODS

We conducted a three-group, open-label, randomized, controlled trial in South Africa involving 642 ambulatory patients, all with tuberculosis (confirmed by a positive sputum smear for acid-fast bacilli), human immunodeficiency virus infection, and a CD4+ T-cell count of less than 500 per cubic millimeter. Findings in the earlier-ART group (ART initiated within 4 weeks after the start of tuberculosis treatment, 214 patients) and later-ART group (ART initiated during the first 4 weeks of the continuation phase of tuberculosis treatment, 215 patients) are presented here.

RESULTS

At baseline, the median CD4+ T-cell count was 150 per cubic millimeter, and the median viral load was 161,000 copies per milliliter, with no significant differences between the two groups. The incidence rate of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or death was 6.9 cases per 100 person-years in the earlier-ART group (18 cases) as compared with 7.8 per 100 person-years in the later-ART group (19 cases) (incidence-rate ratio, 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.44 to 1.79; P=0.73). However, among patients with CD4+ T-cell counts of less than 50 per cubic millimeter, the incidence rates of AIDS or death were 8.5 and 26.3 cases per 100 person-years, respectively (incidence-rate ratio, 0.32; 95% CI, 0.07 to 1.13; P=0.06). The incidence rates of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) were 20.1 and 7.7 cases per 100 person-years, respectively (incidence-rate ratio, 2.62; 95% CI, 1.48 to 4.82; P<0.001). Adverse events requiring a switching of antiretroviral drugs occurred in 10 patients in the earlier-ART group and 1 patient in the later-ART group (P=0.006).

CONCLUSIONS

Early initiation of ART in patients with CD4+ T-cell counts of less than 50 per cubic millimeter increased AIDS-free survival. Deferral of the initiation of ART to the first 4 weeks of the continuation phase of tuberculosis therapy in those with higher CD4+ T-cell counts reduced the risks of IRIS and other adverse events related to ART without increasing the risk of AIDS or death. (Funded by the U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief and others; SAPIT ClinicalTrials.gov number, NCT00398996.)

N ENGL J MED 365:16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 20, 2011

VOL. 365 NO. 16

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rekeciewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroern Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Yong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfrayssy, M.D., Ph.D., and Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

Tuberculosis remains an important cause of death among patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Robust data are lacking with regard to the timing for the initiation of antiretroviral therapy (ART) in relation to the start of antituberculosis therapy.

METHODS

We tested the hypothesis that the timing of ART initiation would significantly affect mortality among adults not previously exposed to antiretroviral drugs who had newly diagnosed tuberculosis and CD4+ T-cell counts of 200 per cubic millimeter or lower. After beginning the standard, 6-month treatment for tuberculosis, patients were randomly assigned to either earlier treatment (2 weeks after beginning tuberculosis treatment) or later treatment (8 weeks after) with stavudine, lamivudine, and efavirenz. The primary end point was survival.

RESULTS

A total of 661 patients were enrolled and were followed for a median of 25 months. The median CD4+ T-cell count was 25 per cubic millimeter, and the median viral load was 5.64 log₁₀ copies per milliliter. The risk of death was significantly reduced in the group that received ART earlier, with 59 deaths among 332 patients (18%), as compared with 90 deaths among 329 patients (27%) in the later-ART group (hazard ratio, 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.44 to 0.86; P=0.006). The risk of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome was significantly increased in the earlier-ART group (hazard ratio, 2.51; 95% CI, 1.78 to 3.59; P<0.001). Irrespective of the study group, the median gain in the CD4+ T-cell count was 114 per cubic millimeter, and the viral load was undetectable at week 50 in 96.5% of the patients.

CONCLUSIONS

Initiating ART 2 weeks after the start of tuberculosis treatment significantly improved survival among HIV-infected adults with CD4+ T-cell counts of 200 per cubic millimeter or lower. (Funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis and the National Institutes of Health; CAMELIA ClinicalTrials.gov number, NCT01300481.)

N ENGL J MED 365:16 NEJM.ORG OCTOBER 20, 2011

1471

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Blanc at Unité Fonctionnelle de Pneumologie, CHU Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France, or at xavier.blanc@clcc.aphp.fr, or to Dr. Goldfeld at Immune Disease Institute and Program in Cellular and Molecular Medicine, Children's Hospital, Harvard Medical School, 200 Longwood Ave., Boston, MA 02115, or at goldfeld@di.harvard.edu.

Dr. Blanc and Sok contributed equally to this article.

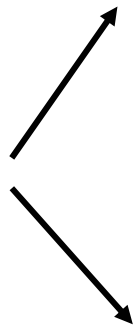
*Investigators and members of the CAMELIA (Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals) study team are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2011;365:1471-81. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

SAPiT: Optimal Time to Initiate ART in HIV/TB-Coinfected Patients

HIV-infected patients
diagnosed with TB and
CD4+ cell count
< 500 cells/mm³

(N = 642)



Early ART
ART initiated during intensive or
continuation phase of TB therapy
(n = 429)

Sequential ART
ART initiated after TB therapy
completed
(n = 213)

