

Directrices unificadas sobre el uso de antirretrovirales para el tratamiento y prevención de infección por el VIH

Dr. Massimo Ghidinelli
Unidad de VIH, Hepatitis, Tuberculosis e ITS

Metas Ambiciosas para 2015

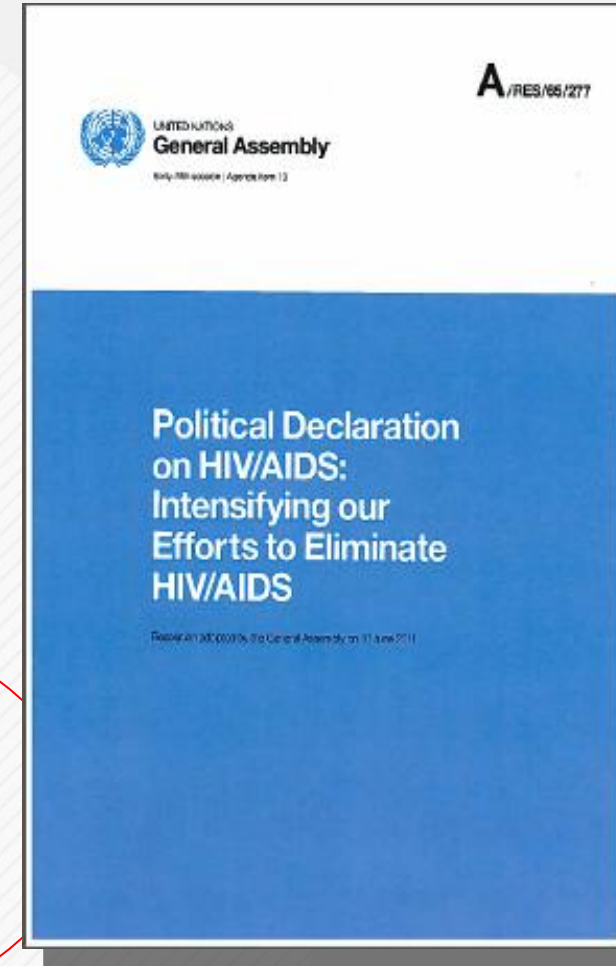
- Eliminar las nuevas infecciones en niños
- Reducir un 50% las muertes por TB en personas con VIH
- Intensificar la prevención

TAR: 15 millones (mundo)

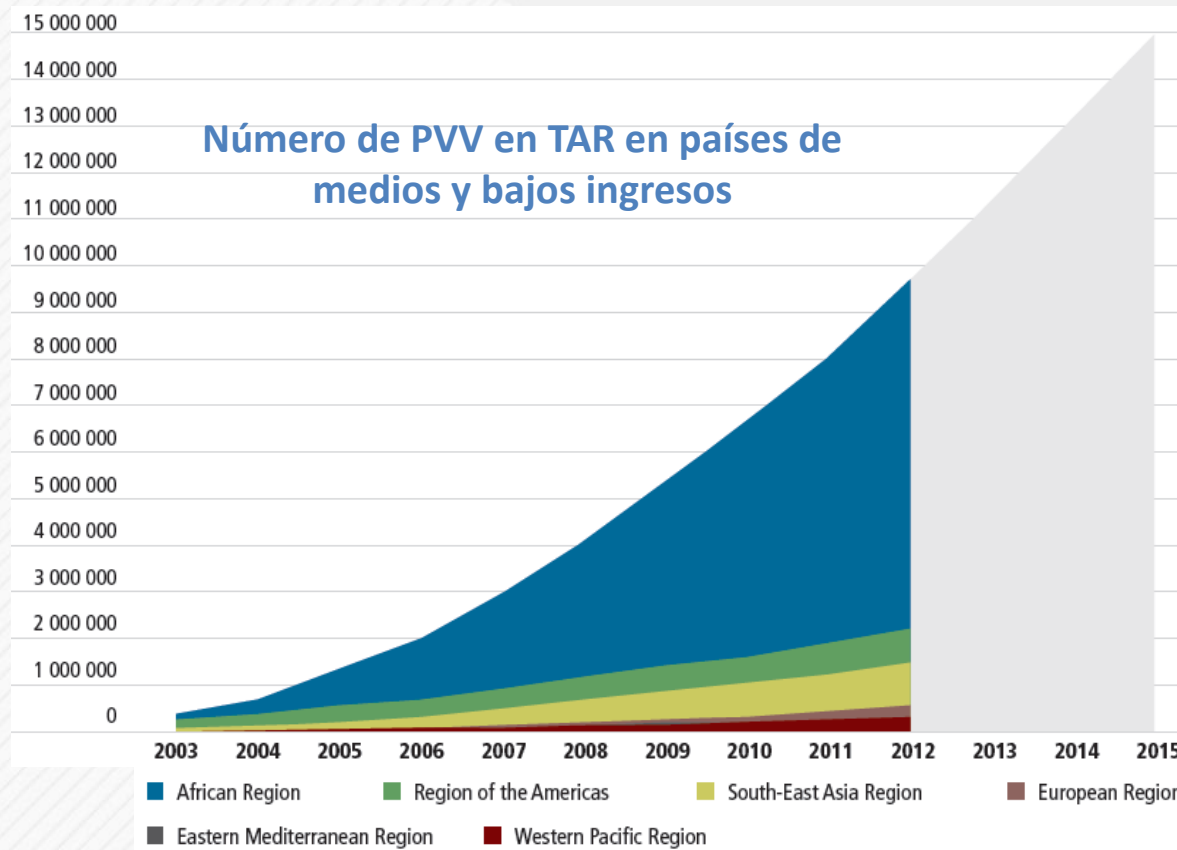
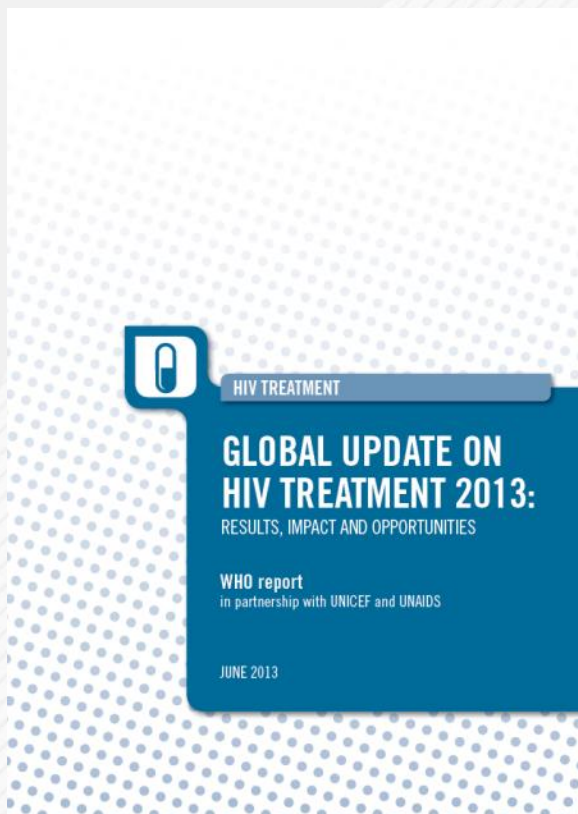
LAC: >80% de las PVV con criterios para iniciar TAR

