

REVOJUTION

AVANCES Y DESAFÍOS EN EL TRATAMIENTO DEL VIH

PVV presentadoras tardías

Abordaje clínico y de TAR

Sofía Sábato,
Fundació Lluita contra les Infeccions,
Hospital Universitario Germans trias i Pujol.

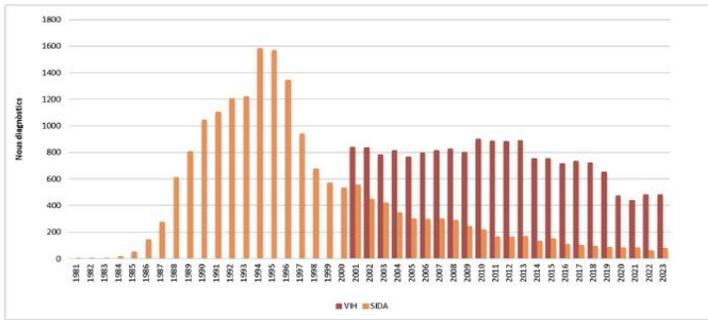
Agenda

- Epidemiología de Presentadores Tardíos (PT)
- Primera visita VIH inmunosuprimido
- Cuando empezar TAR
 - Consideraciones especiales (cripto, TB, IRIS)
- Con que empezar
 - TAR con CD4 bajos
- Reflexiones

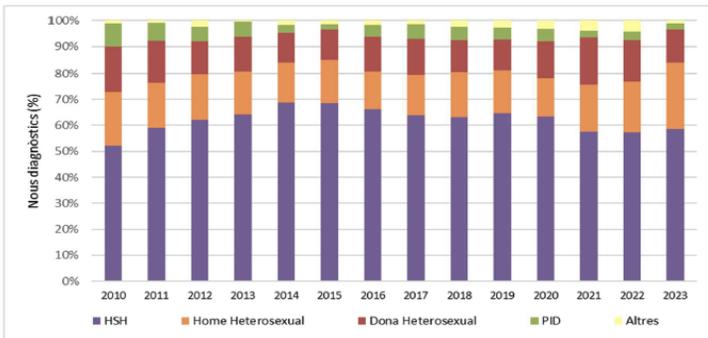
EPIDEMIOLOGÍA

Nuevos diagnósticos: Subgrupos diferentes en PT

Nuevos diagnósticos: total

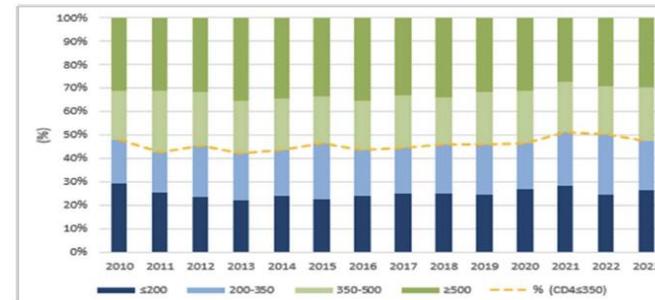


481 casos nuevos/2023
60% no-Españoles



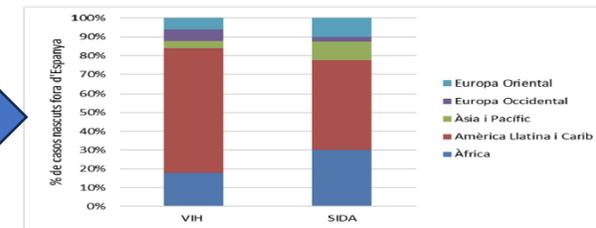
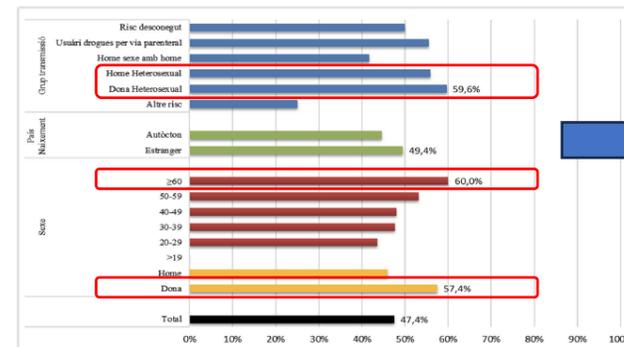
♂ HSH 53,4%
♂ HTS 22,8%
♀ 11,7%

Diagnósticos tardíos (CD4+ <350/mm3)



47% PT
16% sida

% de PT entre los nuevos casos

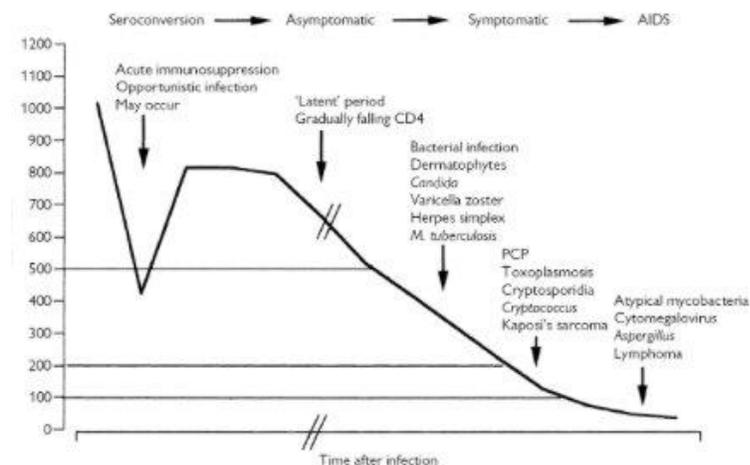


Primera visita en PVV - PT

Definir el caso a contratiempo

	1ra visita	Comentarios
Interrogatorio	+	Armar la historia previa (último test VIH, RS de riesgo, parejas, antecedentes personales, medicamentos.... etc!!)
Examen físico	+	Marcadores de sida "inspección clínica" en ausencia de CD4+ . Sme. De impregnación, muguet, esofagitis. Piel: SK, HZ, dermatitis seborreica / eosinofílica extensa. Definir profilaxis.
Prueba confirmatoria VIH (IB/WB/CV)	+	
CV VIH y genotipo	+	
HLA-B*57:01	+/-	
CD4+	+	Nivel de células CD4+ (> / < 200 CD4)
Serologías VHB / VHC	+	
Rx de tórax	+	De rutina en población con alta prevalencia de TB y según CD4
IGRA /PPD	+	
ITS	+	
Serologías Toxoplasma y CMV	+	
Serologías estado vacunal (VHA, VVZ, VHB, MMR)	+	
CrAg	+/-	Clínica y / o CD4 < 100 cel/mm3
Serología Schistosoma, Strongyloides, leishmania	+/-	De acuerdo al origen / viajes

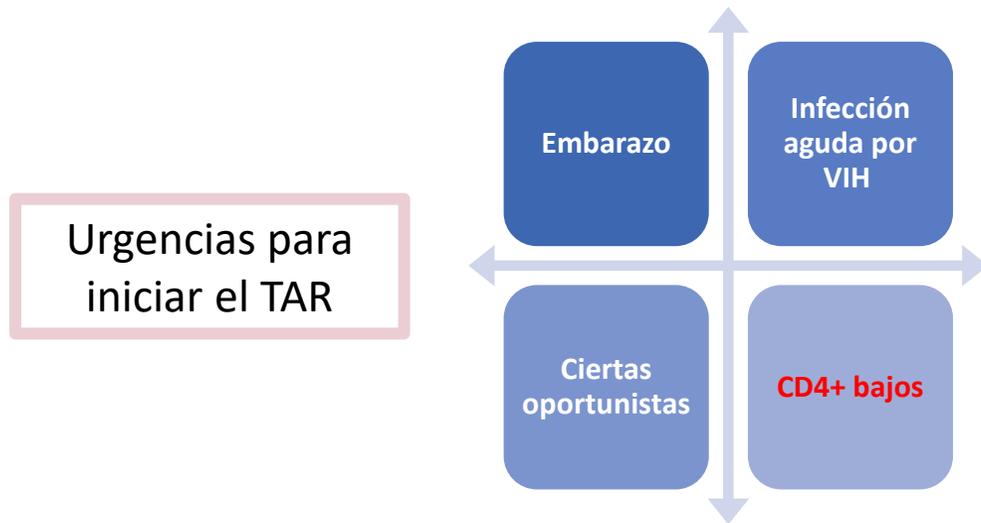
Asintomático ↔ Oportunistas



- ✓ Mucho que hacer, poco tiempo
- ✓ Sistemáticos
- ✓ Tomar decisiones rápidamente
- ✓ Link to care

Inicio del TAR en PT. ¿Cuándo?

TAR: Cuando empezar



A todos independiente del número CD4+ (START, TEMPRANO*)

- Lo antes posible
 - Idealmente ≤ 7 días
 - Inicio el mismo día?
- IO: dentro de las 2 semanas para la mayoría
 - **Excepciones: Meningitis por TB y Criptococo**

*START: N Engl J Med. 2015;373(9):795-807.
TEMPRANO ANRS: N Engl J Med. 2015;373(9):808-822.