Primary endpoint: all-cause mortality

Sept 2008: Sequential arm of the SAPIT Trial stopped

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

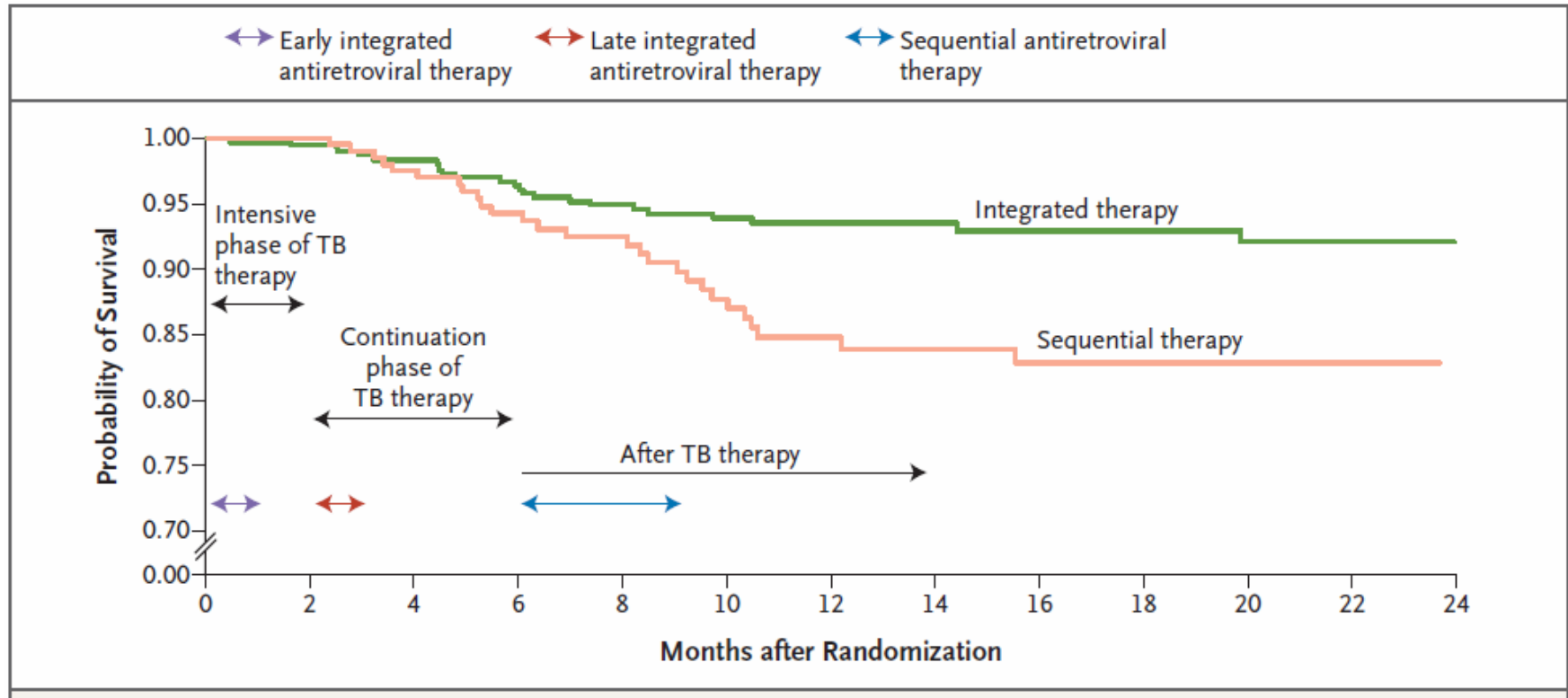
ORIGINAL ARTICLE

Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy

Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogieleum Naidoo, M.B., Ch.B.,
Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc.,
Andrew Gray, M.Sc. (Pharm.), Tanuja Gengiah, M.Clin.Pharm., M.S. (Epi.),
Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., Sheila Bamber, M.B., Ch.B., Aarthi Singh, M.B., Ch.B.,
Munira Khan, M.B., Ch.B., Jacqueline Pienaar, M.Sc., Wafaa El-Sadr, M.D., M.P.H.,
Gerald Friedland, M.D., and Quarraisha Abdool Karim, Ph.D.