≈1.1 M según guías OMS 2010

≈ 1.7M según guías OMS 2013

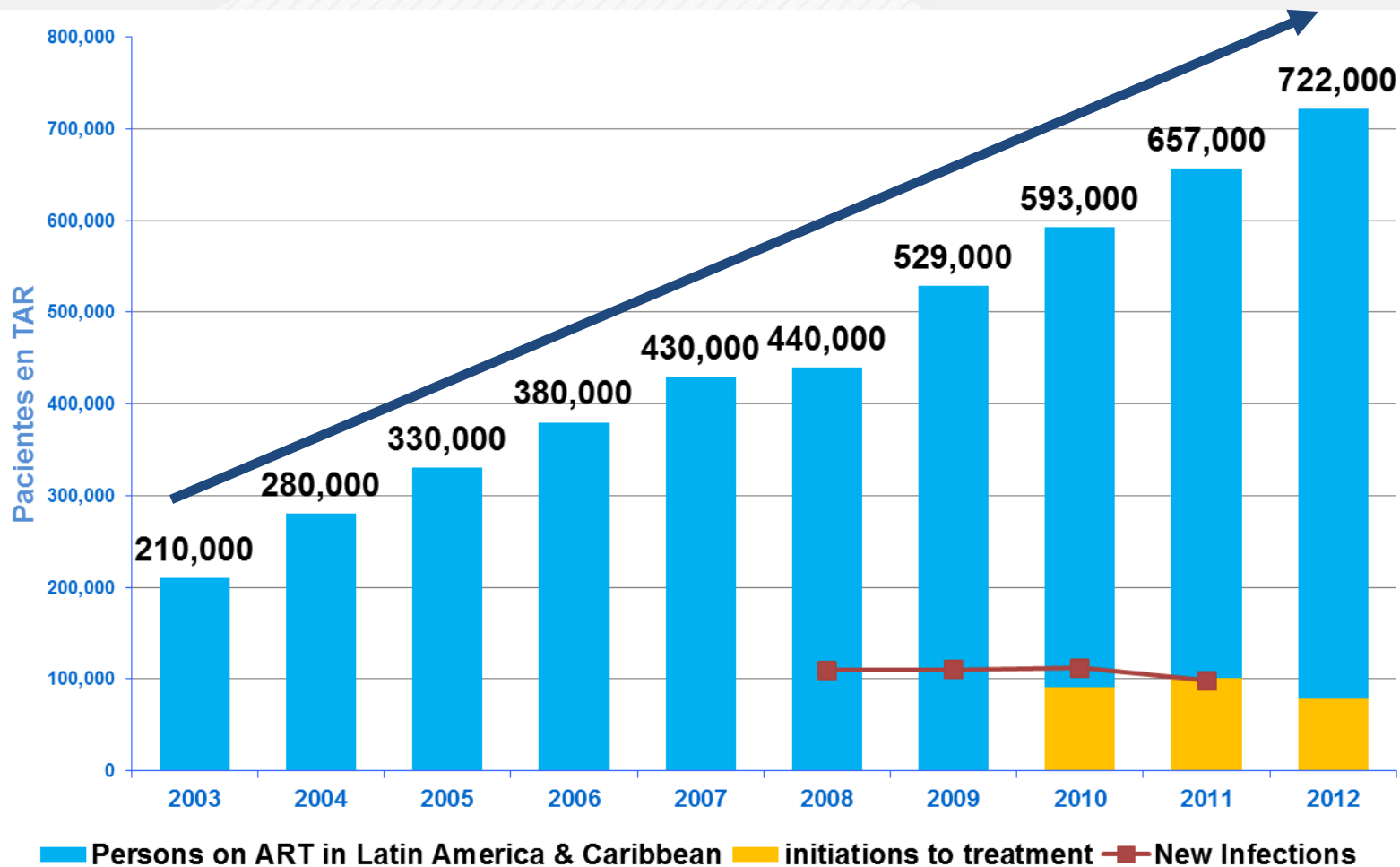


Progreso en la expansión del TAR



- 17 millones de PVV cumplen criterios para TAR según recomendaciones de 2010, aumentando a 26 millones con las nuevas directrices.
- Con las nuevas directrices se podrían evitar hasta 3 millones de muertes y 3,5 millones de infecciones entre 2013 y 2025.