Rapid Start en PVV-PT: es posible

RapIT

- Sudáfrica, n=377, media CD4+= 210/mm³
- supresión virológica a 10m
- Rapid arm: 72% comenzó el mismo día. **Razones de demora: Descartar TB (29/187, 16% con síntomas), logística, decisión del paciente, sin electricidad**

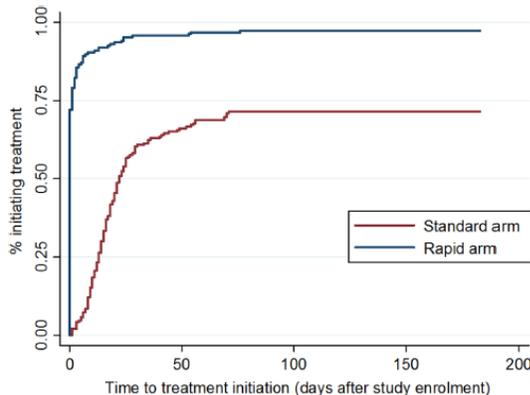
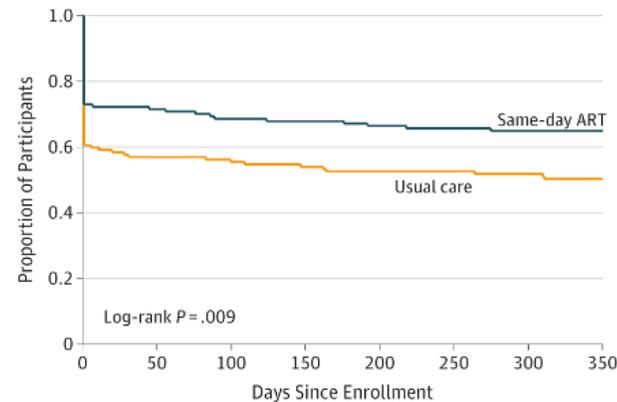


Fig 3. Time to ART initiation, by study arm. Cumulative incidence of ART initiation in each study arm, by number of days since study enrollment.

Cascade

- Lesotho, n= 278, media CD4+ 350/mm³.
- **50% en rapid arm con CD4+<350/mm³**
- > retención



No. at risk	0	50	100	150	200	250	300	350
Same-day ART	137	98	94	93	91	90	89	86
Usual care	137	78	77	74	72	72	71	64

Beneficios:

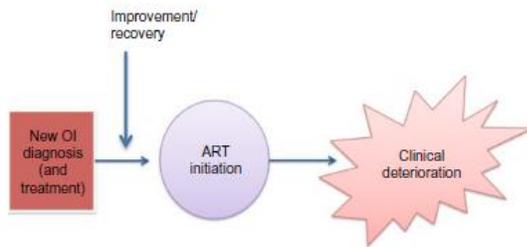
- >Compromiso – link to care
- <t TAR-supresión virológica
- <t transmisión

RapIT: Rosen S, et al. Plos Med 2016; 13(5)_e1002015.

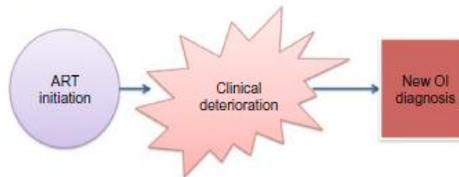
CASCADE: Labhardt ND, et al. JAMA 2018;319(11):1103-1112.

Inicio del TAR en contexto de IO

Coinfección Tuberculosis pulmonar



IRIS paradójico



IRIS desenmascarado

Time →

Factores de riesgo para desarrollo de IRIS

Caída rápida de la CV de VIH (especialmente en los primeros 3 meses de inicio de TAR)

CD4+ basales bajos (especialmente $<50/\text{mm}^3$ o $<10\%$) y rápido incremento con el inicio

Inicio del TAR temprano luego de iniciado el tratamiento de una IO

IO diseminada vs. localizada

Naive

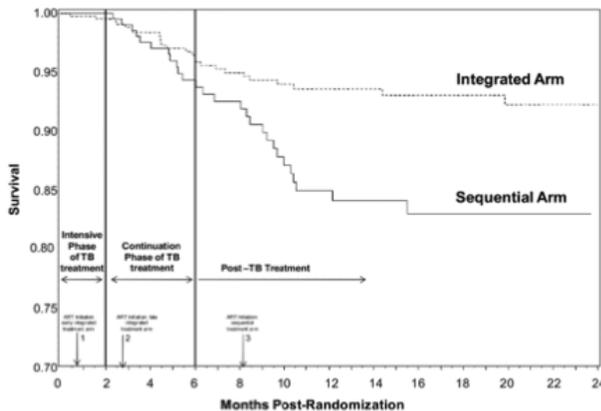
Incidencia?

11 a 47%

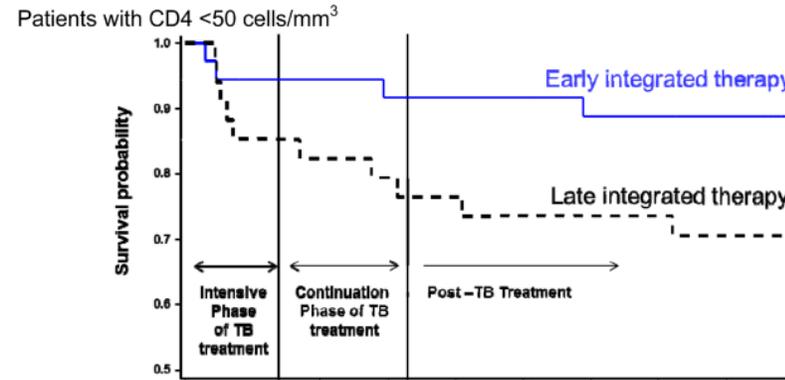
SHARMA & SONEJA: HIV & IRIS, INDIAN J MED RES, 2011
Walker et al. Research and Palliative Care 2015.

SAPiT: CD4 <50 mayor sobrevivida con inicio temprano

- Sudáfrica, 3 ramas, open-label RCT
 - **Secuencial <4 semanas de fin 2º fase TB**
 - **Integrado temprano <4 s**
 - **Integrado tardío 8-12 s (Fase inducción)**
- N: 642, media CD4+ 150/mm³. TBP ZN+
- TAR: EFV + DDi + 3TC



STOP de rama secuencial a los 2 meses del estudio



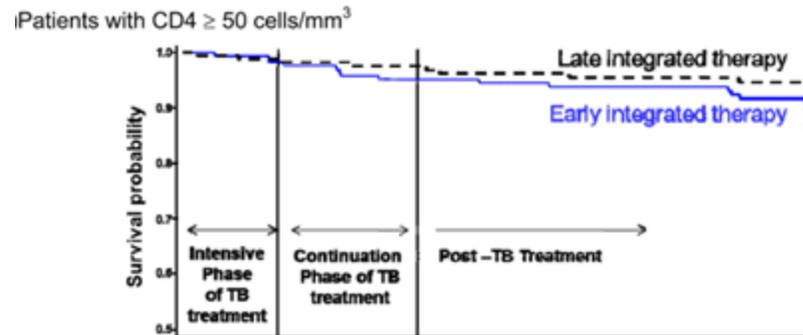
Sin diferencias en mortalidad <4s vs. >8s p=0.73

Mayor riesgo de IRIS con inicio temprano 20% vs 7,7%; p<0.001

Subgrupo:

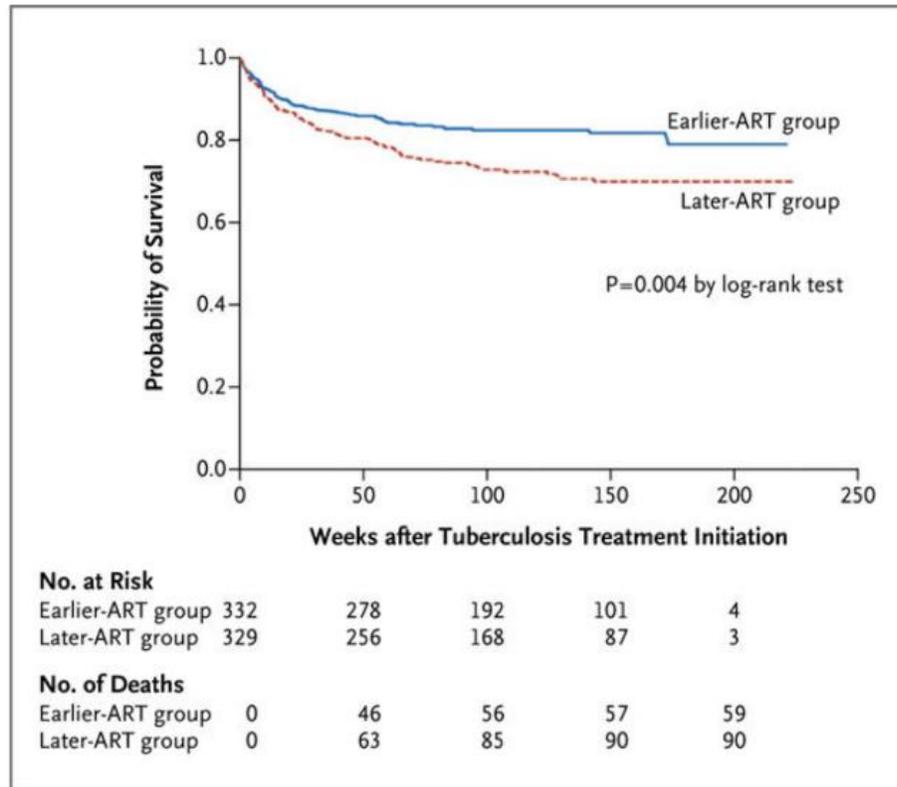
- **Mayor mortalidad si CD4+ <50/mm³, con inicio tardío**