56% lower mortality with integrated TB-HIV treatment

SAPiT: Reduced Survival Probability With Sequential vs Integrated TB Therapy

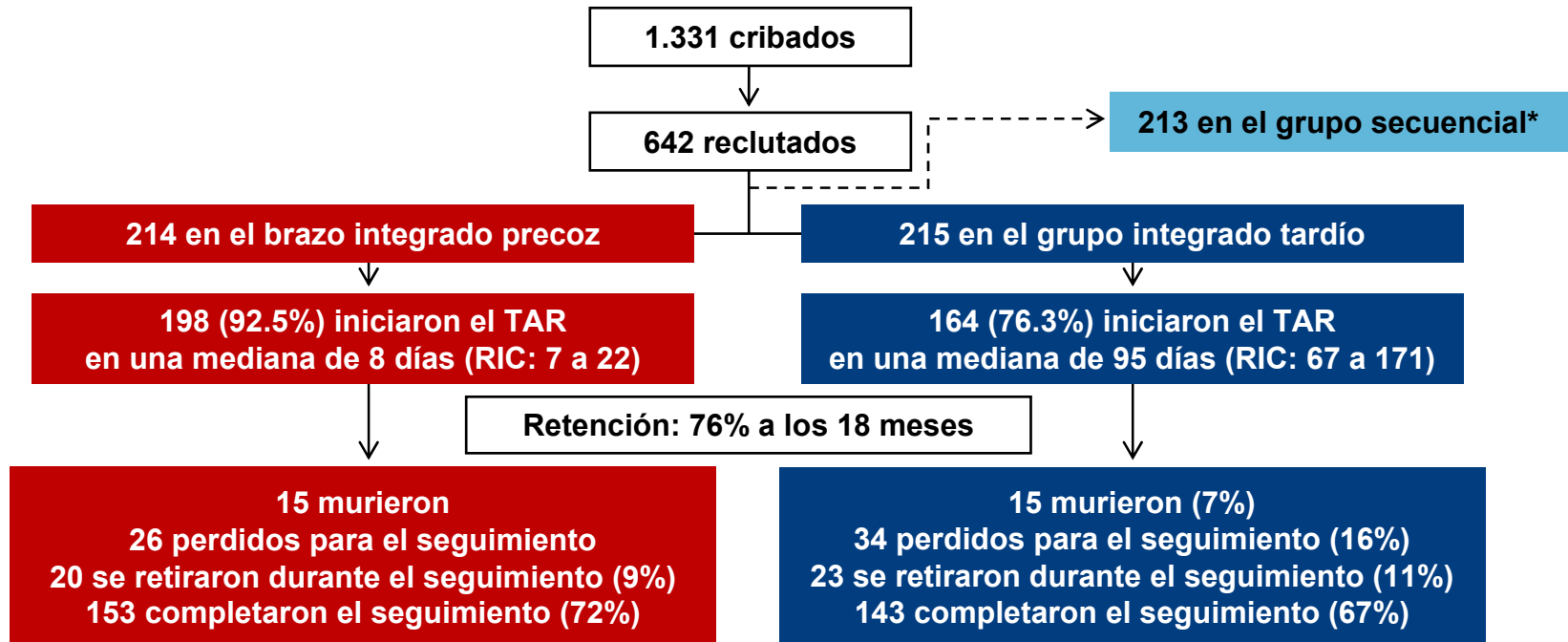


56% lower mortality with integrated TB-HIV treatment:

- combined integrated-therapy groups (5.4 deaths per 100 person-years)
- sequential-therapy group (12.1 per 100 person-years)
- hazard ratio in the combined integrated-therapy groups, 0.44; 95% CI, 0.25 to 0.79; P = 0.003.

Momento óptimo para iniciar el TAR durante el tratamiento TB: hallazgos del estudio SAPiT

Reclutamiento y resultados



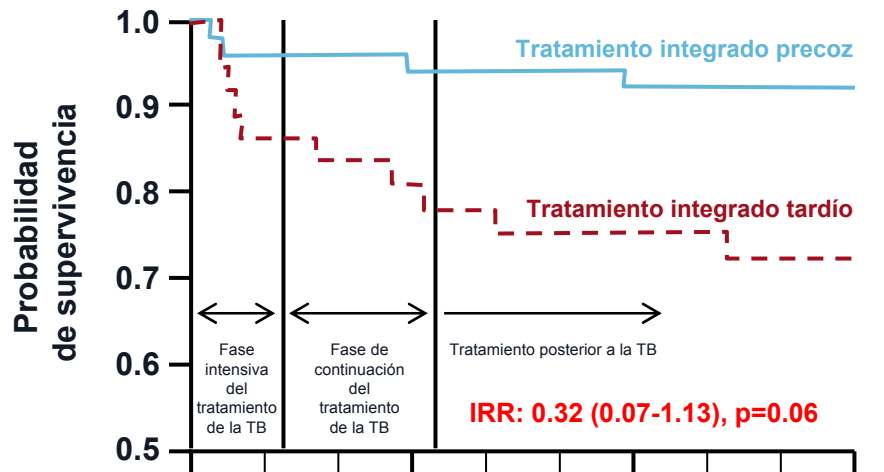
* El comité de vigilancia de la seguridad lo revisó y recomendó: iniciar el TAR inmediatamente en todos los pacientes del grupo secuencial pero proseguir con los dos grupos de tratamiento integrado del ensayo.

- **Precoz: en las 4 primeras semanas.**
- **Tardío: tras completar la fase intensiva del tratamiento -TB (semana 8-12).**
- TAR: ddl+EFV+3TC-INTEGRADOS: TDO.
- DX de certeza de TB. CD4 < 500 (Media 150).
Media log ARN: 5
- Puntos de valoración:
 - 1º Mortalidad por cualquier causa y DX SIDA.
 - 2º Tolerabilidad, CV, control TB y SRI.

Momento óptimo para iniciar el TAR durante el tratamiento TB: hallazgos del estudio SAPiT

- Globalmente, tasa de muertes o caso SIDA similar: 6,9/7,8 (TAR Temprano/Tardío).