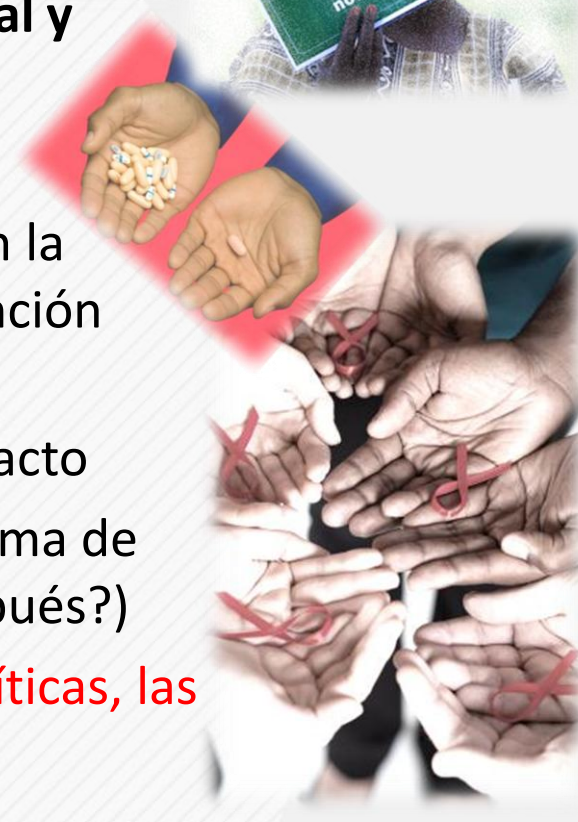
Tratamiento antirretroviral en América Latina y el Caribe, 2003-2012



Cobertura de tratamiento antirretroviral en 2011 de 68% en América Latina, 67% en el Caribe, la más alta de países de medios y bajos ingresos.

¿Por qué nuevas directrices de la OMS en 2013...?

- Adelantos en ciencia/tecnología y visión de “control del VIH”, “acabar con el SIDA”
 - Tratamiento antirretroviral para beneficio individual y poblacional
 - Perspectivas de país están evolucionado
 - A pesar de la expansión, importantes brechas en la calidad y a lo largo del proceso continuo de atención (“cascada”)
 - Necesidad de aumentar eficiencia, eficacia, impacto
 - Más opciones aumentan la complejidad en la toma de decisiones (¿quién/qué viene primero, qué después?)
- ¿Cómo puede la OMS asesorar mejor sobre las políticas, las operaciones y las decisiones programáticas?...



Evolución directrices OMS de salud pública sobre terapia antirretroviral



Las directrices abordan el uso de los ARV para todos los grupos de edad y poblaciones.

Las directrices para el TAR anteriormente separadas en adultos y adolescentes se han combinado con las de niños y para PTMI, **armonizando y simplificando los esquemas ARV y enfoques terapéuticos** en la medida de lo posible **en todos los grupos de edad y poblaciones (“enfoque del ciclo de vida”)**

Directrices ARV unificadas: ¿qué hay de nuevo?

¿QUÉ HACER?

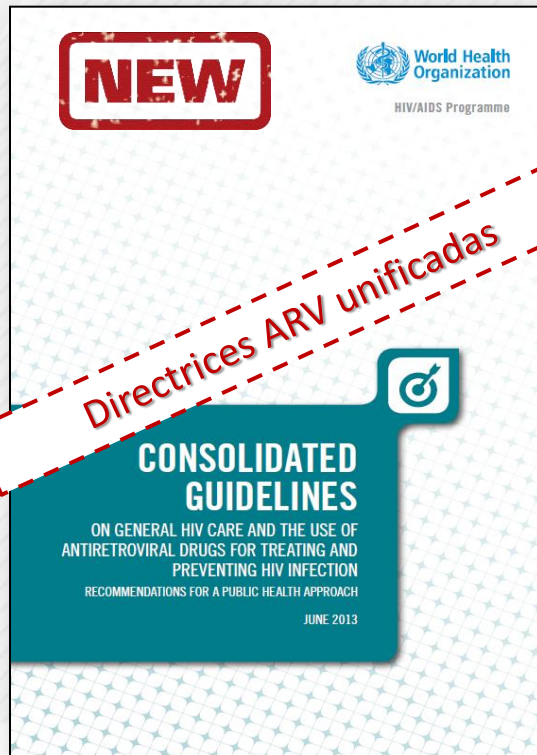
CLÍNICO

OPERATIVO

¿CÓMO HACERLO?

ORIENTACIÓN
PARA
DIRECTORES DE
PROGRAMA

¿CÓMO DECIDIR QUÉ HACER,
DÓNDE Y CUÁNDO?



- Unificación a través de **poblaciones y edades**
 - Adultos (incluidas embarazadas y parejas serodiscordantes)
 - Adolescentes
 - Niños
 - Usuarios de drogas inyectables, HSH, trabajadores sexuales
 - Coinfección tuberculosis y hepatitis
- Unificación a lo largo del **proceso continuo de atención**
- Unificación de las **orientaciones pertinentes existentes**

Objetivos de la presentación

○ **Revisión de la evidencia y justificación de recomendaciones para adultos, embarazadas y niños:**

- ¿Cuándo comenzar terapia antirretroviral?
- ¿Con qué tratamiento antirretroviral comenzar?
- ¿A qué tratamiento antirretroviral cambiar?
- ¿Cómo hacer el seguimiento de pacientes?

