

REVOJUTION

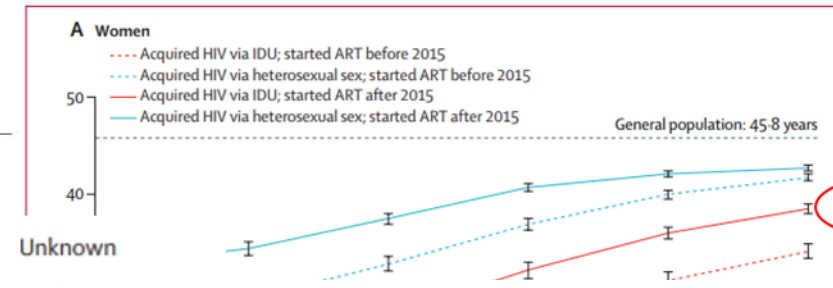
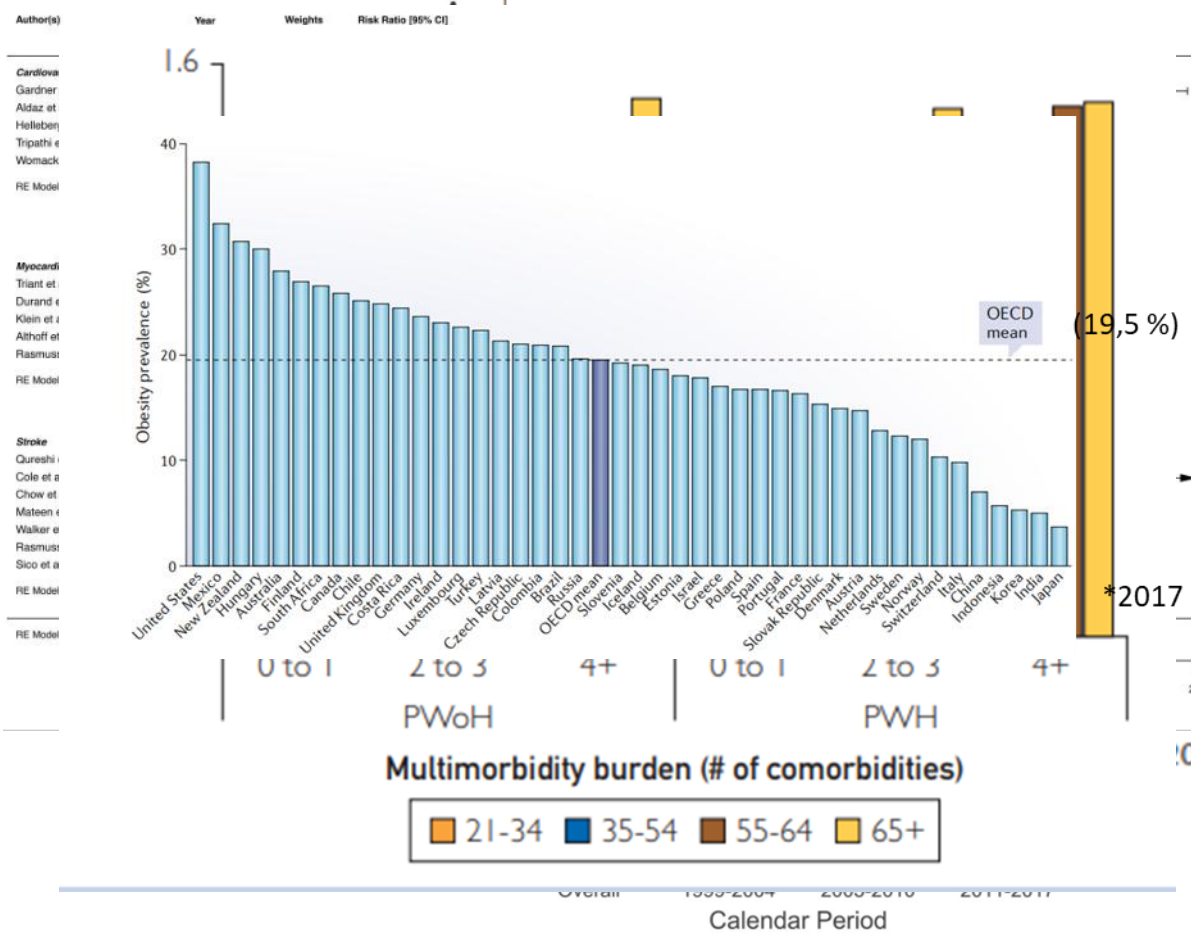
AVANCES Y DESAFÍOS EN EL TRATAMIENTO DEL VIH

Comorbilidades en el Contexto del TAR contemporáneo.

Enfoque en el Riesgo Cardiovascular, las Estatinas y el Aumento del Peso.

Desafíos en la consulta de hoy

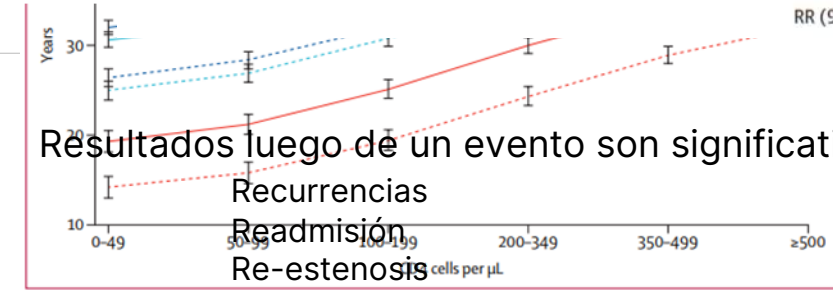
Dónde estamos?



Obesidad pandémica:

- Mayor prevalencia de OB a nivel global – prevalencia media 19,5%
- Alta multimorbilidad
- En población VA es de 22% tempranas
- Aumento de peso 50% en relación a más comorbidades: Aumento medio 0.3 - 0.5 kg/año.

Study	Patients with HIV, No.	Patients in control groups, No.	RR (95% CI)	Lower risk in HIV-positive group	Higher risk in HIV-positive group	Weight
All-cause mortality	97	1561	0.62 (0.09-4.18)			1.24
Respiratory	112	112	1.42 (0.63-3.20)			5.61
Non-AIDS	153	3328	4.42 (1.73-11.28)			4.46
Non-AIDS	22	1152	1.84 (0.57-5.94)			3.04
Cardiovas	61	1125	1.21 (1.21-1.43)			24.33
CNS	546	56811	1.21 (1.03-1.42)			22.18
Overall:			1.64 (1.32-2.04)			100.00



Resultados luego de un evento son significativamente peores que PG

Edwards JK et al. Ann Intern Med. 2021. Trickey A et al. Lancet HIV. 2023. Trickey A et al. Lancet HIV. 2024. Shah ASV et al. Circulation. 2018. Haji M et al. JAMA Netw Open. 2024. Mefford MT et al. Proc Innov Qual Outcomes. 2022. Blüher M. Nat Rev Endocrinol 2019. Malhotra R et al. Obesity (Silver Spring). 2013. Haftenberger M et al. Eur J Clin Nutr. 2016.

Carlos, 49 años.

Proceden
Diagnosti
Inició TAR
Antes EFV

Antecede
Exfumado
Esteatosis
Peso 79 k
En la cons

Exámenes
CT: 196 m
Carga vira

ace 6 años.