8,5% vs 26,3% p=0.06



Abdool Karim et al. NEJM, 2010 – SAPiT; Abdool Karim et al. NEJM, 2011 – SAPiT

CAMELIA - Aumento de la sobrevivencia con el inicio temprano (<2 sem)



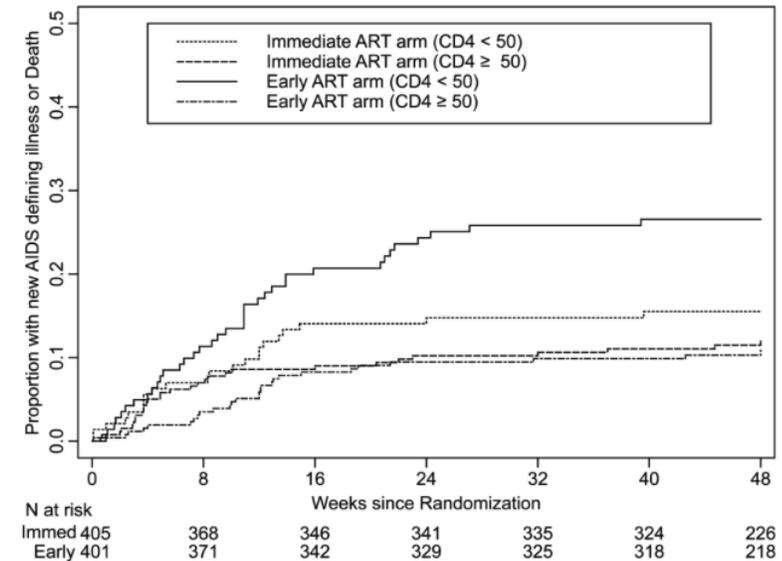
- n: 661, CD4 < 200/mm³ y TBP ZN+
* >70% con CD4 < 50/mm³
- Camboya
 - Temprano: 2 s
 - Tardío: 8 s
- Mayor mortalidad con el inicio tardío (18% vs 27% p=0.006)
 - Multivariado: Sin diferencias con CD4 < 50 vs 51-200/mm³ p=0.24
- Mayor riesgo de IRIS con inicio temprano p<0.001

Blanc et al. NEJM, 2011 – CAMELIA study group

A5221: beneficio con el inicio <2 semanas en CD4+<50/mm

- N= 809, CD4 <250/mm³ (media 77)
 - Inmediato <2 sem
 - Temprano 8-12 sem
- **4 continentes, 26 centros**

Characteristic	Immediate ART Arm (N=405)	Early ART Arm (N=401)	All Patients (N=806)
Continent – no. (%)			
Africa	275 (68)	279 (70)	554 (69)
Asia	29 (7)	23 (6)	52 (6)
North America	21 (5)	18 (4)	39 (5)
South America	80 (20)	81 (20)	161 (20)



- AIDS y mortalidad global: Sin diferencias p 0.45
- CD4 <50/mm³, I vs T: p 0.02
- IRIS I vs T: p 0.002

Havlir et al. NEJM, 2011

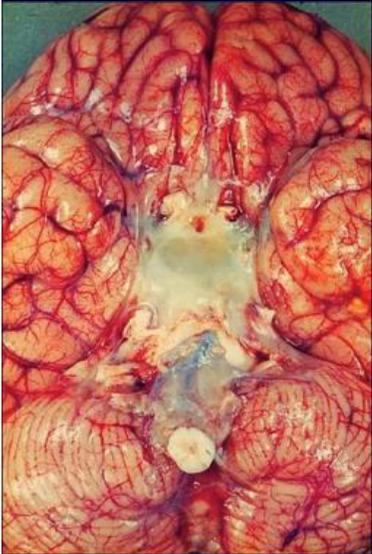
TB no meníngea: recomendaciones

	Guías	Tiempo TBt-TAR
TB no meníngea	DHHS, EACS, IAS, 2024	< 2 semanas si CD4 <50/mm ³ > 2 semanas* si CD4 >50/mm ³ o tratamiento Anti-TB no controlado o subóptimo
	GeSIDA, enero 2022	<2 semanas independiente del nivel de CD4+

En CD4 >50/mm³ --> No hay mayor daño ni mortalidad

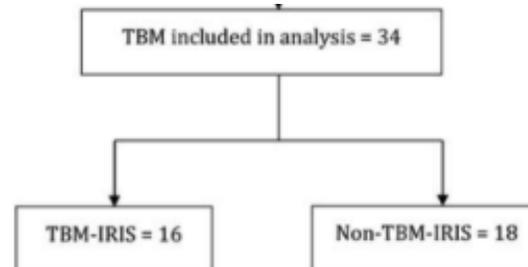
Consenso de esperar al menos 2 semanas

Excepciones: Meningitis por TB – IRIS grave



Meningitis tuberculosa

Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome



Combinación de IFN- γ + TNF- α como predictor de IRIS en MTB

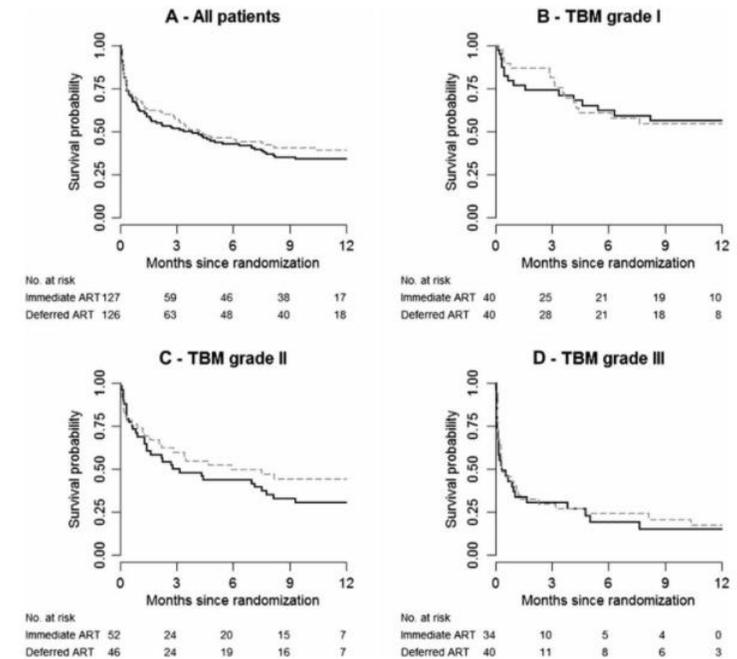
- IRIS-MTB: **Incidencia 47%, mortalidad hasta 30%**
- Inicio TAR 15 días (14-20)
- Tiempo TAR-IRIS 14 días (4-20)

Marais et al. Clin Infect Dis. 2012 Oct 24;56(3):450–460.

MTB: Inicio temprano > eventos adversos G4

Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis

- ❑ Vietnam
- ❑ RCT, doble ciego
- ❑ N: 253
- ❑ Inmediato: **7 días vs Diferido: 8 semanas**
- ❑ Alta incidencia de SAEs (Grado 4) en grupo inmediato vs diferido (80.3% vs. 69.1%; $P = 0.04$)
- ❑ No diferencias en mortalidad ($p = .34$)



**Única asociación con mortalidad:
Gravedad de MTB**

Török et al. CID, 2011.

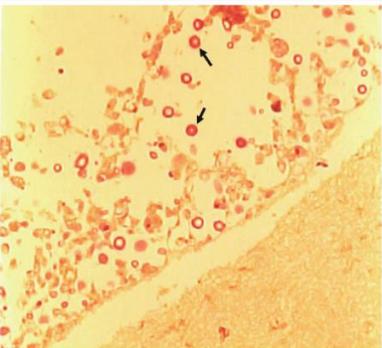
MTB: recomendaciones

Meningitis TB	Guías	Tiempo MTBt - TAR
	DHHS, IAS, 2024	>2 semanas (2-8 DHHS y 2-4 semanas IAS)
	EACS v12.1, 2024	2 semanas si CD4 <50/mm ³ y MTBt óptimo y controlado
		4 semanas si CD4 >50/mm ³ o MTBt subóptimo o no controlado
Gesida, enero 2022	> 4 semanas	

- ✓ **Diferir TAR**
- ✓ MTBt óptimo + Corticoides
- ✓ Mejoría clínica
- ✓ Monitoreo asegurado
- ✓ Manejo interdisciplinar (infecciosas, neurocirujanos, intensivistas)

EACS Guidelines v12.1, 2024. IAS-USA Guidelines. 1 diciembre, 2024. DHHS, september 2024 . GeSIDA 2022.