○ **No cubierto en la presentación:**

- Vigilancia de toxicidad
- Regímenes de 3ª línea
- Esquemas alternativos
- Lactancia materna

El método de GRADE para formulación de recomendaciones

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
ALTA	Investigación adicional es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
MEDIA	Más investigación es probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza en el efecto
BAJA	Es muy probable que más investigaciones cambien la estimación
MUY BAJA	Cualquier estimación del efecto es muy incierto

FUERZA	RECOMENDACIÓN FUERTE	RECOMENDACIÓN CONDICIONAL
INDIVIDUOS	La mayoría de las personas en su situación querrían el curso de acción recomendado y sólo una pequeña proporción no	La mayoría de las personas en su situación querría el curso de acción recomendado, pero muchas no
CLÍNICOS	La mayoría de las personas deben recibir el curso de acción recomendado	Esté preparado para ayudar a las personas a tomar una decisión que sea coherente con sus propios valores
TOMADOR DE DECISIONES POLÍTICAS	La recomendación puede ser adaptada como una política en la mayoría de las situaciones	Hay necesidad de un amplio debate y la participación de las partes interesadas



**¿Cuándo comenzar
el tratamiento
antirretroviral?**

Resumen de cambios en recomendaciones: cuándo comenzar en adultos

GRUPO DE POBLACIÓN (sin TAR previo)	DIRECTRICES TAR 2010	DIRECTRICES TAR 2013	FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA
VIH+ ASINTOMÁTICO	CD4 $\leq$ 350 cells/mm ³	CD4 $\leq$ 500 cel/mm ³ (CD4 $\leq$ 350 cel/mm ³ como prioridad)	<i>Fuerte, calidad de evidencia moderada</i> NEW
VIH+ SINTOMÁTICO	Estadio clínico 3 ó 4 independientemente del recuento de CD4	Sin cambios	<i>Fuerte, calidad de evidencia moderada</i>
MUJERES VIH+ EMBARAZADAS Y QUE AMAMANTAN	CD4 $\leq$ 350 independientemente de los síntomas clínicos O Estadío clínico 3 ó 4 independientemente de CD4	Independientemente de CD4 o del estadio clínico	<i>Fuerte, calidad de evidencia moderada</i> NEW
COINFECCIÓN VIH/TB	TB activa, independientemente de CD4	Sin cambios	<i>Fuerte, baja calidad de evidencia</i>
COINFECCIÓN VIH/VHB	Evidencia de enfermedad activa crónica por VHB, independientemente de CD4	Evidencia de hepatopatía crónica grave, independientemente de CD4	<i>Fuerte, baja calidad de evidencia</i> NEW
PERSONA VIH+ EN PAREJAS SERODISCORDANTES	Sin recomendación	Independientemente de CD4 o del estadio clínico	<i>Fuerte, calidad de evidencia alta</i>

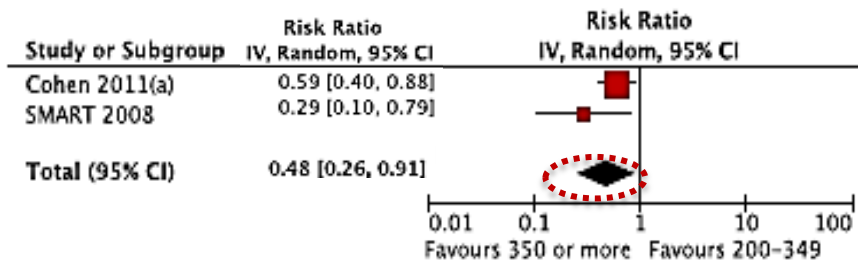
Resumen de evidencia: cuándo comenzar en adultos

- **Revisión sistemática de 24 estudios** (3 ensayos clínicos aleatorizados, 21 estudios observacionales)
- **Múltiples** países en toda Europa, América del Norte, Central y América del Sur, África subsahariana y Asia-Pacífico
- **Resultados informados:**
 - ✓ **mortalidad**
 - ✓ **progresión a sida**
 - ✓ **progresión a sida o muerte**
 - ✓ **cáncer no definitorio de sida**
 - ✓ **eventos graves no sida**
 - ✓ **aumento de CD4**
 - ✓ **supresión viral, fracaso, rebrote**
 - ✓ **efectos adversos graves y anomalías de laboratorio grado 3 ó 4**

Resumen de la evidencia: riesgo de muerte y/o progresión a SIDA

ECAs – SMART / HPTN 052

Riesgo de muerte o progresión a SIDA



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.10$; $\chi^2 = 1.66$, $df = 1$ ($P = 0.20$); $I^2 = 40\%$
Test for overall effect: $Z = 2.26$ ($P = 0.02$)

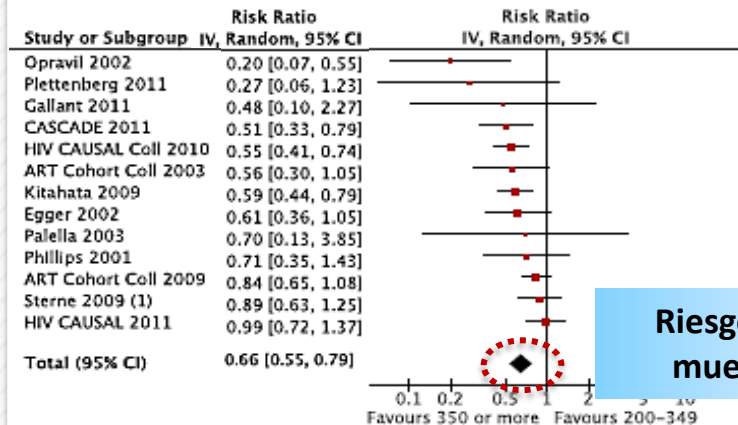
ECAs

Evidencia de baja calidad para un menor riesgo de progresión a SIDA o muerte con inicio temprano de TAR (2 ECAs).