Este paciente debe tomar estatinas?
Cómo calculo el RCV?
Debería cambiar su ARV teniendo en cuenta el RCV?
Y si valoro también el aumento de peso?

4.3%
Low

Current 10-Year
ASCVD Risk**

Lifetime ASCVD Risk: 36% Optimal ASCVD Risk: 1.9%



Your 10-year risk of fatal and non-fatal CVD events is * :

3.3%



For a person of your age, the Guidelines consider a 10-year CVD risk to be high if above:

2.5%

CÀLCUL REGICOR

El vostre risc de patir una malaltia coronària en el propers 10 anys calculat amb l'equació adaptada a la població portadora de VIH pels investigadors de REGICOR, és del 5%.

Carlos debe Iniciar Estatinas?

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

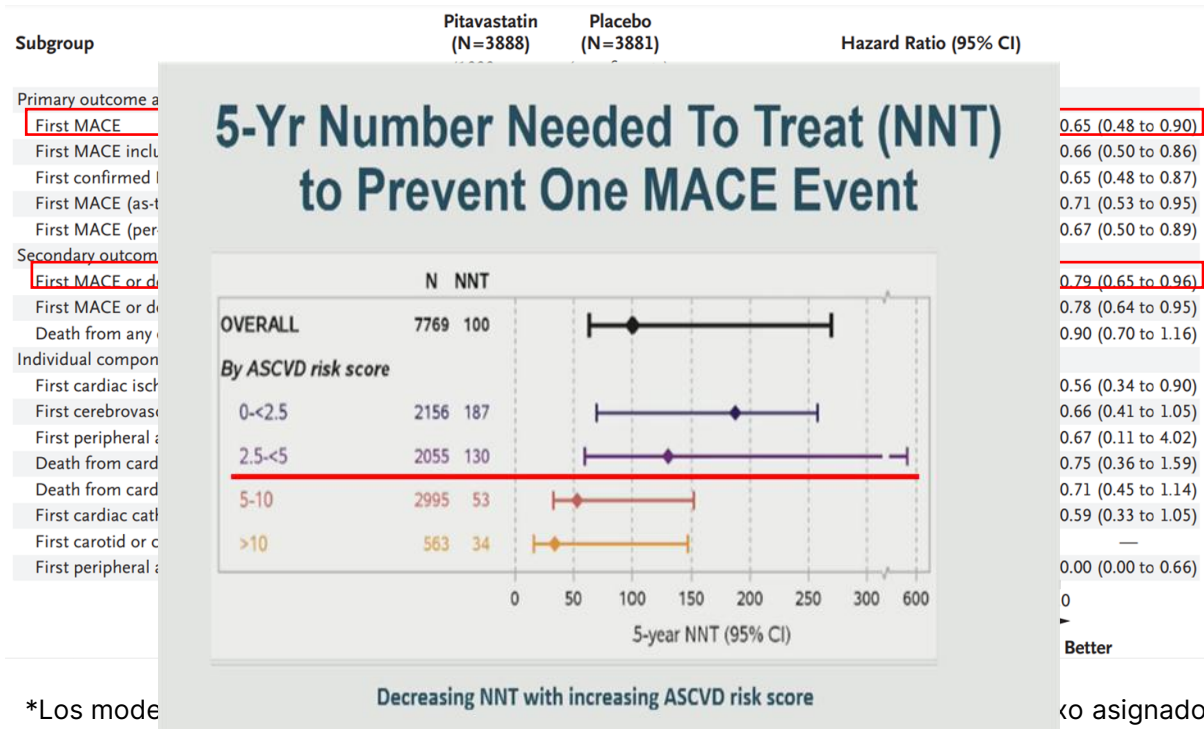
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 24, 2023

VOL. 389 NO. 8

N=7769
40-75 años
Low-Intermediate
ASCVD Risk

Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection



*Los mode
al nacer y el recuento de células CD4 al momento de la selección.

La pitavastatina redujo significativamente el riesgo de MACE * 35% (muerte+MACE 21%)

Se observó un aumento leve en la incidencia de diabetes (5.3% vs. 4.0% en el grupo placebo) y síntomas musculares (2.3% vs. 1.4%).

La reducción absoluta del riesgo se traduce NNT = 106 durante 5 años (Análisis intermedio)

*muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable, isquemia arterial periférica o procedimientos de revascularización.

Grinspoon SK et al. N Engl J Med. 2023

Más allá del control de los lípidos ...

JAMA Cardiology | Original Investigation

Effects of Pitavastatin on Coronary Artery Disease and Inflammatory Biomarkers in HIV Mechanistic Substudy of the REPRIEVE Randomized Clinical Trial

Table 2. Coronary Artery Plaque Changes by Treatment Arm^a

Outcome	Treatment arm		Treatment effect ^b	
	Pitavastatin (n = 302)	Placebo (n = 309)	Estimated difference adjusted for baseline (95% CI)	P value
Primary outcomes				
NCP volume, mean (SD), mm ^{3c}				
Baseline	52.3 (193.5)	57.7 (109.2)	NA	NA
Month 24	50.6 (192.8)	60.4 (113.7)	NA	NA
Change from baseline	-1.7 (25.2)	2.62 (27.1)	-4.3 (-8.6 to -0.1)	.04
Fold change from baseline (95% CI)	0.95 (0.91-1.00)	1.02 (0.99-1.05)	0.93 (0.88-0.99)	.02
Progression of NCP, No. (%)	53 (18)	85 (28)	0.67 (0.52-0.88)	.003
Secondary outcomes				
Total plaque volume, mean (SD), mm ³				
Baseline	65.6 (211.7)	72.2 (135.9)	NA	NA
Month 24	67.9 (218.4)	79.1 (149.1)	NA	NA
Change from baseline	2.34 (28.7)	6.89 (32.3)	-4.3 (-9.2 to 0.62)	NA
Progression of total plaque, No. (%)	80 (28)	100 (34)	0.89 (0.74-1.08)	NA
Reduction in NCP percentage, mean (SD)	-6.6% (14.3)	-2.6% (9.21)	-4.1% (-7.0 to -1.3)	NA
Exploratory outcomes				
Low-attenuation plaque volume, mean (SD), mm ³				
Baseline	3.32 (16.5)	4.25 (15.3)	NA	NA
Month 24	2.43 (9.91)	4.17 (12.8)	NA	NA
Change from baseline	-0.9 (9.97)	-0.1 (8.16)	-1.2 (-2.2 to -0.1)	NA

- Reducción significativa del volumen de las placas inestables -4.3 mm³ (IC 95%: -8.6 a -0.1; p=0.04) → 7%
- 33% menos probabilidad de progresión de la placa (riesgo relativo: 0.67; IC 95%: 0.52-0.88; p=0.003).
- Reducción significativa
 - LDL oxidado (oxLDL): -29% en pitavastatina frente a -13% en placebo (p<0.001).
 - LpPLA2: -7% en pitavastatina frente a un aumento del 14% en placebo (p<0.001).

Subgrupos: Los efectos de la pitavastatina fueron mayores en participantes con placas coronarias presentes al inicio del estudio.

Pitavastatina redujo el volumen y la progresión de placas coronarias no calcificadas, así como biomarcadores de oxidación lipídica e inflamación arterial.

Lu MT et al. JAMA Cardiol. 2024

Cómo valoro el RCV de Carlos?