Excepciones: Meningitis por Criptococo - IRIS grave

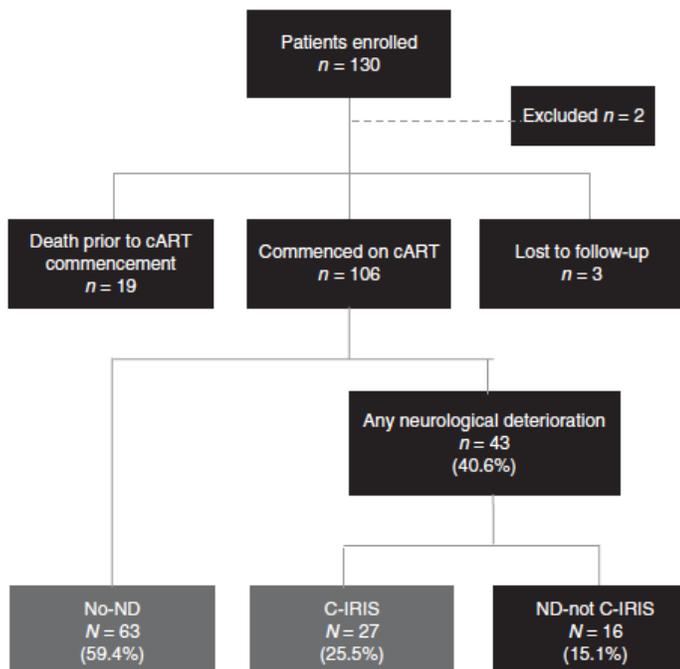


Histología de Meningitis por *C. neoformans*

Predictores clínicos y micológicos de MCr-IRIS*

Incidencia 25,5%, mortalidad 25%

- Sudáfrica
- Inducción: AmBd 1mg/kg (media 14d)
- Consolidación: FCZ 400 mg/día
- Tiempo al TAR: 17-20 días
- PL de clearance: 14-15 días

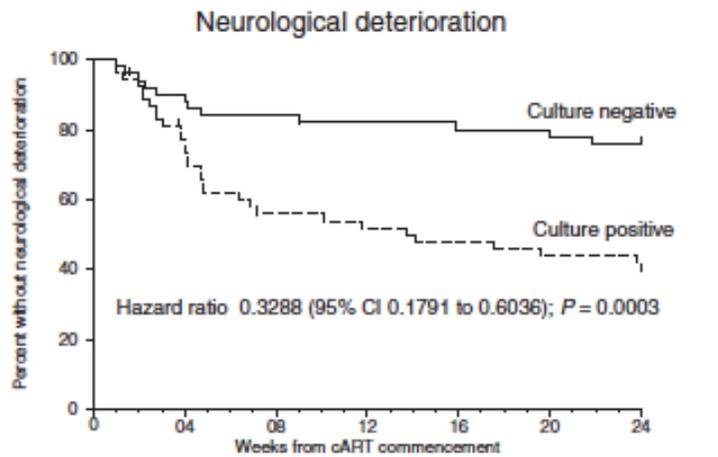


Factores asociados a IRIS:

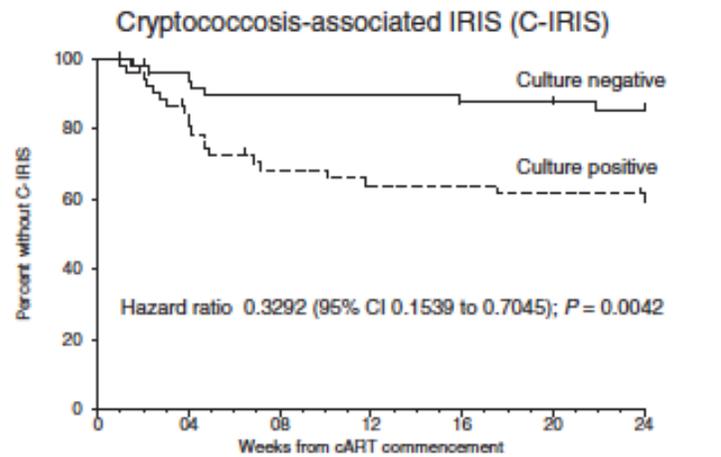
- Convulsiones como presentación (p=0.028)
- Proteínas bajas en LCR (p=0.013)
- Leucocitos bajos en LCR (p=0.012)
- > UFC/ml en LCR al diagnóstico (p=0.004)
- Cultivo + en PL de Clearance (p=0.002)**

PA, glucosa LCR, títulos CrAg s y en LCR = sin diferencias entre grupos

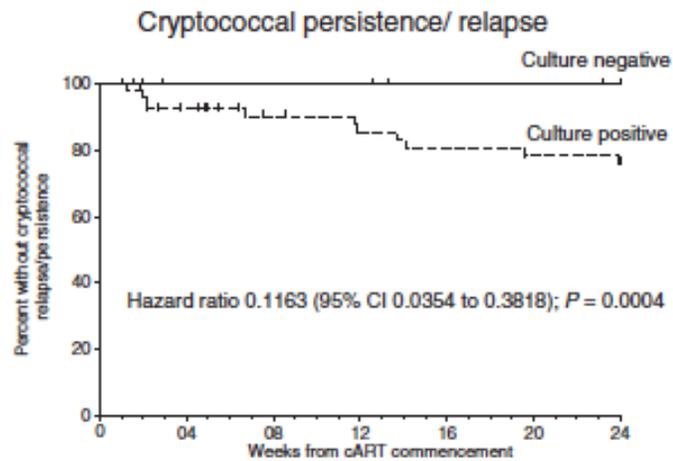
*Chang et al. AIDS 2013, Vol 27 No 13.



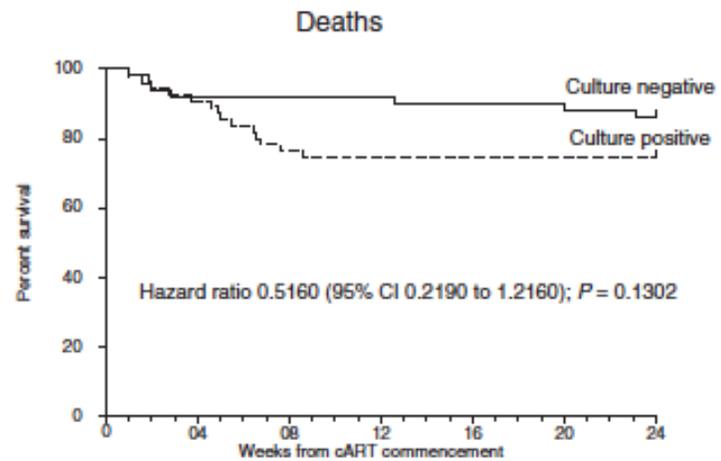
C negative	<i>n</i> = 51	45 (88.1%)	42 (82.1%)	38 (76.1%)
C positive	<i>n</i> = 55	40 (73.6%)	27 (52.0%)	21 (40.0%)



C negative	<i>n</i> = 51	46 (90.8%)	43 (89.7%)	40 (85.4%)
C positive	<i>n</i> = 55	40 (80.6%)	30 (74.6%)	27 (59.3%)



C negative	<i>n</i> = 51	48 (100%)	48 (100%)	44 (100%)
C positive	<i>n</i> = 55	47 (92.4%)	27 (85.4%)	32 (75.9%)



C negative	<i>n</i> = 51	48 (92.2%)	48 (92.2%)	44 (86.3%)
C positive	<i>n</i> = 55	51 (90.9%)	42 (74.5%)	41 (74.5%)

**Peores outcomes
tras el inicio del
TAR con
cultivo positivo
Sin diferencias en
mortalidad**

MCr - IRIS grave

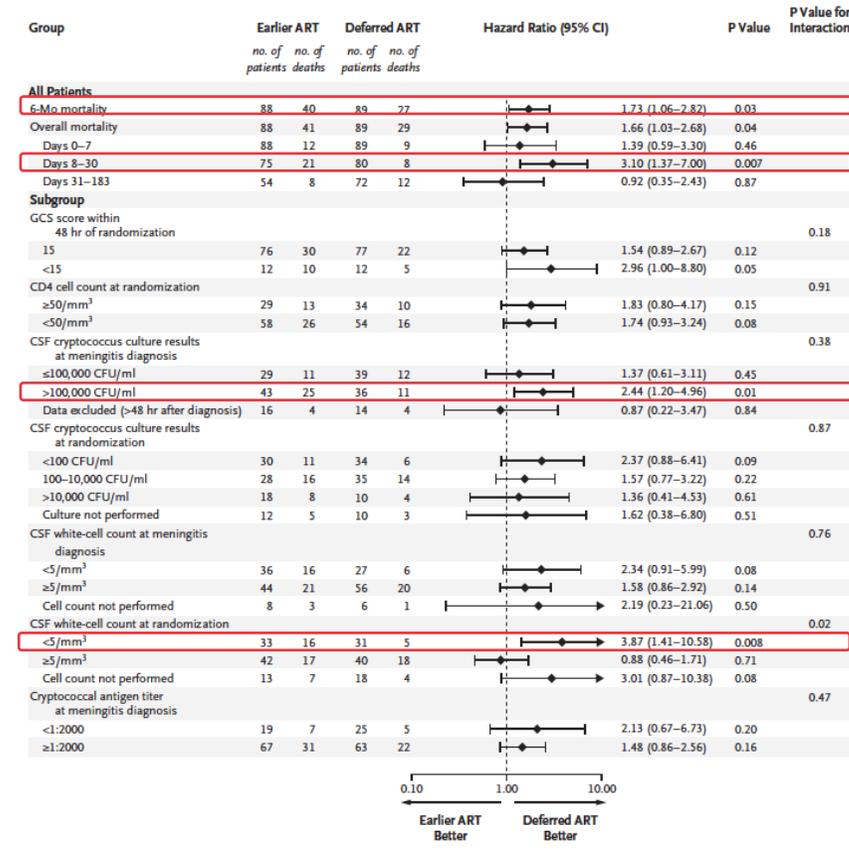
*Chang et al. AIDS 2013, Vol 27 No 13.