Estudios observacionales

Evidencia de calidad moderada para un menor riesgo de muerte (13 estudios) o progresión a SIDA (9 estudios) con inicio temprano de TAR.

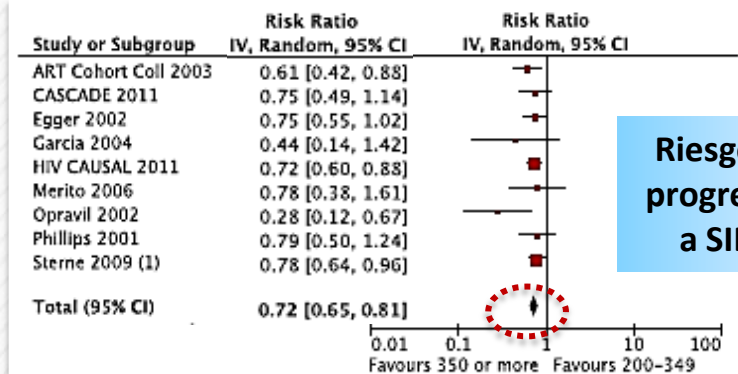
Datos observacionales



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\chi^2 = 22.40$, $df = 12$ ($P = 0.03$); $I^2 = 46\%$
Test for overall effect: $Z = 4.48$ ($P < 0.00001$)

(1) 250-350 referent group

Riesgo de
muerte



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 6.93$, $df = 8$ ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 5.74$ ($P < 0.00001$)

(1) 250-350 referent group

Riesgo de
progresión
a SIDA

Recomendaciones: situaciones para comenzar TAR independientes de CD4

COMENZAR TAR INDEPENDIENTEMENTE DEL NIVEL DE CD4 O ESTADIO CLÍNICO		RECOMENDACIÓN
ADULTOS CON VIH...	...y TB activa	<i>Fuerte, baja calidad de evidencia</i>
	...y coinfección con VHB con hepatopatía grave	<i>Fuerte, baja calidad de evidencia</i>
	...que están embarazadas o amamantan	<i>Fuerte, calidad de evidencia moderada</i>
	...en una relación serodiscordante	<i>Fuerte, calidad de evidencia alta</i>
NIÑOS < 5 AÑOS CON VIH	Lactantes diagnosticados en el primer año de vida	<i>Fuerte, calidad de evidencia moderada</i>
	Niños infectados con VIH entre 1 y < 5 años de edad	<i>Condicional, muy baja calidad de evidencia</i>

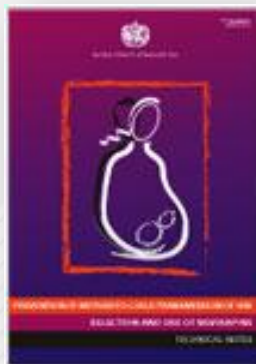
Poblaciones sin recomendaciones específicas

Evidencia insuficiente o el riesgo-beneficio no es claramente favorable para iniciar tratamiento antirretroviral con $>CD4$ 500 células/mm³ (o independientemente de recuento de CD4) en las siguientes situaciones:

- ✓ **Individuos con VIH con 50 años de edad o más**
- ✓ **Personas coinfectadas por VIH y VHC**
- ✓ **Individuos con VIH-2**
- ✓ **Poblaciones clave con un alto riesgo de transmisión del VIH (por ejemplo: HSH, trabajadores sexuales, personas transgénero, usuarios de drogas inyectables)**

Estas poblaciones deben seguir los mismos principios y recomendaciones que los adultos con VIH

Evolución de las recomendaciones de la OMS para ARV para PTMI



2001



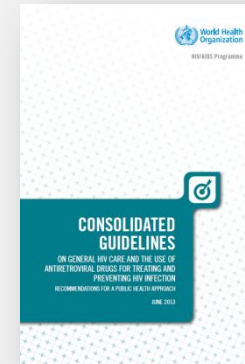
2004



2006



2010



2013

PTMI	AZT 4 semanas; AZT+3TC, NVP dosis única	AZT desde la semana 28 + NVP dosis única	AZT desde la semana 28 + NVP dosis única + AZT/3TC 7 días	Opción A (AZT +NVP al niño) Opción B (triple ARVs)	Moviéndose hacia TAR para todos Opción B o B+
TAR		TAR CD4 <200	TAR CD4 <200	TAR CD4 $\leq$ 350	Aumento del umbral en adultos a 500

Justificación: cambio de Opción A a B o B+

BENEFICIOS PARA LA MADRE Y EL NIÑO	BENEFICIOS EN LA IMPLEMENTACION DE LOS PROGRAMAS Y DE SALUD PÚBLICA
Asegura que todas las mujeres con criterio para TAR comienzan tratamiento (B, B+)	Reducción del número de pasos en la cascada de PTMI (B+)
Previene TMI en próximos embarazos (B+)	Mismo esquema para todos adultos (B, B+)
Beneficios potenciales para la salud del inicio temprano de TAR en mujeres que no reunen criterios para TAR (B+)	Simplificación de servicios para todos los adultos B(, B+)
Reduce los riesgos potenciales de la interrupción del tratamiento (B+)	Simplificación del mensaje (B+)
Mejora la adherencia con un esquema con una única pastilla una sola vez al día (B, B+)	Protege contra la transmisión en parejas serodiscordantes (B+)
	Costo efectivo (B, B+)

El tema principal ahora no es “cuándo comenzar” sino “si discontinuar”