JAMA Cardiology | Original Investigation

Performance of Cardiovascular Risk Prediction Models Among People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-analysis

La mayoría de los score tienen una **capacidad discriminativa moderada**
 La mayoría de los modelos **subestimaron el riesgo de CVD en PVVIH (20%-50% menos)**

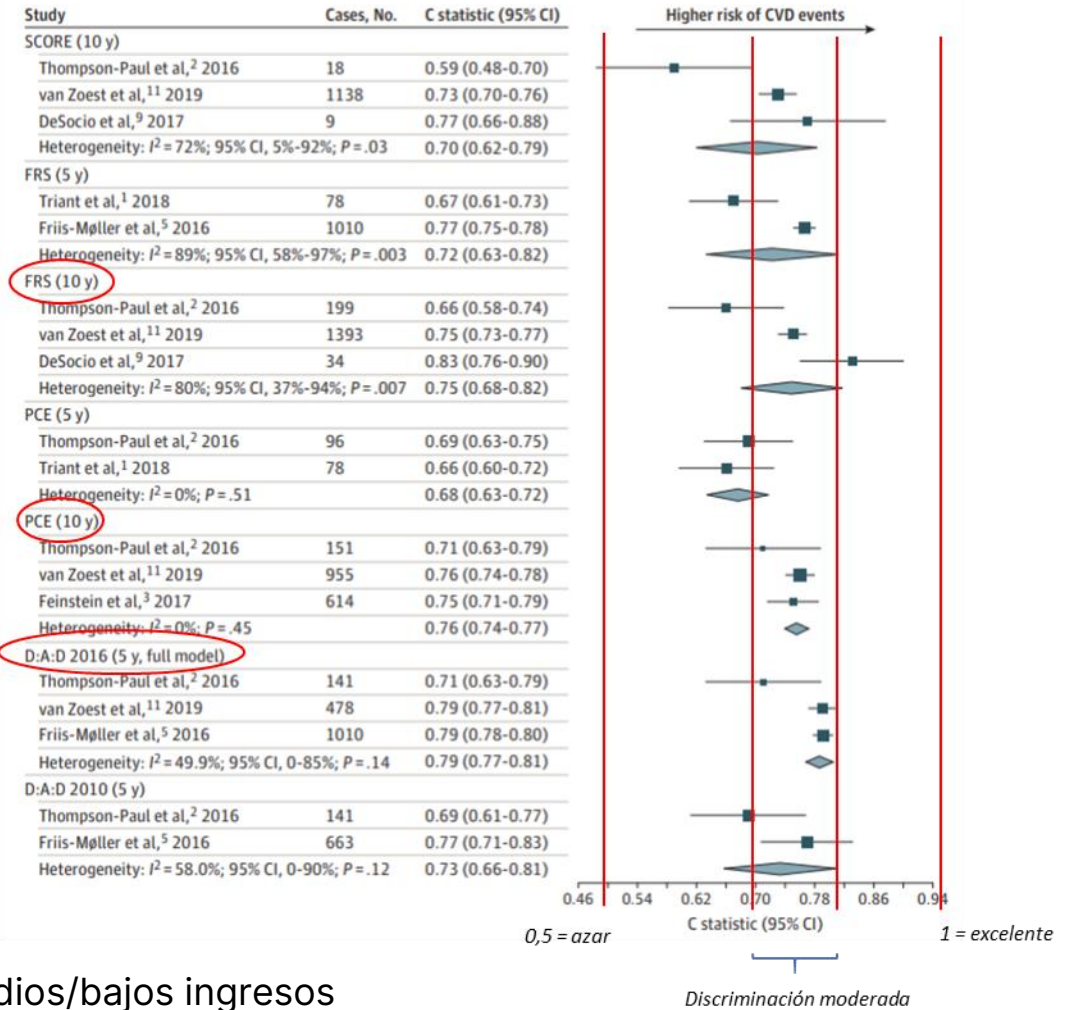
*En REPRIEVE

PCE (Pooled Cohort Equation):

*Sobrestimó los eventos en los participantes de regiones de medios/bajos ingresos

*Subestimó los eventos en **mujeres y en participantes negros o afroamericanos** de regiones de altos ingresos.

Figure 1. Pooled Analysis of Discrimination Measures (Area Under Operator Curves) Reported by Individual Studies for 4 Cardiovascular Disease (CVD) Risk Prediction Models



Soares C et al. JAMA Cardiol. 2023

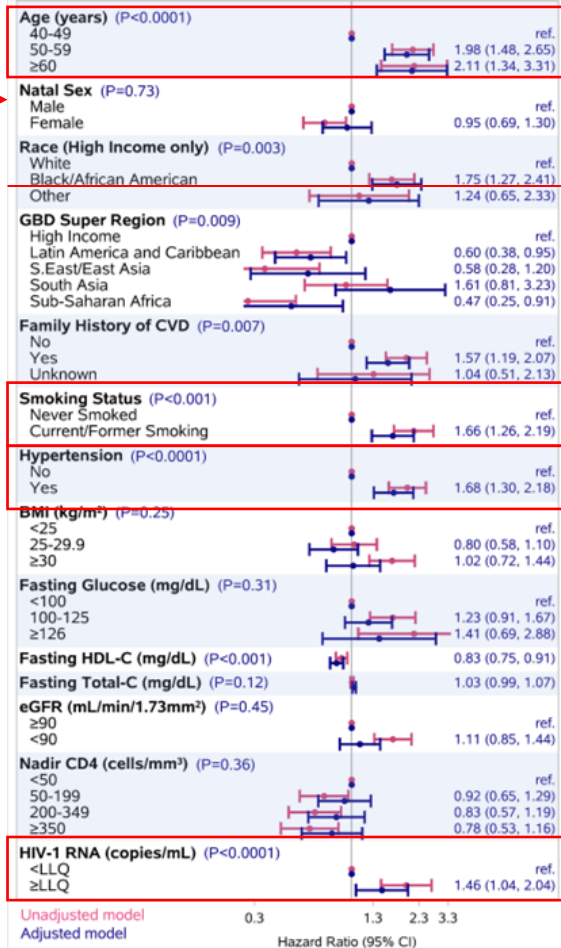
Grinspoon SK et al. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 782, 2024.

Factors Contributing to Risk of Major Adverse Cardiovascular Events among People with HIV in REPRIEVE



Markella V. Zanni,¹ Maya Watanabe,² Heather J. Ribaldo,² Gerald S. Bloomfield,³ Kathleen V. Fitch,¹ Carl J. Fichtenbaum,⁴ Triin Umbleja,² Judith S. Currier,⁵ Judith A. Aberg,⁶ Carlos D. Malvestutto,⁷ Marissa R. Diggs,¹ Michael T. Lu,¹ Pamela S. Douglas,³ Steven K. Grinspoon,¹ for REPRIEVE Investigators

¹Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, ²Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, MA, USA, ³Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, ⁴University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA, ⁵University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA, ⁶Icahn School of Medicine at Mt Sinai, New York, NY, USA, ⁷The Ohio State University, Columbus, OH, USA