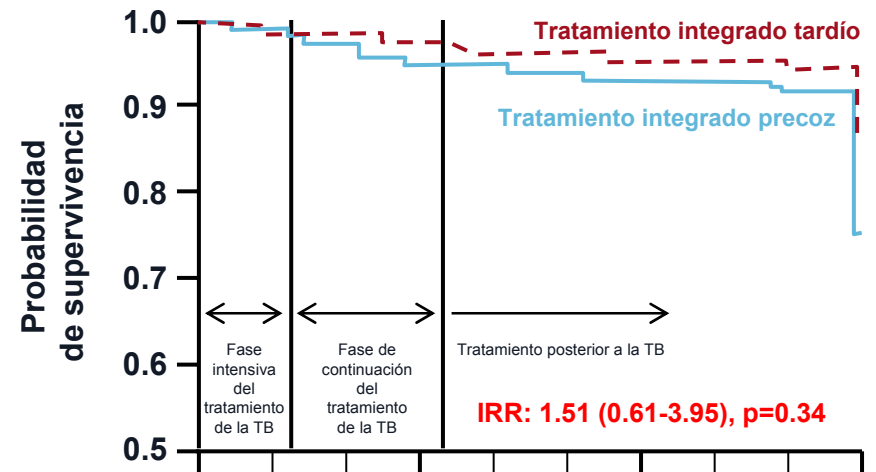
Curva de Kaplan-Meier para el SIDA o la muerte en los pacientes con CD4 < 50 células/mm³



Meses de seguimiento	0	6	12	18
Eventos tempranos / ptes. en riesgo	0/37	2/33	4/31	4/29
Eventos tardíos / ptes. en riesgo	0/35	7/27	9/24	10/21

Reducción del SIDA/muerte del 68% (p=0.06)

Curva de Kaplan-Meier para el SIDA o la muerte en los pacientes con CD4 ≥ 50 células/mm³



Meses de seguimiento	0	6	12	18
Eventos tempranos / ptes. en riesgo	0/177	8/149	10/137	14/121
Eventos tardíos / ptes. en riesgo	0/180	4/48	7/129	9/121

Sin diferencias apreciables en cuanto a SIDA/muertes

Momento óptimo para iniciar el TAR durante el tratamiento TB: hallazgos del estudio SAPIt

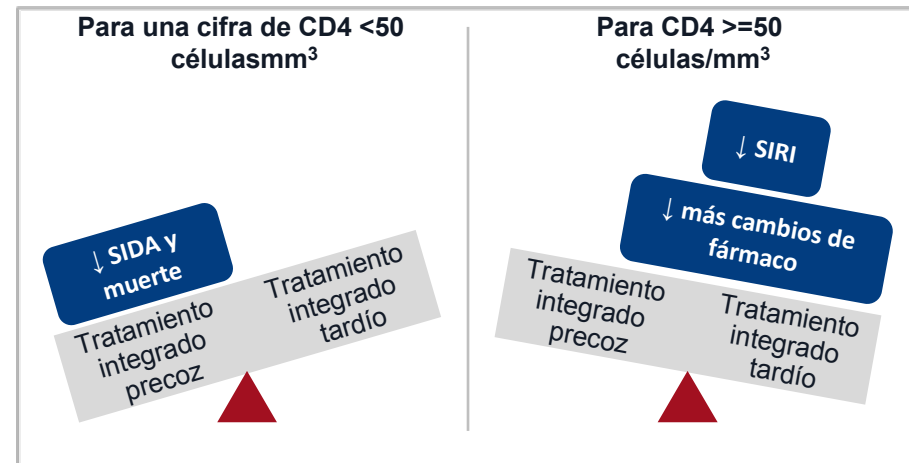
SIDA/muertes, tasas de SRI y cambios de fármaco estratificados por recuento de CD4+

	Tratamiento integrado precoz	Tratamiento integrado tardío	IRRI (IC 95%)	Valor de P
CD4 < 50 células/mm³	n=37	n=35		
SIDA/muertes*	8.5	26.3	0.32 (0.1-1.1)	0.06
SRI*	46.8	9.9	4.7 (1.5-19.6)	0.01
Nº de cambios de fármaco	3	0	-	-
CD4 ≥ 50 células/mm³	n=177	n=180		
SIDA/muertes*	6.6	4.4	1.51 (0.6-4.0)	0.34
SRI*	15.8	7.2	2.2 (1.1-4.5)	0.02
Nº de cambios de fármaco	7	1	6.8 (0.8-55)	0.04

*Tasas calculadas como acontecimientos por 100 años-persona.

- Más SRI al inicio temprano que se compensa con la disminución de SIDA o muerte si CD4 < 50.
- Decisivo el manejo del SRI.

Equilibrio entre riesgos y beneficios



El tratamiento integrado precoz tiene:

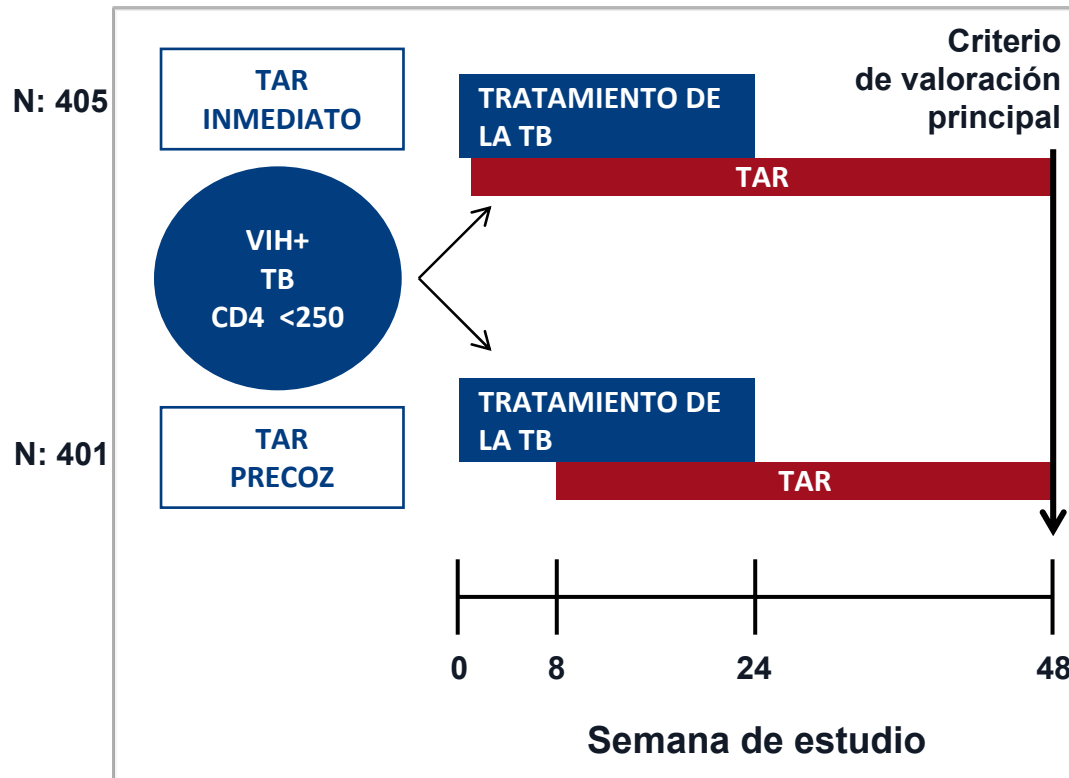
- una tasa de SIDA/muertes menor en un 68% que eclipsa:
 - riesgo de SRI 5 veces mayor.
 - tendencia creciente en los cambios de fármaco.

El tratamiento integrado tardío tiene:

- ninguna ventaja apreciable sobre la tasa de SIDA/muertes:
 - un riesgo 2 veces mayor de SRI.
 - más cambios de fármaco.

TAR inmediato vs precoz en pacientes VIH en terapia para la TB: ensayo clínico aleatorizado internacional ACTG 5221. Estudio STRIDE

Esquema del estudio



- Estudio de estrategia.
- Fase IV, aleatorizado, abierto.
- TB sospechada o confirmada.
- **CD4 < 250.**
- TAR: EFV+FTC-TDF.
- Tratamiento TB con Rifampicina.

INMEDIATO: antes de 2 semanas.

PRECOZ: entre 8 y 12 semanas.

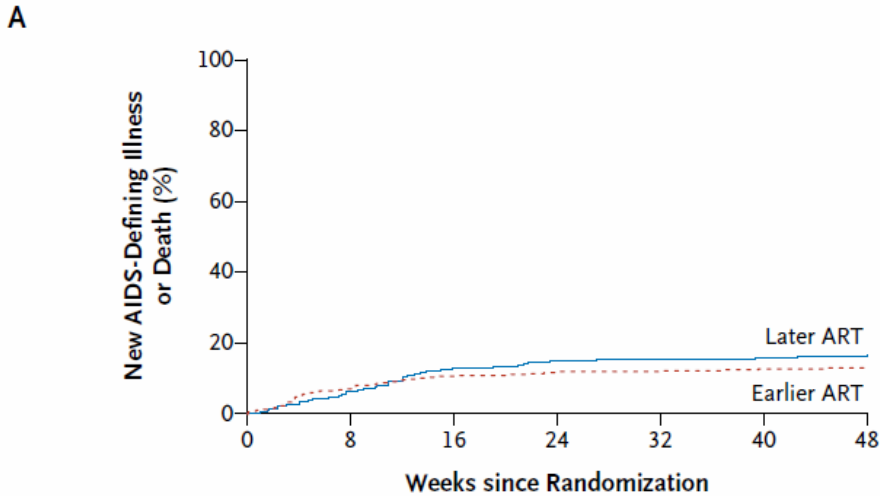
* **Punto de valoración primario:** mortalidad por cualquier causa o progresión a SIDA.

* Otros puntos de valoración: seguridad, CD4 y CV, evolución TB e SRI.

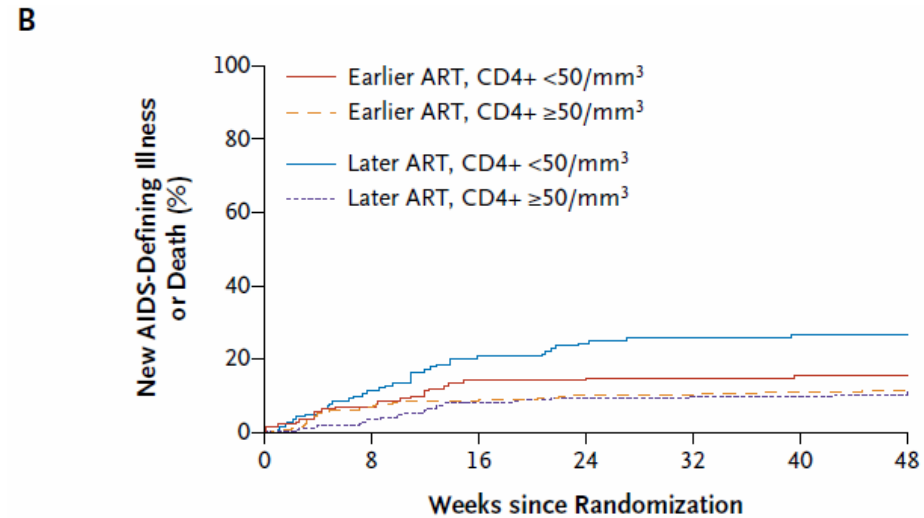
ACTG 5221 (STRIDE)

Time to New AIDS-Defining Illness or Death.