Resumen de cambios en recomendaciones: cuándo comenzar en niños



GRUPO DE EDAD	RECOMENDACIONES 2010	GRUPO DE EDAD	RECOMENDACIONES 2013
Menor de 2 años	Tratar a TODOS	Menor de 2 años	<i>Ningún cambio - ver rec para 1 a 5 años</i> Considerar a los niños menores de 2 años como una prioridad
24-59 MESES	Iniciar TAR con recuento de $CD4 \leq 750$ células/mm ³ o $< 25\%$, independientemente de etapa clínica de la OMS	LACTANTES (< 1 AÑO)	Tratar a TODOS <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada</i>
		ENTRE 1 Y 5 AÑOS	Tratar a TODOS <i>Recomendación condicional, evidencia de baja calidad</i> niños menores de 2 años o en etapa clínica OMS 3 ó 4, o $CD4 \leq 750$ o $< 25\%$ como prioridad
≥ 5 AÑOS	Iniciar TAR con recuento de $CD4 \leq 350$ (<u>como en adultos</u>), independientemente de la etapa clínica de la OMS Y Etapa clínica 3 ó 4	≥ 5 AÑOS	$CD4 \leq 500$ células/mm³ <i>Recomendación condicional, evidencia de baja calidad</i> $CD4 \leq 350$ como una prioridad (<u>como en adultos</u>) <i>Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada</i>

Justificación: inicio de tratamiento antirretroviral en niños menores de 5 años



○ Ventajas operativas y programáticas fuertes

- Simplificación de criterios para inicio de TAR y armonización con adultos.
- Reduce barreras a inicio de TAR y facilita la ampliación de la cobertura.
- Reduce morbilidad y mejora respuesta inmunológica.
- Puede facilitar el tratamiento de otras causas de muerte prevenibles en menores de cinco años.
- Aceptabilidad: el inicio temprano de TAR puede facilitar la atención basada en la familia, mejorar la retención en la atención y la adherencia.

○ Aunque la evidencia es limitada



¿Con qué comenzar?

Resumen de cambios en recomendaciones: ¿ Con qué comenzar en adultos?

ESQUEMAS PREFERENTES DE 1ª LINEA

GRUPO DE POBLACIÓN	DIRECTRICES TAR 2010	DIRECTRICES TAR 2013	FUERZA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ADULTOS VIH+ que no han recibido ARV previamente	AZT o TDF + 3TC (o FTC) + EFV o NVP	TDF + 3TC (o FTC) + EFV (como combinación de dosis fija)	<i>Fuerte, calidad de la evidencia moderada</i>
EMBARAZADAS VIH+ que no han recibido ARV previamente	AZT + 3TC + NVP o EFV		
COINFECCIÓN VIH/TB	AZT o TDF + 3TC (o FTC) + EFV		
COINFECCIÓN VIH/VHB	TDF + 3TC (o FTC) + EFV		

Justificación: un esquema para todo



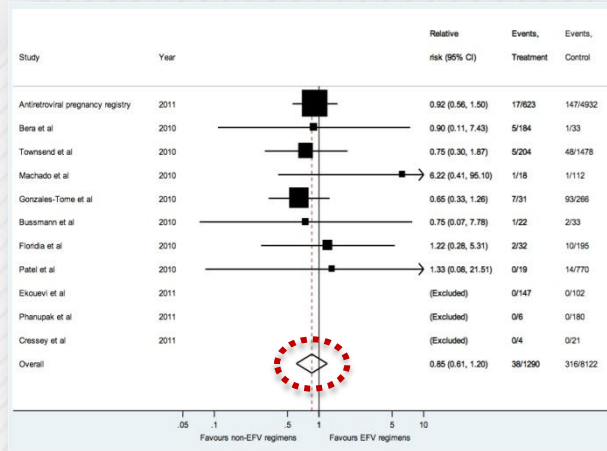
Esquema preferente de 1ª línea:
TDF + 3TC (o FTC) + EFV

- **Sencillez:** esquema muy **eficaz, bien tolerado** y disponible como 1 dosis al día en 1 único comprimido en **CDF y por tanto fácil de prescribir y fácil de tomar → facilita adherencia**
- **Armoniza esquemas** a través de diferentes poblaciones (adultos, embarazadas (1^{er} trimestre), niños >3 años, tuberculosis y hepatitis B)
- **Simplifica la adquisición de medicamentos y cadena de distribución por reducir el número de esquemas**
- **Seguridad en embarazo**
- **Eficacia frente a VHB**
- **EFV es el INNTI preferido** para personas infectadas por VIH y tuberculosis (compatibilidad farmacológica con antituberculosos) y para coinfección VIH y VHB (menor riesgo de toxicidad hepática)
- **Asequibilidad** (costo ha descendido significativamente desde 2010)

Resumen de evidencia: seguridad de EFV y TDF en embarazo

EFV

No hay mayor riesgo de padecer defectos congénitos con EFV comparado con otros ARV



- Resultados de revisión sistemática (incluido el “Registro de ARV durante el embarazo”) indican que en 1502 nacidos vivos de mujeres que recibieron EFV en el 1^{er} trimestre **no hubo un aumento de defectos congénitos generales.**

- Por ello se excluye un aumento de 3 veces en el riesgo en defectos congénitos generales.

TDF

- Inquietudes potenciales incluyen toxicidad renal, resultados adversos al nacimiento y efectos sobre densidad ósea.
- Revisión sistemática evaluó la toxicidad de exposición fetal a TDF en embarazo
 - En el Registro de ARV durante el Embarazo, la prevalencia de todos los defectos congénitos con exposición a TDF en 1^{er} trimestre fue 2,4% (el mismo que el basal)
- Estudios limitados no revelaron ninguna diferencia en crecimiento fetal entre expuesto/no expuesto
- **No hay estudios de TDF en mujeres que amamantan, que tienen normalmente pérdida ósea durante lactancia materna**
- Estudios más extensos en curso

Fuente: El sida et al. N de Ford, el 2011. Ford N et al. EL SIDA, 2013. Ekouevi DK et sida al.J, 2011. La OMS, el uso de Ginebra de EFV durante el embarazo. 2012. <http://www.who.int/vih/tbbero/treatment2/sfaviro/en>

NM de ruiseñores. JAMA, 1998. Asociación de VIH Británica. Directrices para el tratamiento de la infección por el VIH en las embarazadas. Medicina de VIH. 2012. De Santis M et al. Arquean de Int a Medicine, 2002.