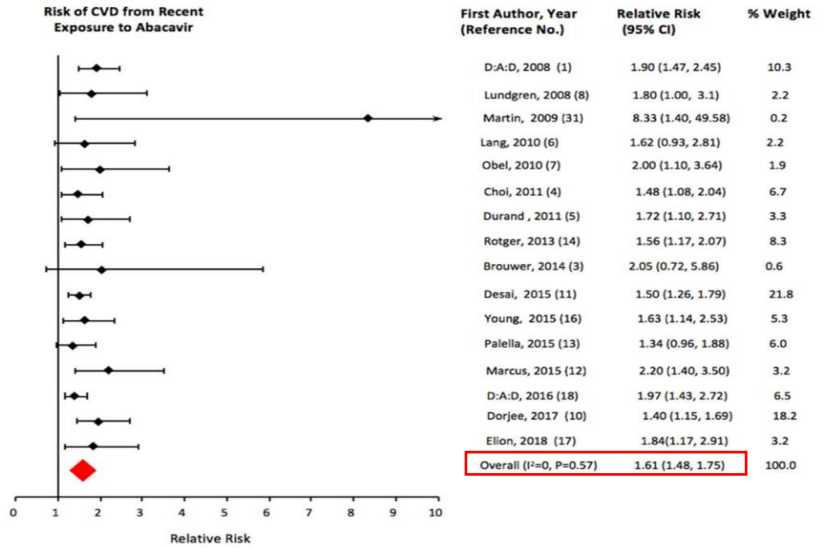


Los factores asociados con el primer MACE, tras tener en cuenta el efecto de las estatinas, incluyeron factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la hipertensión y la carga viral detectable. No se observó un efecto protector del sexo femenino.

*Ajustado por grupo de tratamiento.

Debería cambiar ARV teniendo en cuenta el RCV?

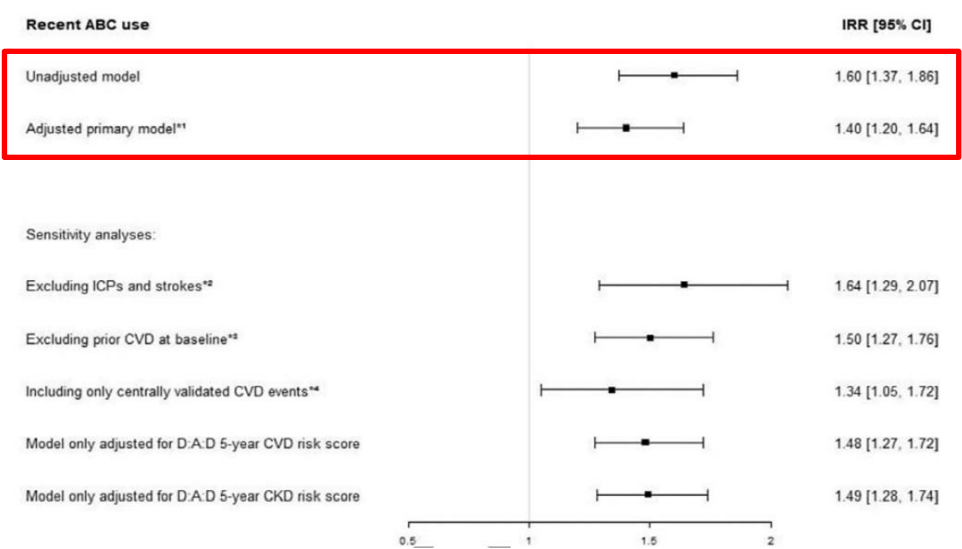
Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies



Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary-treated people with HIV.

Jaschinski N¹, Greenberg L², Neesgaard B¹, Miró JM³, Grabmeier-Pfistershammer K⁴, Wandeler G⁵, Smith C⁶, De Wit S⁷, Wit F⁸, Pelchen-Matthews A², Mussini C⁹, Castagna A¹⁰, Pradier C¹¹, d'Arminio Monforte A¹², Vehreschild J¹³, Sönnborg A¹⁴, Anne AV¹⁵, Carr A¹⁶, Bansi-Matharu L², Lundgren J¹ ... [Show all 33] ... RESPOND Study Group

Incidence rate ratios of CVD with recent ABC use, compared to no recent ABC use



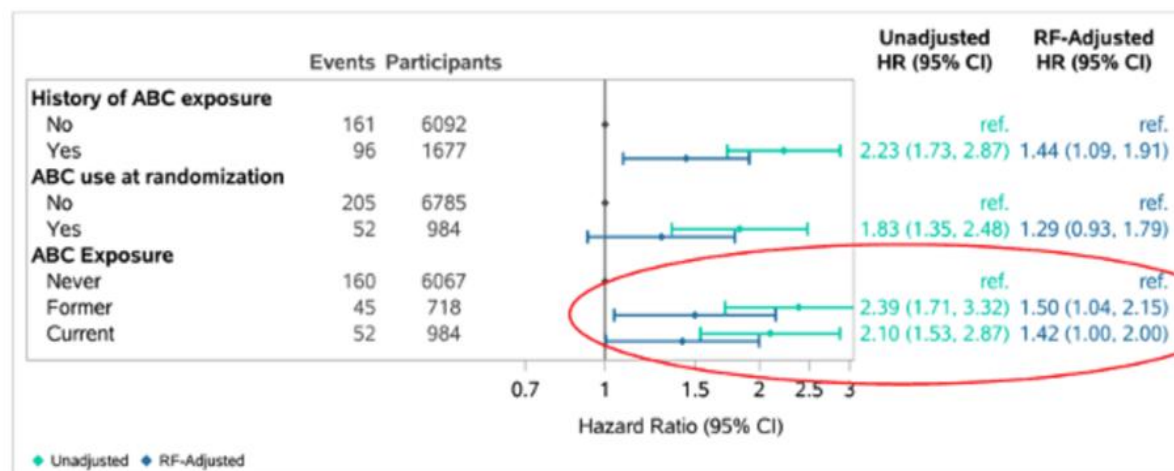
Sujetos expuestos recientemente a ABC 61% en el riesgo de CVD *permaneció elevado luego de ajustar (tabaco, IRC, CV VIH)

En la cohorte RESPOND, hubo una asociación significativa entre la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y el uso reciente de ABC. Incluso luego del análisis de sensibilidad

Dorjee K et al. Int J Antimicrob Agents. 2018
Jaschinski N et al. AIDS. 2023

Abacavir is associated with Elevated Risk of Cardiovascular Events in the REPRIEVE Trial

Los regímenes terapéuticos reflejaron patrones contemporáneos de uso de antirretrovirales.



All models are stratified by randomized study treatment group.

Adjusted model components included: age, natal sex, race, global burden of disease region, family history of CVD, smoking, hypertension, BMI, substance use, nadir CD4, HIV viral load, entry baseline ART regimen class, creatinine clearance, fasting glucose and lipids.

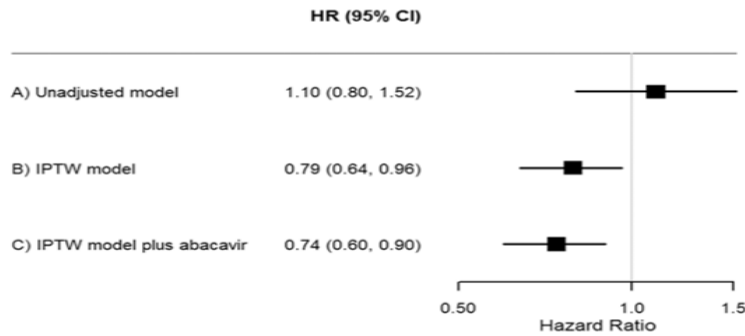
RF= Risk factor

*exposición ABC y MACE

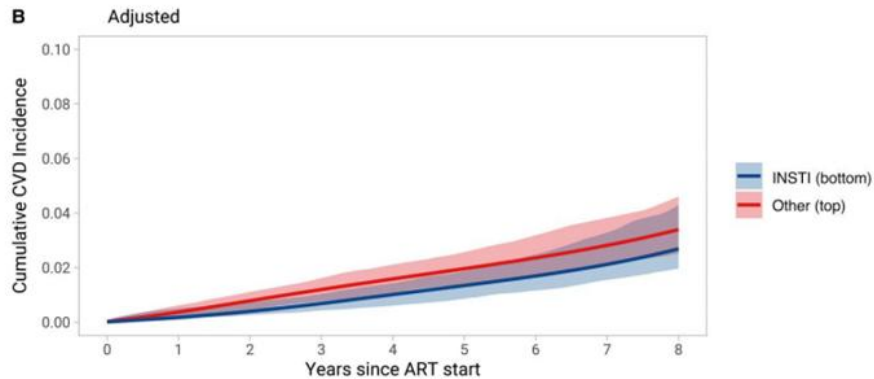
El uso de TDF, IP, timidínicos no mostró asociación significativa con el riesgo cardiovascular.