MCr – Diferir TAR



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

- Sudáfrica, Uganda
 - Temprano 1-2 sem
 - Diferido >5 sem
- N: 177
- Inducción: AmBd + FCZ 800 mg/día



- ✓ >Mortalidad con el inicio Temprano
- ✓ Asociación si >10⁵ UFC y < leucocitos 5/mm³

Diferir TAR > 5 semanas

Boulware et al. NEJM, 2014.

MCr – Cuando iniciar TAR

China

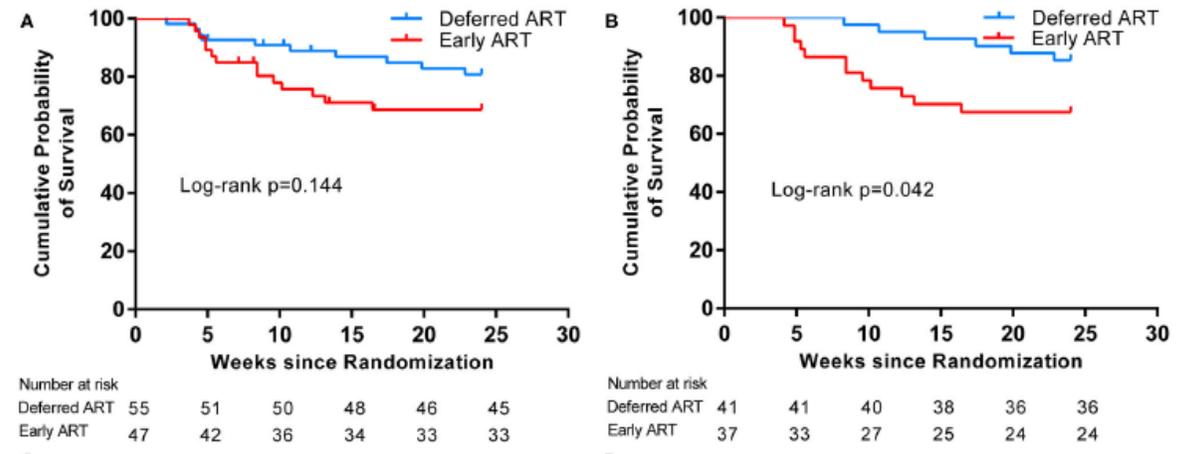
Temprano 2-5 sem vs Tardío >5 sem

N=102 (ITT), 78 (PP)*

*Desvíos >, LFU, violación al protocolo

Esquemas antifúngicos variados, al igual que el inicio del TAR

	Deferred ART		Early ART		Hazard ratio (95% CI)	p-value
	No. of patients	No. of deaths	No. of patients	No. of deaths		
Induction treatment						
AmB+5FC	21	4	24	6	0.910 (0.597, 1.387)	0.661
FCZ±5FC	4	0	3	0	-	-
AmB+5FC+FCZ	5	2	4	2	0.918 (0.799, 1.770)	0.799
AmB+ FCZ	12	1	10	3	0.580 (0.272, 1.234)	0.157
VCZ+ AmB	4	0	2	1	-	-
VCZ+5FC	4	1	3	1	1.145 (0.430, 3.050)	0.787
Other	5	2	1	1	0.607 (0.241, 1.531)	0.290
Timing for initiating ART						
2W-3W	0	0	9	3	-	-
3W-4W	1	0	15	4	-	1
4W-5W	2	1	18	5	1.663 (0.778, 3.556)	0.189
5W-6W	32	5	1	0	-	-
> 6W	17	1	2	0	-	-
NA	3	3	2	2	0.699 (0.312, 1.567)	0.385



Mortalidad week24

Sin diferencias en ITT (A), si en el PP (B)

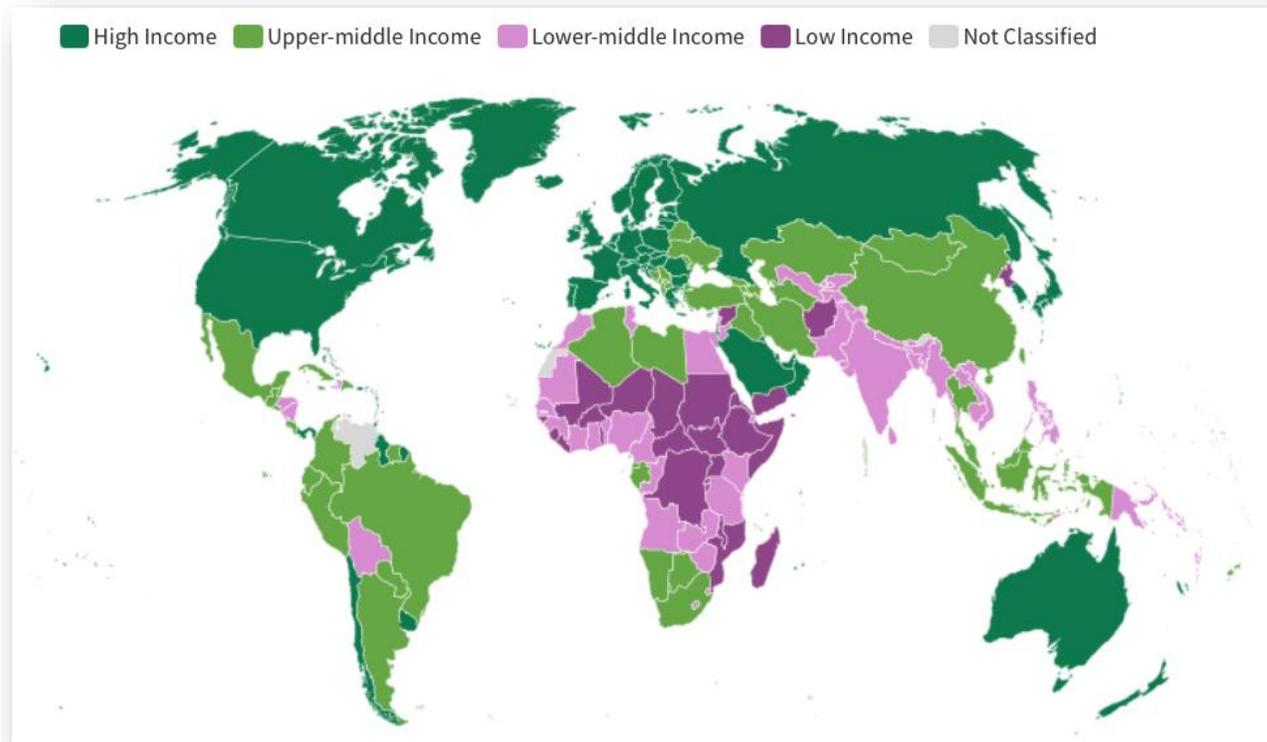
A favor de diferir el TAR > 5 semanas

Zhao et al. Frontiers in Medicine, 2021.