Shown are the times to the end point of a new AIDS-defining illness or death for the entire study population (Panel A) and for the study population according to CD4+ T-cell count (Panel B).



No. at Risk	0	8	16	24	32	40	48
Earlier therapy	405	368	346	341	335	324	226
Later therapy	401	371	342	329	325	318	218



No. at Risk							
Earlier therapy							
CD4+ <50/mm ³	144	132	121	121	118	114	74
CD4+ ≥50/mm ³	261	236	225	220	217	210	152
Later therapy							
CD4+ <50/mm ³	141	125	110	103	101	98	69
CD4+ ≥50/mm ³	260	246	232	226	224	220	149

TAR inmediato vs precoz en pacientes VIH en terapia para la TB: ensayo clínico aleatorizado internacional ACTG 5221. Estudio STRIDE

- Punto de valoración primario: mortalidad por cualquier causa o nuevos DX de Sida a sem. 48.

	Inmediato	Precoz	p
Todos los pacientes	12.9%	16.1%	0.45
CD4 < 50	15.5%	26.6%	0.02
CD4 > 50	11.5%	10.3%	0.67

Criterio de valoración principal			
Enfermedades de SIDA	TAR Inmediato (N=26)	TAR Precoz (N=37)	Total (N=63)
Criptococosis	6	7	13
Candidiasis esofágica	4	8	12
Sarcoma de Kaposi	3	8	11
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>	3	3	6
Toxoplasmosis	2	3	5
Citomegalovirus	2	2	4
Micobacterias no-TB	2	1	3
Otros	4	5	9

Muertes			
Causa	Inmediata (N=31)	Precoz (N=37)	Total (N=68)
Tuberculosis	14	7	21
En relación con el SIDA			
Infección bacteriana	3	7	10
Criptococos	2	3	5
CMV	1	1	2
CMA	1	1	2
Linfoma	0	1	1
Toxoplasmosis	0	1	1
Ajenas al SIDA	6	10	16
Traumatismo/suicidio/ingestión	2	2	4
Desconocida	2	4	6

TAR inmediato vs precoz en pacientes VIH en terapia para la TB: ensayo clínico aleatorizado internacional ACTG 5221. Estudio STRIDE

- Punto de valoración secundario: seguridad, SRI.

Frecuencia y factores de predicción del SRI por MTB				
	Frecuencia ¹ Nº SRI MTB	Factor de predicción	Riesgo instantáneo (IC 95%) ¹	Valor de P
TAR inmediato	43 (11%)	TAR inmediato	2.5 (1.4, 4.2)	0.001
Tar precoz	19 (5%)	ARN de VIH mayor	1.8 (1.2, 2.7)	0.007
		TB confirmada ²	3.6 (2.0, 6.6)	<0.001

¹P=0.002

¹ Análisis de Cox, análisis multivariado.

² Frente a TB probable/ausente.

Episodios clínicos o anomalías analíticas de grado 3 ó 4			
Acontecimiento	Inmediato	Precoz	Total
Constitucional	8%	8%	8%
Respiratorio	4%	4%	4%
Cardiaco/circulatorio	3%	2%	2%
Gastrointestinal	4%	5%	5%
Cutáneo	3%	3%	3%
Neurológico	5%	7%	6%
RAN < 750/mm³*	9%	17%	13%
Hemoglobina	7%	5%	6%
Plaquetas < 50.000/mm ³	<1%	3%	2%
Transaminasas hepáticas > 5x LSN	6%	10%	8%
CUALQUIERA	44%	47%	46%

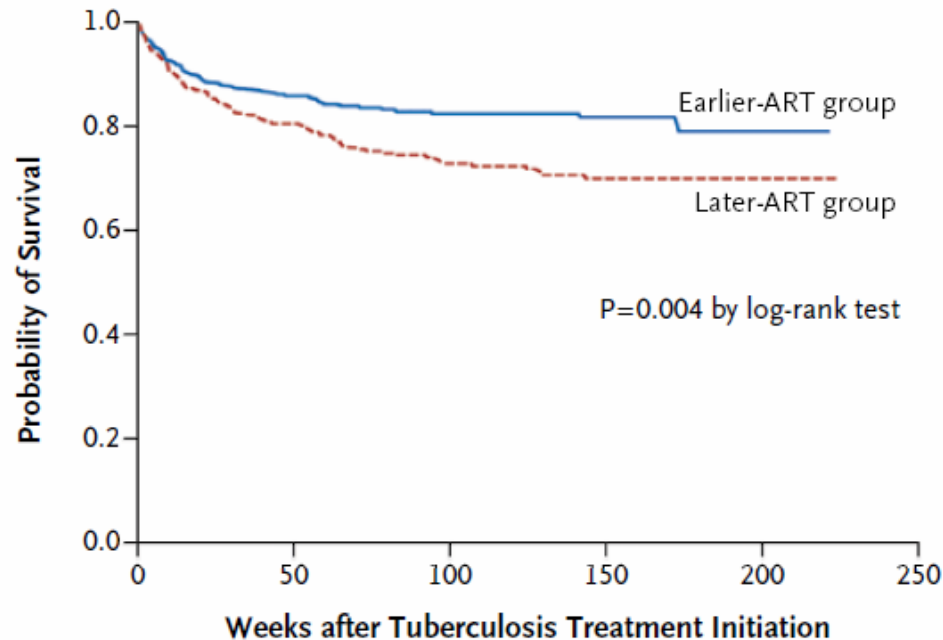
- SRI más frecuente en el inmediato.
- SRI, no aumenta la mortalidad.
- Grado 3-4 sin diferencias.