INSTI y Eventos Cardiovasculares.

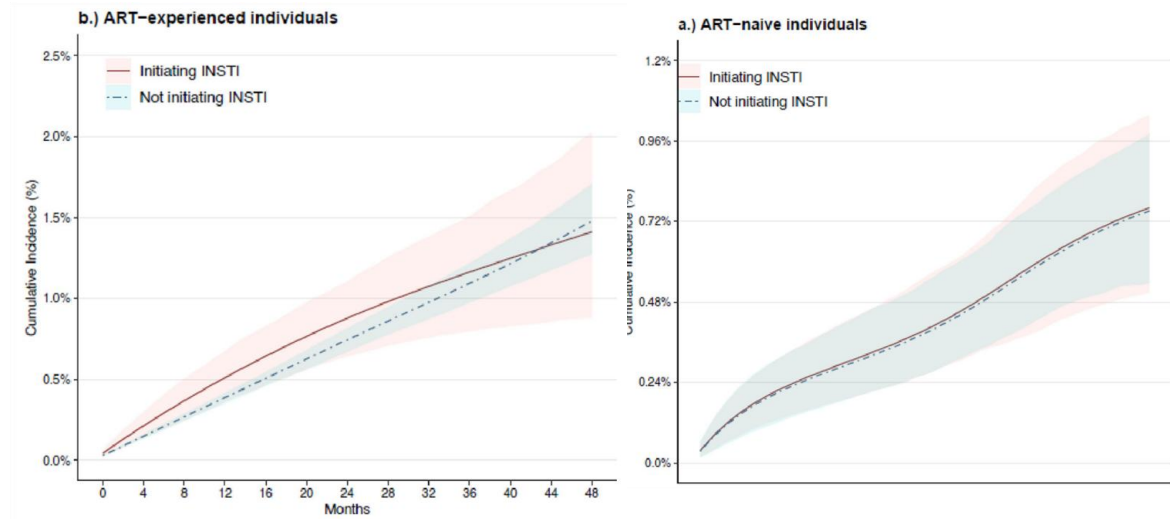
Estudios de cohortes colaborativos



*EEUU
Inicio ARV 2008-2015
N=20242



*Swiss HIV Cohort Study (SHCS)
N=5362
Naive

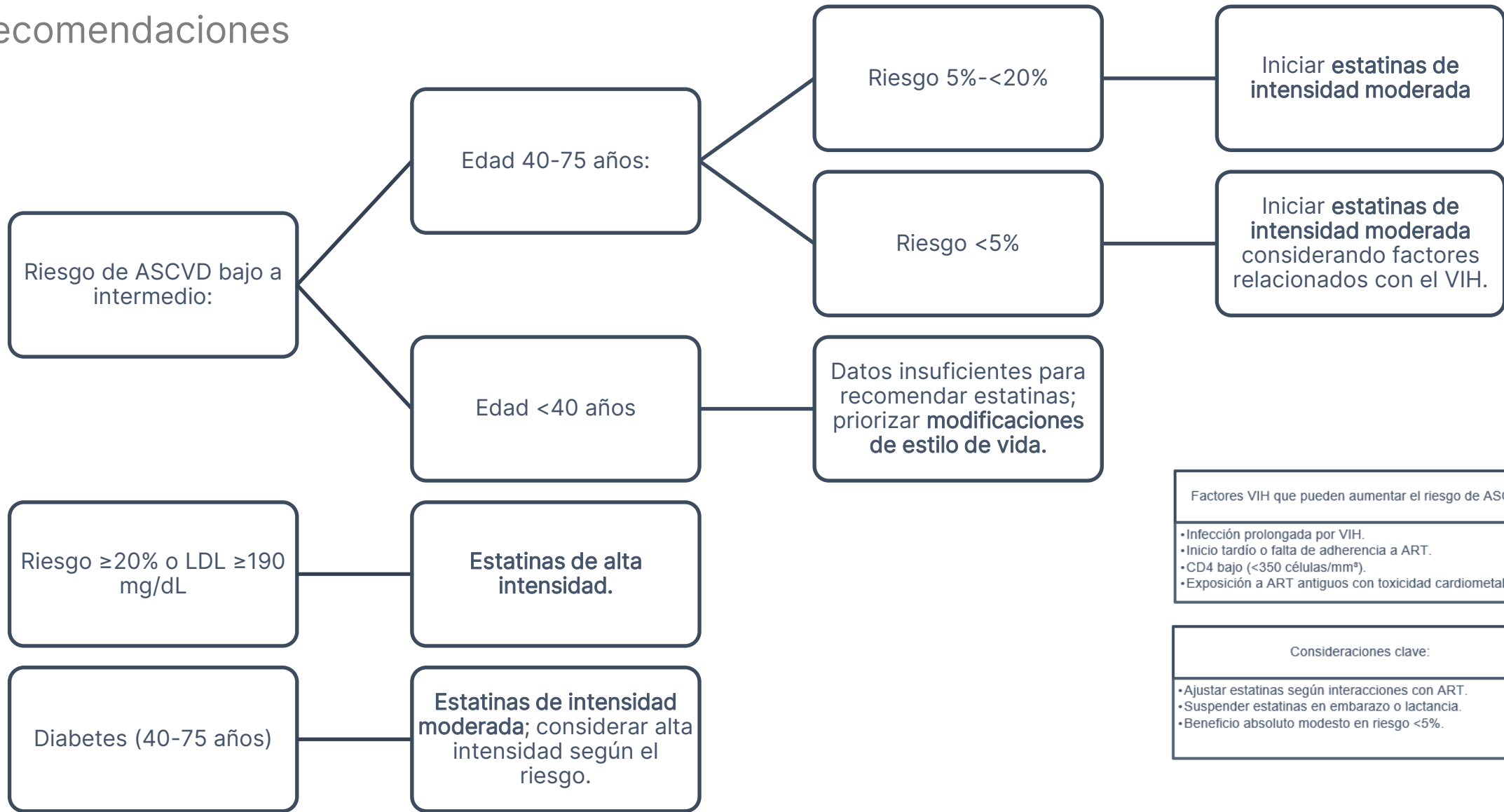


*Cohorte (HIV-CAUSAL y ART-CC) Europa y América del Norte.
N= 94345

Los regímenes basados en INSTIs no se asociaron con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar por comorbilidades y sesgos de prescripción.