Extrapolar datos de RCT en distintos escenarios

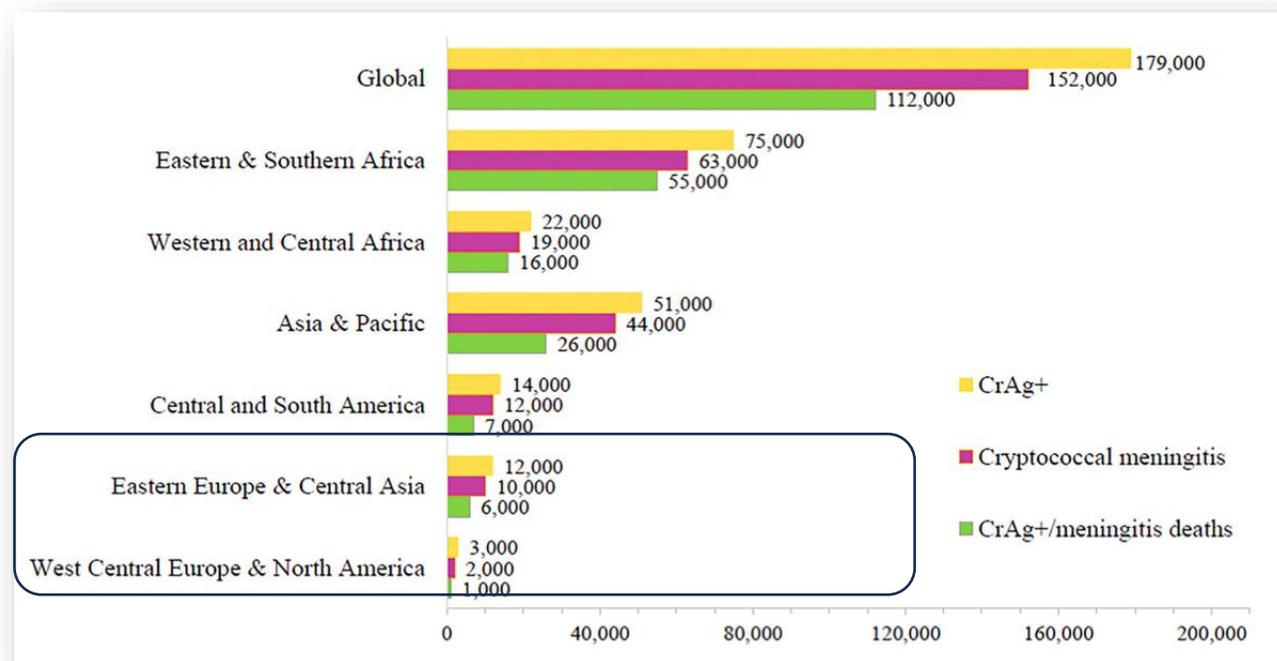


- Antifúngicos
- Antirretrovirales
- Acceso a tratamientos
- Recursos hospitalarios
- Recursos humanos
- Carga de enfermedad



Imágen: New World Bank country classification by income level, 2023. www.worldbank.org

Impacto global de la MCr asociada a VIH



Rajasingham et al. Lancet, 2017.

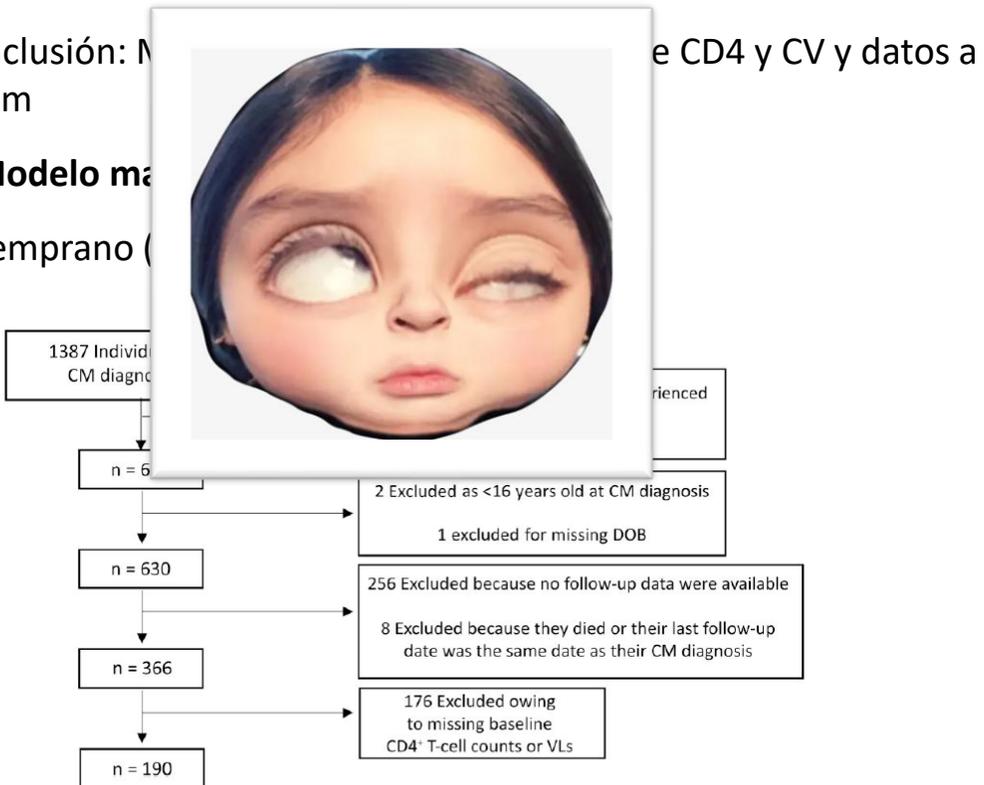
Tiempo de inicio de TAR en MCr en países de renta alta

- Cohortes de Europa y Norteamérica (**COHERE, NA-ACCORD y CNICS HIV**)

- Inclusión: M... e CD4 y CV y datos a 6 m

- Modelo ma

- Temprano (



Outcome or Characteristic	Category	Participants, No. (%) ^b	
		Early ART (n = 190)	Late ART (n = 190)
Outcome at 6 mo	Artificially censored ^a	126 (66.3)	109 (57.3)
	Administratively censored (database close)	51 (26.8)	61 (32.1)
	Death	13 (6.8)	20 (10.5)
Started ART under this regimen?		56 (29.4)	68 (35.8)
Time from CM diagnosis to start of ART, median (IQR), d		0 (0-7)	31 (23-42)
Type of ART received			35 (51.5)
			29 (42.7)
Causes of death			1 (1.5)
			3 (4.4)
			9 (45.0)
		1 (5.0)	10 (50.0)

Temprano: 8 muertes duplicadas. 5 empezaron TAR en <2 sem

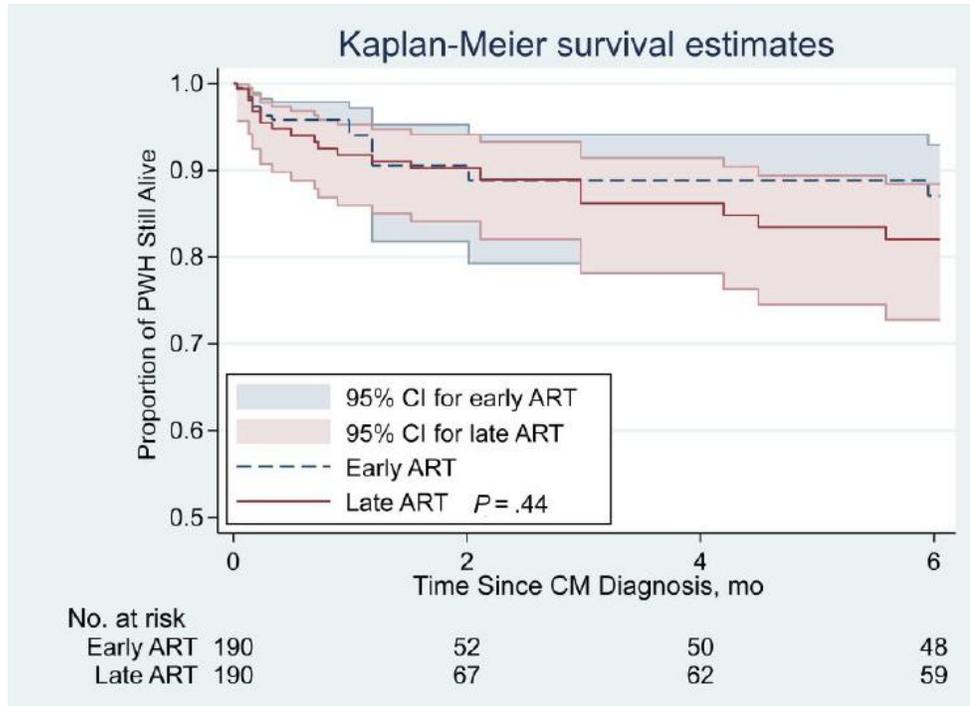
Tardío: 8 duplicadas. 5 no habían empezado TAR. 7 empezaron TAR 2-8 sem.

Modelo marginal

- **Clonación** de datos
- **Censurar** si se desvía de su régimen asignado
- **Ponderación de datos:** cálculo de la probabilidad de ser censurado

Ingle SM, et al. CID 2023.

Tiempo de inicio de TAR en MCr en países de renta alta



El modelo sugiere que en países de alta renta **no hay evidencia** que el **inicio temprano** de TAR (<2sem) se asocie a **> mortalidad**

Opinión propia



- ✓ Genera hipótesis
- ✓ Valorable tener datos en países de renta alta
- ✓ Gatilla a producir más estudios para aplicar en nuestra práctica clínica



- ✓ No tiene variables clínicas ni analíticas
(GCS, convulsiones, derivaciones, PL evacuadoras, leucocitos y UFC en LCR, al diagn y clearance del cultivo)
- ✓ Datos de hace 10 años.
Cambios en la práctica clínica
- ✓ No es un RCT

Ingle SM, et al. CID 2023.