CAMELIA: ART Initiation at Wk 2 vs Wk 8 of TB Therapy in HIV-Coinfected Patients

- CAMELIA: randomized, open-label trial of HIV-infected patients with newly-diagnosed AFB-positive TB and CD4+ cell count ≤ 200 cells/mm³ [2]
- Compared HAART initiation (d4T + 3TC + EFV) at
 - Wk 2 (n = 332) vs
 - Wk 8 (n = 329) of TB therapy
- All patients received standard TB therapy for 6 mos

Camelia

Kaplan–Meier Survival Estimates According to Study Group.



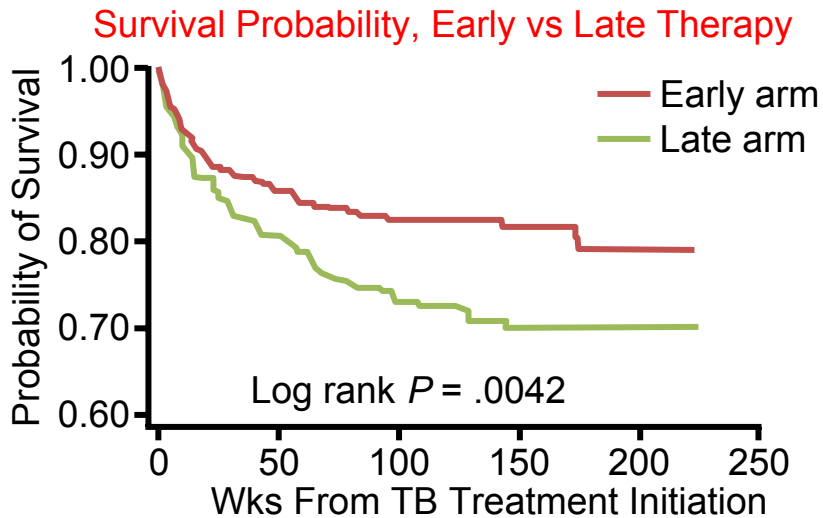
No. at Risk

Earlier-ART group	332	278	192	101	4
Later-ART group	329	256	168	87	3

No. of Deaths

Earlier-ART group	0	46	56	57	59
Later-ART group	0	63	85	90	90

CAMELIA: Survival With Early vs Late Therapy in TB-Coinfected Patients



Wk	Survival Probability, % (95% CI)		P
	Early Arm	Late Arm	
50	86.1 (81.8-89.4)	80.7 (76.0-84.6)	.07
100	82.6 (78.0-86.4)	73.0 (67.7-77.6)	.006
150	82.0 (77.2-85.9)	70.2 (64.5-75.2)	.002

Factors Independently Associated With Mortality

Factor	Multivariate Adjusted HR (95% CI)	P
Late therapy	1.52 (1.12-2.05)	.007
BMI ≤ 16	1.68 (1.07-2.63)	.01
Karnofsky score ≤ 40	4.96 (2.42-10.16)	< .001
Pulmonary + extrapulmonary TB	2.26 (1.62-3.16)	< .001
NTM	2.84 (1.13-7.13)	< .001
MDR-TB	8.02 (4.00-16.07)	< .001

- Significantly higher incidence of IRIS with early vs late HAART
 - 4.03 vs 1.44 per 100 person-mos, respectively ($P < .0001$)

Resumen estudios: tiempo de iniciar TAR en pacientes que inician tratamiento para la Tuberculosis

- **SAPiT:**
 - **Secuencial vs integrado**^[1]:
 - alta incidencia de muerte en pacientes que difieren el inicio del TAR hasta terminar el tratamiento de la tuberculosis (**secuencial**) frente al inicio del TAR durante el tratamiento anti-TBC (**integrado**) ^[1].
 - **Integrado precoz (4 primeras semanas) vs integrado diferido (en las 4 primeras semanas de la fase de continuación -semana 8-12-)** ^[2]
 - Pacientes con CD4 < 50 cel/mm³: El inicio temprano de TAR en pacientes con CD4 < 50 cel/mm³ incrementa la supervivencia libre de SIDA.
 - En pacientes con CD4 mas altos: Diferir el inicio de TAR hasta las primeras 4 semanas de la fase de continuación de la terapia anti-TBC :
 - Reduce el riesgo de IRIS y otros efectos adversos relacionados con el TAR
 - No incrementa el riesgo de SIDA o muerte

Resumen estudios: tiempo de iniciar TAR en pacientes que inician tratamiento para la Tuberculosis

- **ACTG 5221 (STRIDE) (sospecha de TBC y CD4 < 250)**
 - TAR temprano (2 semanas despues de iniciado el tto anti-TBC) vs
 - TAR diferido (8-12 semanas despues de iniciar el tto anti-TBC)
 - Globalmente no se reduce la tasa de nuevos eventos SIDA y muerte
 - En pacientes con CD4 <50, el TAR temprano se asoció con una menor tasa de eventos SIDA y muerte ^[3]
- **CAMELIA (pacientes con TBC con CD4 < 200 cel/mm³)**
 - TAR temprano (2 semanas despues de iniciado el tto anti-TBC) vs
 - TAR diferido (8 semanas despues de iniciar el tto anti-TBC)
 - significativa reducción en la mortalidad con inicio de TAR a la semana 2 vs semana 8 desde el inicio del tto. Anti TBC ^[4]

¿Qué AN utilizaría en el TAR de inicio?