O'Halloran JA et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020. Rein SM et al. Lancet HIV. 2023. Surial B et al. Clin Infect Dis. 2023

Recomendaciones



Factores VIH que pueden aumentar el riesgo de ASCVD:

- Infección prolongada por VIH.
- Inicio tardío o falta de adherencia a ART.
- CD4 bajo (<350 células/mm³).
- Exposición a ART antiguos con toxicidad cardiometabólica.

Consideraciones clave:

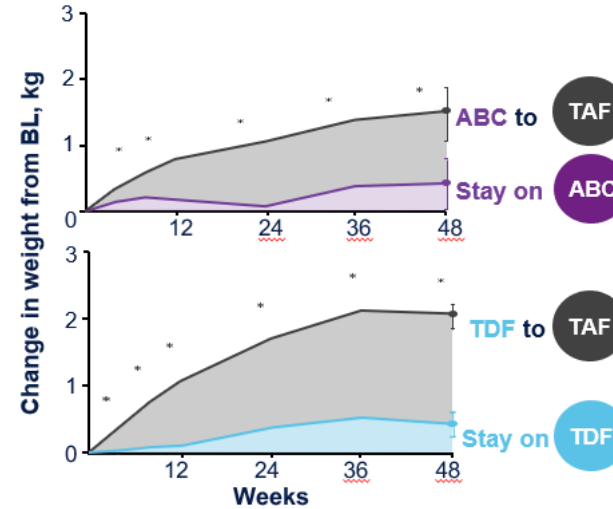
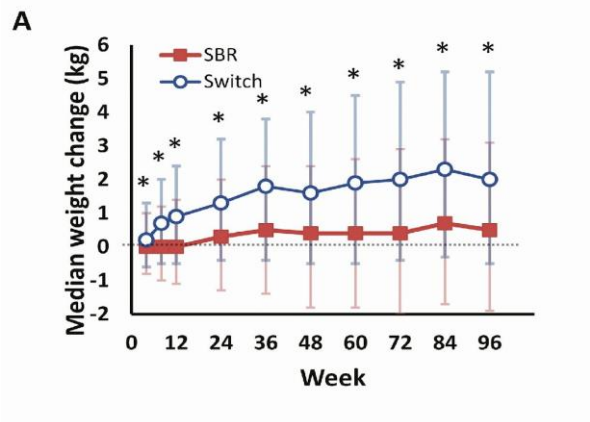
- Ajustar estatinas según interacciones con ART.
- Suspender estatinas en embarazo o lactancia.
- Beneficio absoluto modesto en riesgo $<5\%$.

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the HIV Medicine Association (HIVMA).

ARV y Peso

Qué podemos esperar luego de un switch?

*Pool 12 ECR. Switch. N= 7316



- Todos aumentan de peso
- Aumento fue moderado y significativamente **mayor** para **switch** (1,6 kg vs 0,4) → sobre todo primeras 24w
- 4,6 % **aumentó ≥10 %** de peso (6,4 % switch vs 2,2 % control)
 - **Menor edad y menor IMC** en la basal se asociaron con un aumento de peso ≥10 %.

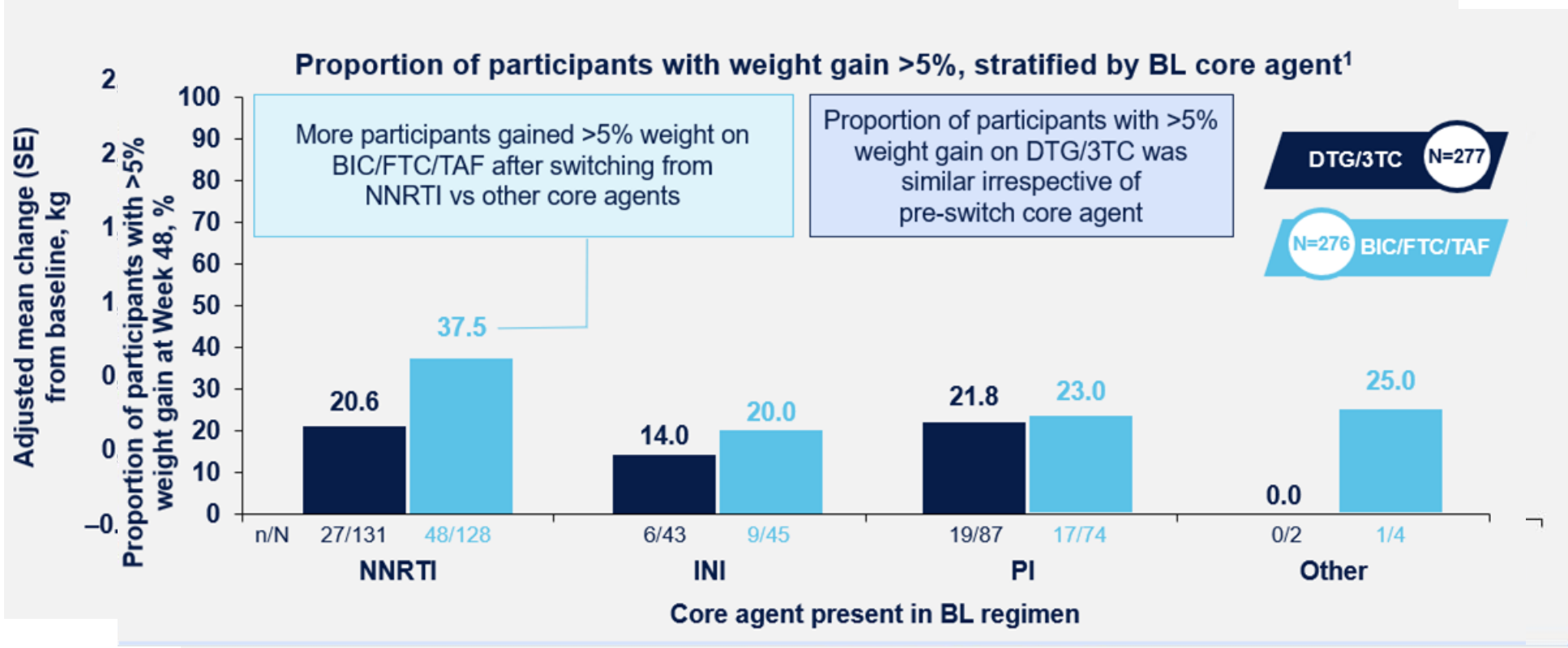
- ABC → TAF se asoció con un menor aumento de peso que el cambio de TDF → TAF y no se asoció con riesgo de aumento de peso ≥10 %.

El tratamiento ARV basal fue un predictor del aumento de peso posterior al cambio; los participantes que dejaron de tomar EFV y TDF tuvieron el mayor aumento de peso.

Debería cambiar ARV teniendo en cuenta el Aumento de Peso?