Fuente: Comité directivo del Registro de Embarazo Antirretrovírico Siberry <http://www.APRegistry.com> sida de GK et al., 2012

Resumen de recomendaciones: esquemas de 1ª línea para niños

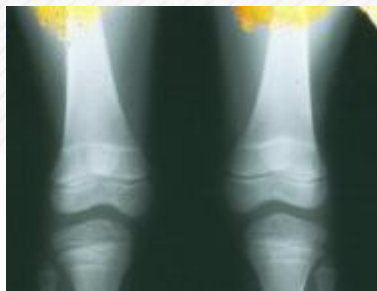
TAR 1ª LINEA	ESQUEMA PREFERENTE	ESQUEMA ALTERNATIVO
ADULTOS Y ADOLESCENTES	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (NVP) TDF + 3TC (o FTC) + NVP
NIÑOS $\geq$ 3 AÑOS	ABC + 3TC + EFV	ABC+ 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF+ 3TC (o FTC) + EFV (or NVP)
NIÑOS < 3 AÑOS	ABC (o AZT)+ 3TC + LPV/r	AZT (o ABC) + 3TC + NVP

Justificación: con qué comenzar en niños ≥ 3 años

- **Oportunidad para armonización** con adultos
- **Comodidad** de esquemas “una vez al día” y CDF si disponible
- **Mejor secuencia** del tratamiento usando no análogos de timidina (ABC y TDF) como 1ª línea y análogos de timidina (AZT) como 2ª línea.
- Revisión sistemática: EFV mejor perfil de toxicidad a corto plazo que NVP

Consideraciones para la puesta en práctica

- Experiencia con TDF en niños limitada. Se desconoce repercusión a largo plazo
- Ninguna CDF que contenga TDF. Requiere abogacía para introducirlo en el mercado
- La viabilidad depende de la vigilancia de toxicidad requerida y de la disponibilidad de formulaciones adecuadas en el mercado.
- Niños estables en NVP no necesitan cambio a EFV.





**¿A qué tratamiento
antirretroviral cambiar?**

Resumen de los cambios en las recomendaciones: a qué tratamiento antirretroviral cambiar

GRUPO DE POBLACIÓN	A QUÉ CAMBIAR EN ADULTOS (ESQUEMAS PREFERIDOS)			FUERZA y CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	DIRECTRICES TAR 2010		DIRECTRICES TAR 2013	
ADULTO O ADOLESCENTE VIH+	Si d4T o AZT usados en 1ª línea	TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/R	Ningún cambio	<i>Fuerte, calidad de la evidencia moderada</i>
	Si TDF usado en 1ª línea	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r	Ningún cambio	<i>Fuerte, calidad de la evidencia moderada</i>
EMBARAZADAS VIH+	Mismos esquemas recomendados para adultos		Ningún cambio	
COINFECCIÓN VIH/ TUBERCULOSIS	Si rifabutina disponible	Mismos esquemas que recomendados para adultos	Ningún cambio	
	Si rifabutina no disponible	Mismo “backbone” de INTI recomendado para adultos + LPV/R o SQV/r con dosis ajustada de RTV (es decir, LPV/R 400mg/400mg o SQV/r 400mg/400mg dos veces al día)	Ningún cambio	
COINFECCIÓN VIH/VHB	AZT + TDF + 3TC (o FTC) + (ATV/r o LPV/R)		Ningún cambio	

Justificación: regímenes de 2ª línea en adultos

- **Simplificación de tratamiento antirretroviral de 2ª línea**
 - Limitación del número de opciones preferidas y armonización a través de poblaciones
 - Disponibilidad de formas farmacéuticas de IP potenciados termoestables más cómodos
 - Dosificación diaria, CDF con menor número de pastillas
- **Tratamiento de comorbilidades en el contexto de TAR de 2ª línea**
 - Tuberculosis (uso de rifampicina e IPs)
 - VHB (uso de ARV con actividad contra VHB)
- **Resumen de evidencia -- revisión sistemática**
 - (6 ECAs) - comparación de los principales IP usados en 2ª línea (ATV/r, LPV/r y DRV/r)
 - ATV/r equivalente a LPV/r en individuos experimentados al TAR pero mejor respuesta virológica y mejor retención en atención en pacientes naïve.
 - DRV/r mejor respuesta virológica y retención en atención que LPV/r, tanto en personas naïve como experimentadas.
 - No evidencia de buena calidad para apoyar el cambio de la recomendación establecida en las directrices de 2010

Justificación: regímenes de 2ª línea en niños

TAR de SEGUNDA LÍNEA			ESQUEMAS PREFERIDOS	ESQUEMAS ALTERNATIVOS
ADULTOS Y ADOLESCENTES (≥ 10 AÑOS), INCLUIDAS MUJERES EMBARAZADAS Y QUE AMAMANTAN			AZT + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + ATV/r	TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r TDF + 3TC (o FTC) + LPV/r
NIÑOS	Si se usó esquema de 1ª línea basado en INNTI		ABC + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + LPV/r TDF + 3TC (o FTC) + LPV/r
	Si se usó esquema de 1ª línea basado en IP	<3 años	No cambiar esquema de 1ª línea en uso	AZT (o ABC) + 3TC + NVP
		3-10 años	AZT (o ABC) + 3TC + EFV	TDF + 3TC + EFV ABC (o TDF) + 3TC + NVP

- Muy pocos fracasos (Violari et al, Glasgow 2012)
- Buen perfil de resistencias una vez que se fracasa en IP (selección de mutaciones de resistencia a IP raras y mutaciones de INTI limitadas) (*PENPACT1*, *CHER*)
- No resistencia cruzada de IP: DRV puede usarse (*CHIPS 2011 de la cohorte de Reino Unido*)



¿Cómo monitorear?