- TDF/FTC
- ABC/3TC
- AZT/3TC
- ddi/3TC
- Otros
- No utilizaría AN

En caso de utilizar TDF/FTC, ¿Qué Tercer fármaco utilizaría?

1. Efavirenz
2. Nevirapina
3. Atazanavir/ritonavir
4. Darunavir/ritonavir
5. Raltegravir
6. Maraviroc (si fuese R5)
7. Otros

DHHS Enero 2011

ARV y Tuberculosis

Rifampicina y ARV	NN	EFV 600 mg QD (Algunos clínicos recomiendan EFV 800 mg si peso >60kg)
		NVP y ETV: no coadministrar
	IP	No coadministrar
	RAL	RAL 800 mg BID
	MRV	Coadministración no recomendada Si la coadministración es necesaria usar MVC 600 mg BID Si se administra con un inhibidor potente de la CYP3A, usar MVC 300 mg BID.

DHHS Enero 2011

ARV y Tuberculosis

Ribabutina y ARV	NN	EFV: rifabutina 450–600 mg/día o 600 mg 3 veces semana si EFV no se coadministra con un IP
		ETV: - Rifabutina 300 mg/día si ETR no es coadministrada con un IP/r - Si ETR se usa con un IP/r, RFB no se debería coadministrar
		NVP: No ajustes de dosis necesario. Usar con precaución
	IP	Rifabutina 150 mg días alternos o tres veces semana. Algunos expertos recomiendan RFB 150 mg/día o 300 mg tres veces semana
	RAL	No ajuste de dosis
MRV	Si se usa sin un potente inductor o inhibidor de la CYP3A, usar MRV 300 mg BID Si se usa con un potente inhibidor de la CYP3A, usar MRV 150 mg BID	

En caso de utilizar TDF/FTC, ¿Qué Tercer fármaco utilizaría?

1. **Efavirenz:** No
 - Depresión, alteraciones en sueño
 - Uso metadona
2. **Nevirapina:** No
 - Uso de metadona
 - No coadministrar (DHHS 2011)
3. **Atazanavir/ritonavir:** No
 - No coadministrar con rifampicina
4. **Darunavir/ritonavir:** No
 - No coadministrar con rifampicina
5. **Raltegravir:** Si
6. **Maraviroc:** No
 - X4
 - No coadministrar con rifampicina

Evolución

- El paciente empieza con TDF/FTC + RAL (800 mg BID).
- Después de 4 meses:
 - CD4: 210 cel/mm³
 - CV VIH <50 copias/ml
 - CV VHB indetectable
 - MMRD: 45 ml/min
 - Fosforo en plasma: 1.6 mg/dL
 - Microalbuminuria

Evolución: Buena respuesta inmunoviológica, pero deterioro de la función renal, microalbuminuria e hipofosfatemia

¿Qué hacer en esta situación?

1. Reducir dosis de TDF/FTC
2. Cambiar TDF/FTC por ABC/3TC
3. Cambiar TDF/FTC por un IP/r, manteniendo RAL, y cambiando rifampicina por rifabutina
4. Cambiar la TDF/FTC + RAL por ABC/3TC + IP/r y cambiando rifampicina por rifabutina
5. Otros

Evolución: Buena respuesta inmunoviológica, pero deterioro de la función renal, microalbuminuria e hipofosfatemia

¿Qué hacer en esta situación?

1. Reducir dosis de TDF/FTC
2. Cambiar TDF/FTC por ABC/3TC
3. Cambiar TDF/FTC por un IP/r manteniendo RAL, y cambiando rifampicina por rifabutina
4. Cambiar la TDF/FTC + RAL por ABC/3TC + IP/r y cambiando rifampicina por rifabutina
5. Otros

Si se suspende el TDF

¿Cómo se trataría la infección por el VHB?

1. Dejarlo solamente con 3TC (+ ABC+ RAL)
2. Añadir entecavir al TAR (ABC/3TC + RAL)
3. Interferon pegilado alfa monoterapia
4. Adefovir en combinación con 3TC o FTC
5. Telbivudine junto con el TAR

HEPATITIS B (HBV)/HIV COINFECTION (DHHS January 10, 2011)

- Si el tratamiento del VHB es necesario y TDF no puede ser utilizado de forma segura, la terapia alternativa recomendada para el VHB es:
 - entecavir junto con una pauta de TAR completamente supresiva (BI)
- **Otras pautas** frente al VHB en adición a una pauta de TAR completamente supresiva son (BII) :
 - peginterferon alfa monoterapia
 - adefovir en combinación con 3TC o FTC o
 - telbivudina

* Datos de estas pautas en personas con VHB/VIH son limitados