PASO DOBLE DTG/3TC versus BIC/FTC/TAF

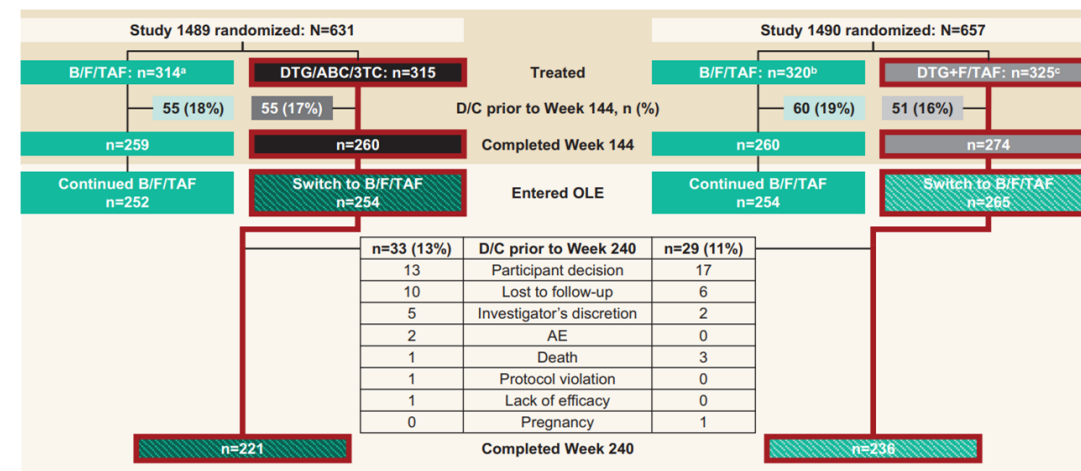
Según Background, clínicamente relevante







do por peso basal, sexo, TAF previo, etnia

Ryan P, et al. AIDS 2024. Oral OAB3606LB

Switch to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide from dolutegravir-based therapy



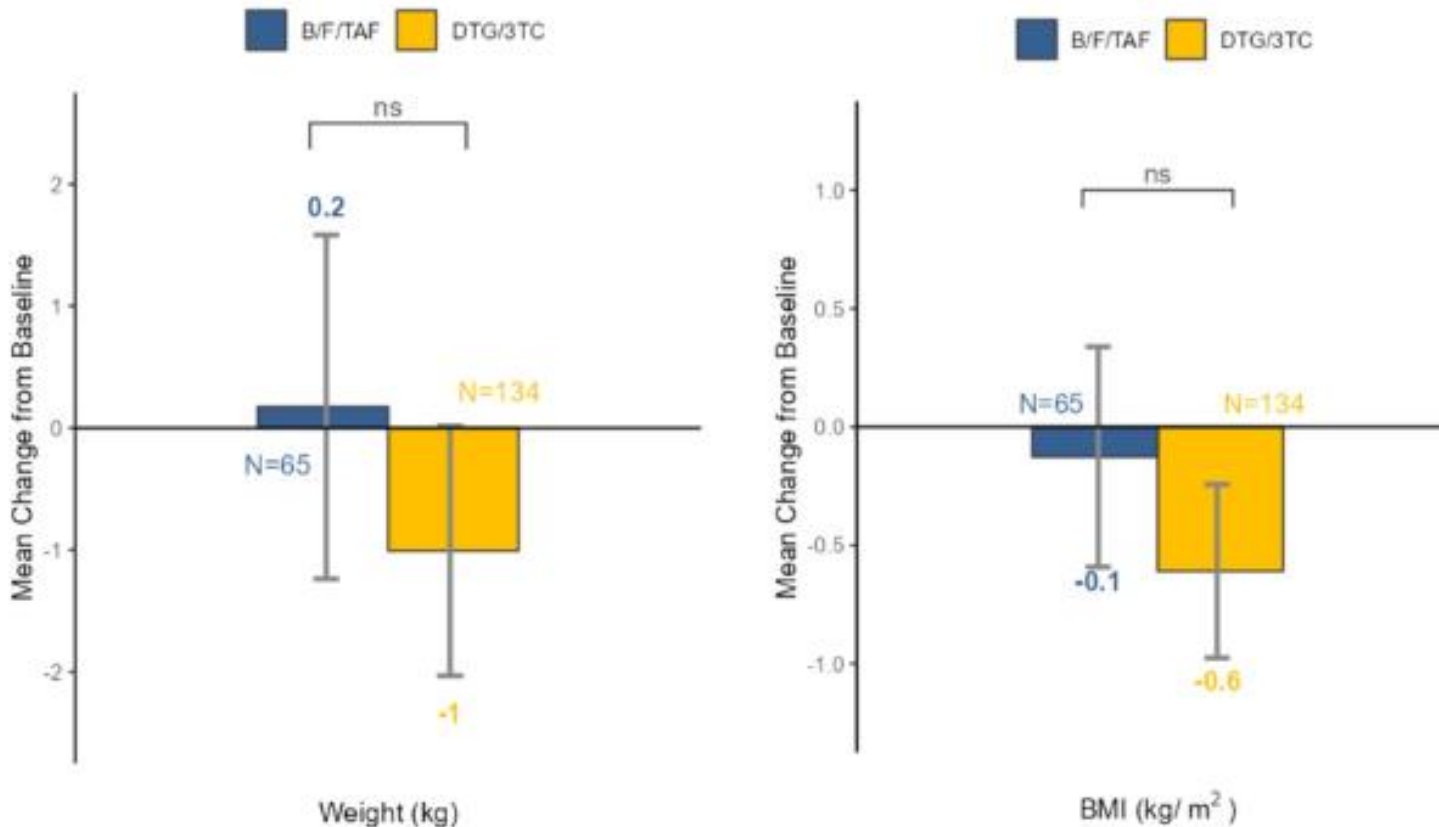
*Naives

Study Week	Study 1489		Study 1490		P value ^a
	B/F/TAF 	DTG/ABC/3TC → B/F/TAF 	B/F/TAF 	DTG+F/TAF → B/F/TAF 	
0–144	4.0	3.5	4.3	5.0	0.0246
144–192	1.0	2.4	0.3	1.2	0.0262
144–240	2.1	2.4	1.8	1.3	0.0073
0–240	6.1	6.8	6.1	5.4	0.7136

Orkin C et al. AIDS. 2024

Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching From Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide to Dolutegravir/Lamivudine Among Adults With Virologically Suppressed HIV: The DYAD Study

ECCA
N=222
EEUU, unicentro



Objetivos secundarios: seguridad y la tolerabilidad
Tiempo de exposición a BIC/TAF/FTC? (3 meses)

Cambio medio peso desde BL → 48w
-1 kg en el grupo DTG/3TC
+0.2 kg en el grupo B/F/TAF
(P = 0.17).

Charlotte-Paige Rolle et al. Open Forum Infectious 2024

Qué podemos esperar luego de un inicio?

Cohorte ANRSCO4. Registro Francés de VIH. N=12,773 PWH entre 2012 - 2018

- **34.5% PWH aumento $\geq 10\%$**
- Aumento de peso (seguimiento 30 meses):
 - Enfermedad Temprana: Media +2.8 kg, 20.9% $\geq 10\%$.
 - **Enfermedad Avanzada: Media +9.7 kg, 63.1% $\geq 10\%$.**
- Mayor riesgo de aumento extremo en PWH con bajo peso (58.4%) u obesidad (28.4%).
- Mayor parte del aumento ocurrió el **primer año**.
- Fármacos Asociados
 - Mayor aumento: RAL, DTG, TAF.
 - Menor aumento: EFV, EVG, TDF.