Recomendaciones: monitorear la respuesta al TAR

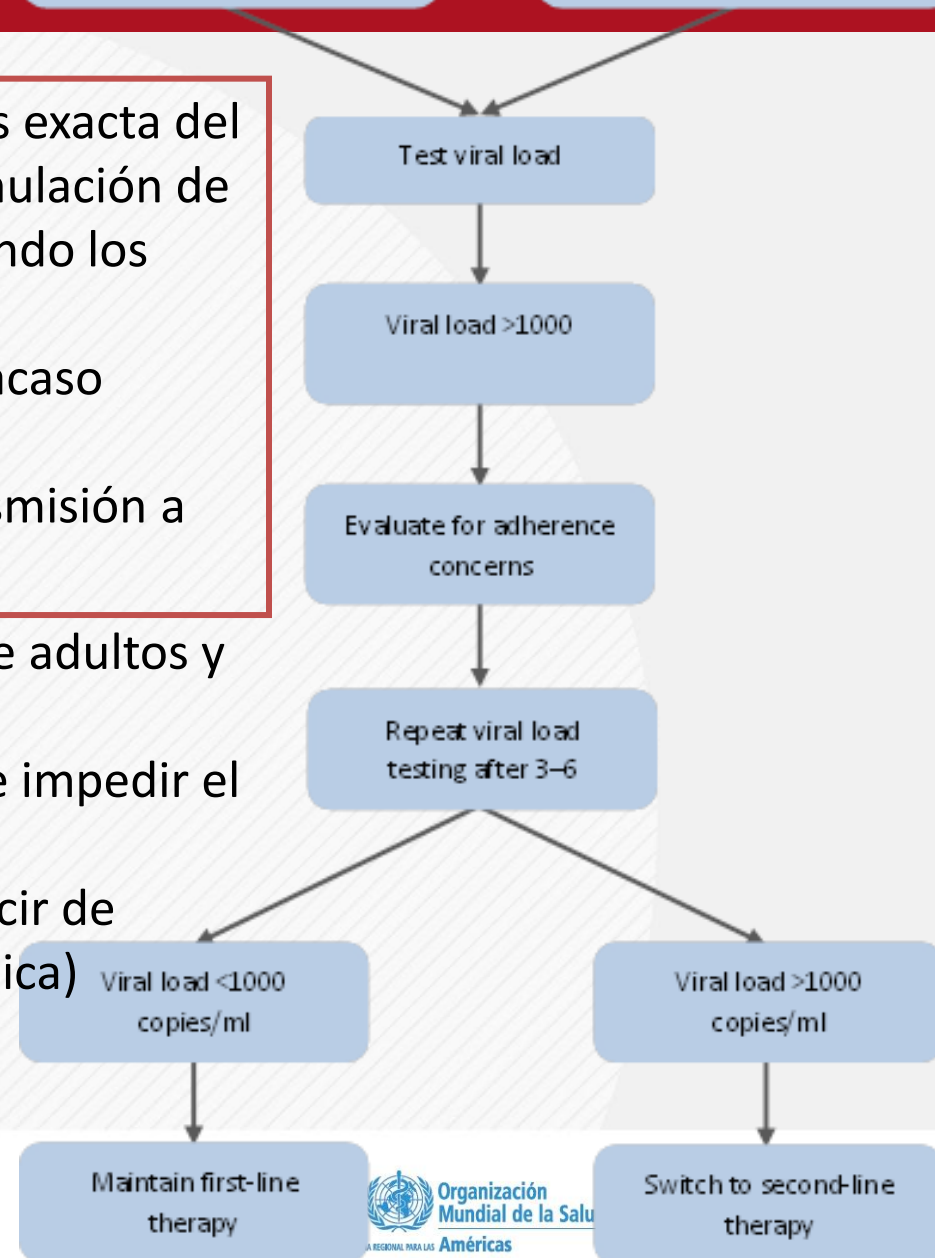
RECOMENDACIÓN	FUERZA
La carga viral se recomienda como método de seguimiento preferido para diagnosticar y confirmar el fracaso terapéutico	<i>Fuerte, evidencia de baja calidad</i>
Si la carga viral no está disponible rutinariamente, el recuento de CD4 y la monitorización clínica deben ser usados para diagnosticar el fracaso terapéutico	<i>Fuerte, evidencia de moderada calidad</i>

Justificación: monitoreo de la CV

Targeted viral load monitoring (suspected clinical or immunological failure)

Routine viral load monitoring (early detection of)

- Proporcionar indicación temprana y más exacta del fracaso terapéutico, reduciendo la acumulación de las mutaciones de resistencias y mejorando los resultados clínicos.
 - También ayuda a discriminar entre el fracaso terapéutico y falta de adherencia
 - Puede servir de proxy de riesgo de transmisión a nivel poblacional
-
- Enfoque de monitoreo armonizado entre adultos y niños
 - La ausencia de carga viral o CD4 no debe impedir el inicio de TAR
 - Si CV de disponibilidad limitada, introducir de forma enfocada (o monitoreo CD4 / clínica)



Gracias por su atención

¿Preguntas?