MCr: recomendaciones

	Guías	Tiempo MCr-TAR
Meningitis por Criptococo	DHHS, EACS, 2024. GeSIDA 2022.	4 – 6 semanas
	IAS 2024	*2 – 4 semanas

*Solo si:

- ✓ Mejoría clínica
- ✓ Cultivo negativo
- ✓ Control de la PIC
- ✓ Puede ser monitorizado

EACS Guidelines v12.1, 2024. IAS-USA Guidelines. 1 diciembre, 2024. DHHS, september 2024 . GeSIDA 2022.

Elección del TAR en PVIH- PT

Recomendaciones para el inicio de TAR en PVIH naive

■ Preferred/recommended

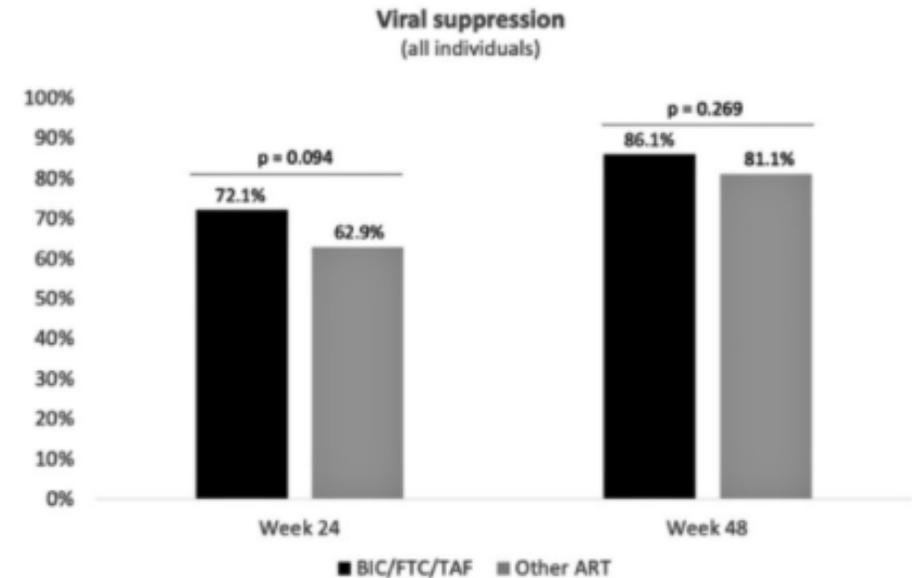
■ In certain clinical situations

	DHHS	EACS	IAS-USA	GeSIDA
BIC/FTC/TAF			AI In failed PrEP with TAF/xTC or TDF/xTC	
DTG/3TC	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Must have baseline HIV genotype Not for rapid start (TDR, HBV data)	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	AI HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Limited data with CD4 > 200 cells If 3TC resistance is not present Not for rapid start (TDR)	CD4 count >200 cells HBsAg negative Not HIV infection on PrEP
DTG/ABC/3TC	HLA-B*5701 negative HBsAg negative	HLA-B*5701 negative HBsAg negative Cardiovascular risk (ABC)	NOT RECOMMENDED Concerns with ABC and CVD. HLA-B*5701 negative; ABC HS HBsAg negative	HLA-B*5701 negative HBsAg negative
DTG +TFV/XTC			AI In failed PrEP with TAF/xTC or TDF/xTC	
DRVc or r + TAF/FTC	If CAB LA as PrEP failure		AIb In failed PrEP with CAB – LA (if cannot wait genotyping test)	

EACS Guidelines v12.1, 2024. IAS-USA Guidelines. 1 diciembre, 2024.
DHHS, september 2024 . GeSIDA. Enero 2023.

BIC/FTC/TAF con CD4+ <200/mm³

- **Cohorte CoRIS, 2019-2020**
- CD4<200/mm³, cerca de 40% AIDS-condition
- BIC/FTC/TAF n=158
- Otros TAR n=156
 - (DTG+TDF/FTC; DTG/ABC/3TC; DRV/c/TAF/FTC, otros)

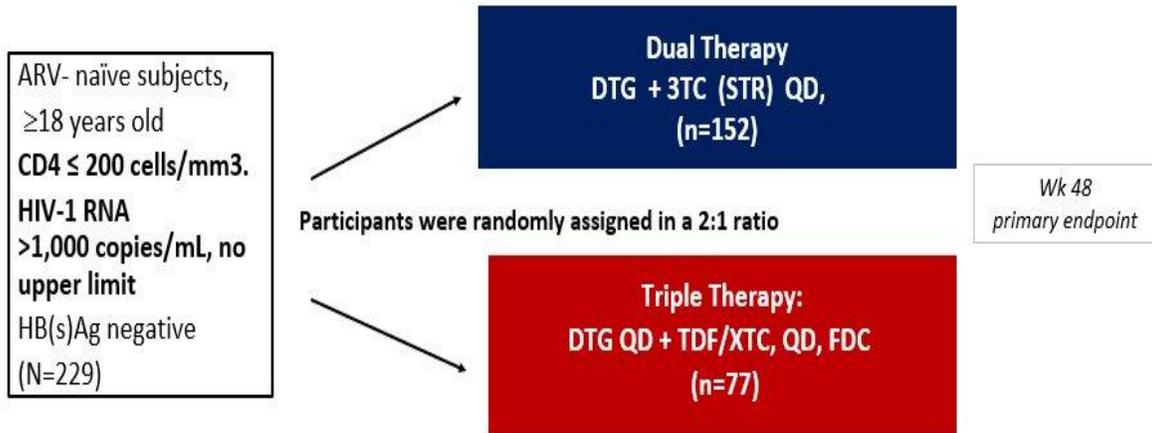


Rápida supresión virológica a week 24 con BIC/TAF/FTC vs otros regímenes

Corona D. et al., International Journal of Antimicrobial Agents, 2024.

DOLCE. Eficacia y seguridad de DTG/3TC con CD4+ < 200/mm³

✓ Phase IV, exploratory, open-label, multicenter study including naïve PLWHIV in 11 sites in Argentina and Brazil

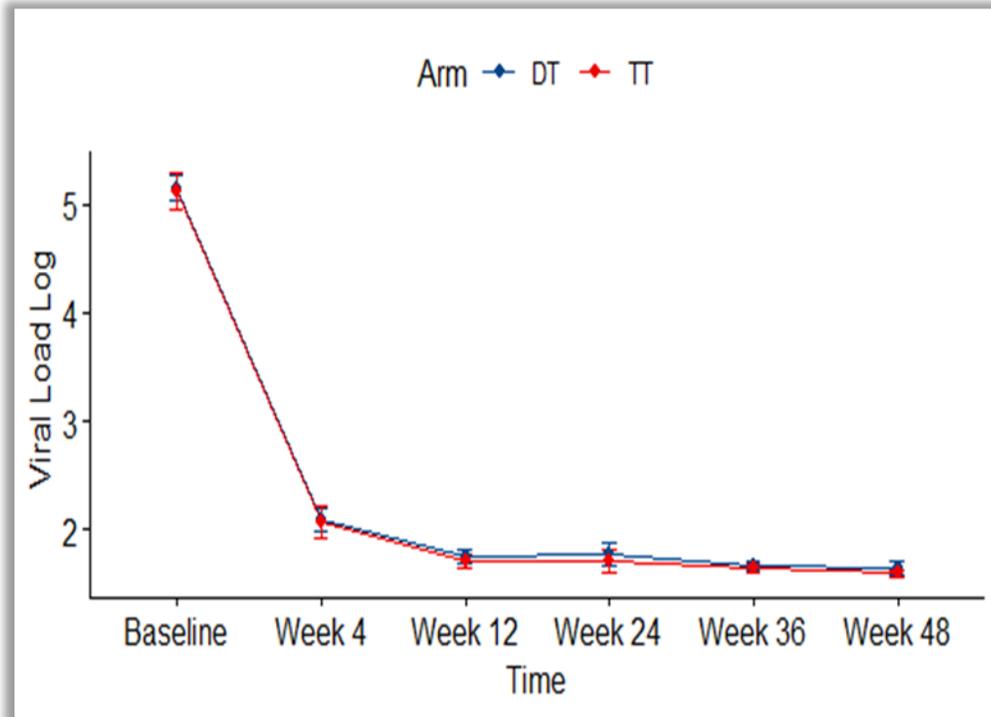


- Randomization was stratified by country and by plasma HIV-1 RNA at screening (> or ≤ 100,000 copies/mL).
- Treatment period: 48 weeks, followed by a 4 week period to document late adverse events.

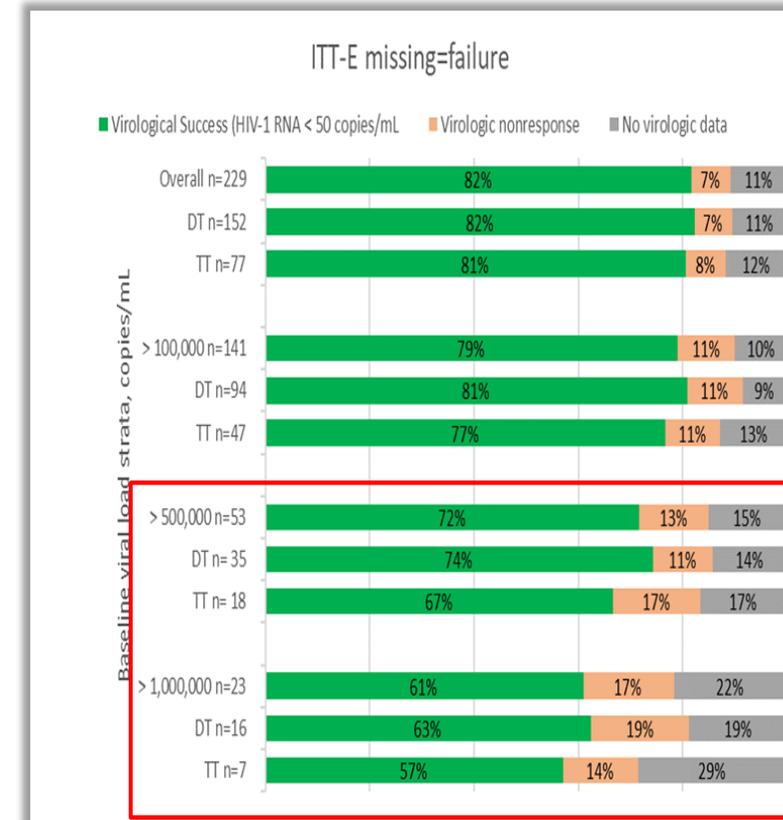
Characteristic	DTG/3TC (n = 153)	DTG + XTC/TDF (n = 77)
CDC stage, n (%)		
• Category A	53 (34.6)	27 (35.1)
• Category B	52 (34.0)	23 (29.9)
• Category C	48 (31.4)	27 (35.1)
CD4+ cell count, median cells/mL (IQR)	109 (48.8-177)	128 (58.5-200)
• Median % (IQR)	8 (4-12)	10 (4.1-13)
• ≤100 cells/mL, n (%)	69 (45.4)	29 (39.2)
HIV-1 RNA, median c/mL (IQR)	180,000 (57,309-468,691)	137,084 (43,901-419,628)
• Median log ₁₀ (IQR)	5 (4.8-6)	5 (4.6-6)
• >100,000 c/mL, n (%)	94 (61.4)	47 (61.0)
• ≥500,000 c/mL, n (%)	35 (22.9)	18 (23.4)
• ≥1,000,000 c/mL, n (%)	16 (10.5)	7 (9.1)
Viral subtype, n (%)		
• B	92 (60.5)	51 (68.0)
• BF	44 (28.9)	18 (24.0)
• Other	13 (8.5)	4 (5.3)

Figuroa MI et al. Presentado en HIV Glasgow 2024. 10-13 noviembre. PO24

DOLCE. Eficacia y seguridad de DTG/3TC con CD4<200/mm³ y CV >500.000cop/ml

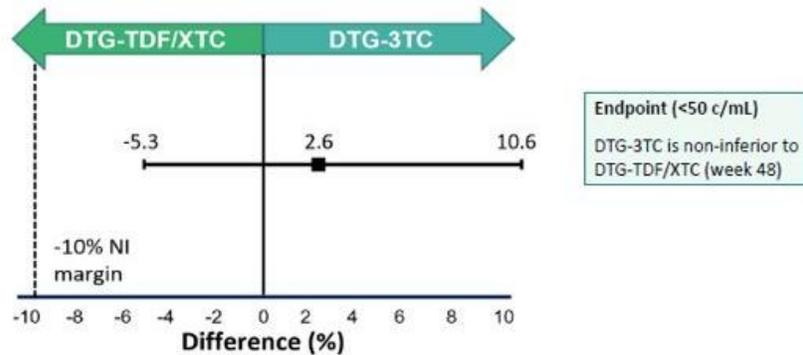
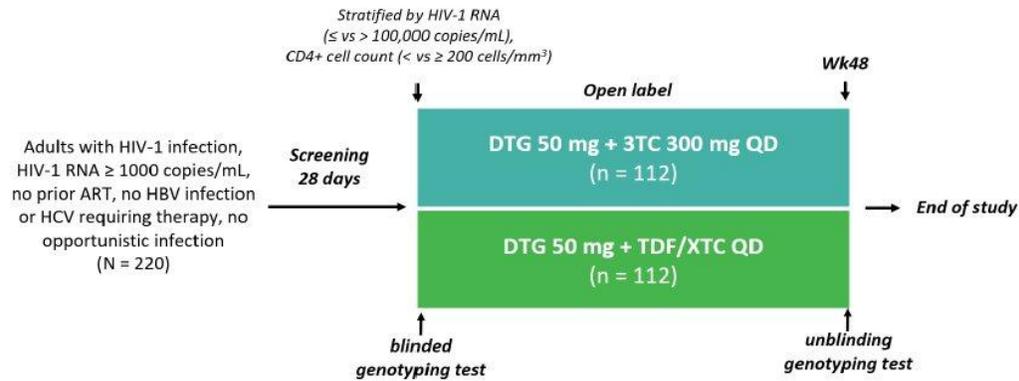


Rápida caída de la CV, con resultados observables desde la semana 4¹



AFiguroa MI et al. Presentado en HIV Glasgow 2024. 10-13 noviembre. PO24

D2ARLING. Eficacia de DTG/3TC con genotipo basal desconocido



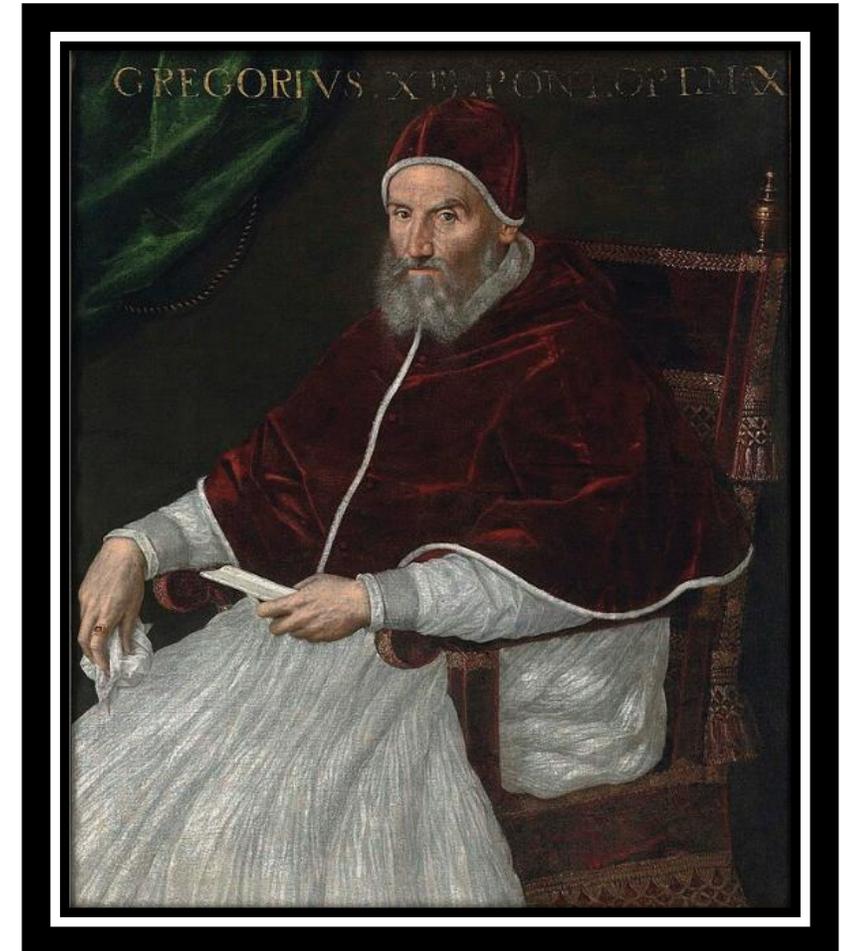
A week 48, 92% en 2DR
y 89% en 3DR tenían
una CV <50cop/ml

NRTI	n	%
D67N	1	0.19
L210W	3	0.56
M184V	6	1.13
M41L	7	1.32
T215D	3	0.19
T215E	1	0.19
T215Y	1	0.19
T215I	3	0.56
K219Q	1	0.19
L74V	1	0.19
K219E	1	0.19
K65R	1	0.19
K70R	1	0.19
F77L	1	0.19
> 1 SDRM	10	1.88

CoRIS GESIDA 2024

Reflexiones

- Iniciar TAR lo antes posible
- En contexto de IO:
 - ✓ Tener en cuenta no solo el “calendario gregoriano”, si no también **parámetros clínicos** y **escenario** de trabajo
 - ✓ Excepciones: MTB y Criptococo
 - Diferir tratamiento
 - Mejoría clínica
 - Cultivo negativo y control de la PIC en MCr
 - En MTB: Corticoides y anti-TB optimizado
 - Puede ser monitorizado
- Iniciar con INSTI + 3TC o TAF/FTC



Gracias

Email:

ssabato@lluixa.org