Cohorte CNICS. EEUU. N=3232 PVVS Entre 2012 y 2019

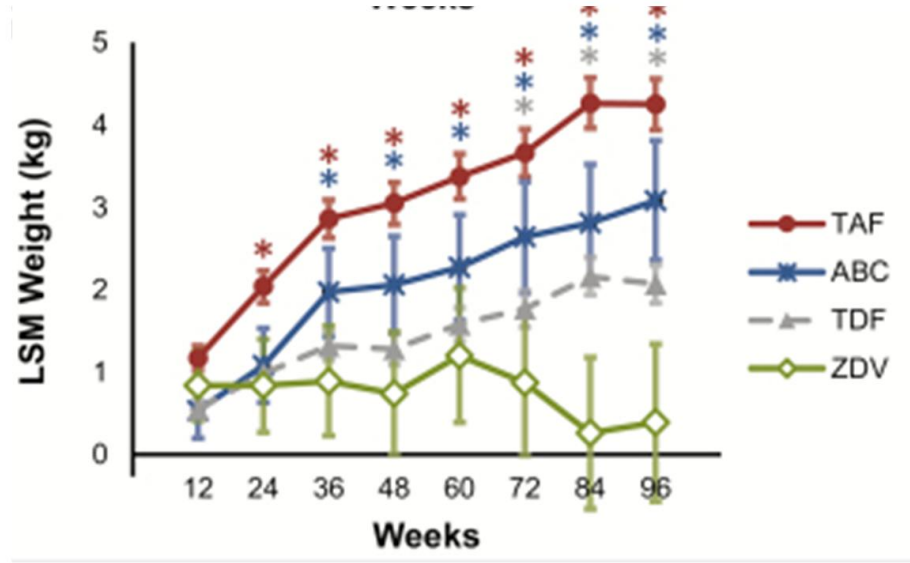
	Δ kg/6 months	95% CI		P-value
Time on regimen (EFV reference)	0.71	-0.12	1.53	0.09
Reg type x Time on regimen				
1: RPV	-0.36	-1.62	0.90	0.58
2: ATV	2.15	-0.01	4.30	0.051
→ 3: DRV	3.68	2.13	5.22	<0.001
4: RAL	2.06	0.11	4.01	0.04
5: EVG/TDF	1.81	0.72	2.90	<0.01
6: EVG/TAF	1.88	0.61	3.16	<0.01
7: DTG/TDF	2.61	1.29	3.92	<0.001
8: DTG/TAF ^b	4.37	2.10	6.64	<0.001
9: DTG/ABC	2.28	1.06	3.49	<0.001
10: BIC ^c	3.86	2.24	5.48	<0.001

*ajustados edad, sexo, raza/etnicidad, coinfección con hepatitis B/C, nadir de CD4, tabaquismo, diabetes, medicamentos antipsicóticos y región

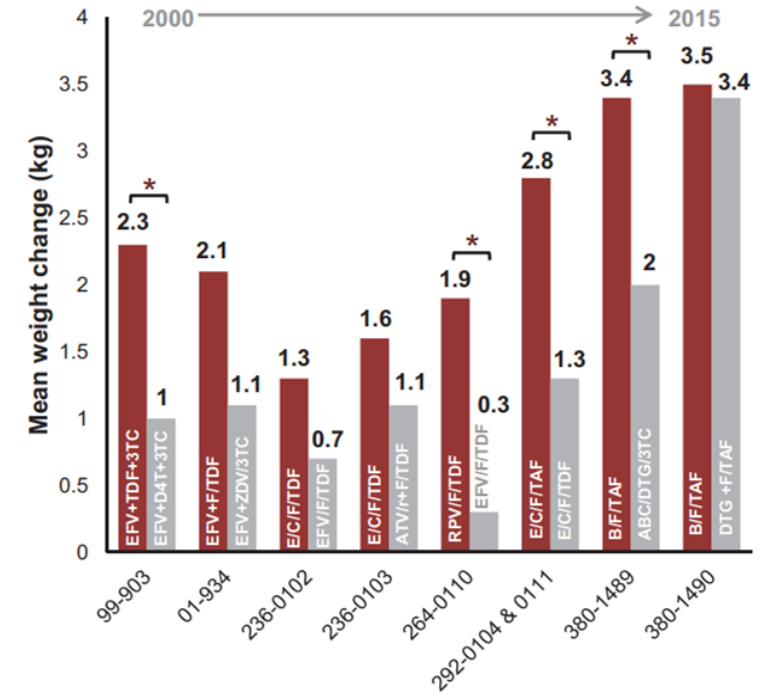
Tras iniciar cART todos los pacientes aumentaron de peso.

Factores de riesgo para el Aumento de Peso luego del inicio del TAR

*Pool 8 EC.
N=5680



TAF > ABC > TDF > ZDV



* P < .05

>10%

Demographic risk factors

- Female
- Black
- Non-overweight/obese

HIV risk factors

- ↓ CD4 count (<200)
- ↑ HIV-1 RNA (>100k)
- Symptomatic
- No IV drug user

cART risk factors

- BIC/DTG > IP/NN
- EVG/c > EFV
- RPV > EFV
- TAF > ABC, TDF or EFV

- El aumento de peso fue mayor en los ensayos más recientes y con el uso de regímenes de TAR más modernos
- 50% sujetos >3% de su peso corporal.
17,3% +10% peso
- Mediana +2 kg en 2 años de seguimiento.

Sax PE et al. Clin Infect Dis. 2020

Repercusiones metabólicas del aumento de peso

Weight Gain After Antiretroviral Therapy Initiation and Subsequent Risk of Metabolic and Cardiovascular Disease

Cohorte (ACTG)
N = 2624.
Desde 2000-2019

Degree Weight Change at Week 48	HR (95% CI)	
	Diabetes Mellitus (n = 130)	Metabolic Syndrome (n = 360)
<-5%	0.63 (.27, 1.47)	0.60 (.37, .98)
>5% to 10%	1.46 (.92, 2.29)	1.56 (1.19, 2.05)
>10%	2.01 (1.30, 3.08)	2.02 (1.55, 2.62)

Degree Weight Change at Week 48	HR (95% CI)	
	Cardiometabolic Event (n = 424)	CV Event (n = 28)
<-5%	0.67 (.42, 1.07)	0.97 (.22, 4.31)
>5% to 10%	1.09 (.84, 1.41)	0.26 (.06, 1.15)
>10%	1.54 (1.22, 1.95)	0.60 (.22, 1.67)

Clinical Event	HR (95% CI)
Diabetes mellitus (n = 130)	2.01 (1.30, 3.08)
Metabolic syndrome (n = 360)	2.02 (1.55, 2.62)
Cardiometabolic event (n = 424)	1.54 (1.22, 1.95)
CV Event (n = 28)	0.60 (.22, 1.67)

- En 10^a de seguimiento, los participantes ganaron en promedio **7.1 kg**.
 - ↑ 3.6 kg en 1^o año.
- **40%** de los participantes >10% de su peso inicial
- Los participantes con >10% de aumento de peso en 1^o año:
 - **Diabetes mellitus (DM): HR 2.01.**
 - **Síndrome metabólico: HR 2.24.**
 - **Eventos cardiometabólicos: HR 1.54.**

Cuánto peso hay que perder para mejorar la salud?

10% weight loss = 30% VAT loss



<ul style="list-style-type: none"> Glucemia¹ Triglicéridos¹ 	-3%
<ul style="list-style-type: none"> HDL-C¹ TA¹ Esteatosis hepática (RMN)² Mejoría scores calidad de vida o funcional <ul style="list-style-type: none"> Symptoms of urinary stress incontinence³ Measures of sexual function^{4,5} Quality-of-life measures (IWQOL)⁶ 	-5%
<ul style="list-style-type: none"> NASH (Biopsia)⁷ Apnea-hipopnea⁸ 	-10%
<ul style="list-style-type: none"> Reducción eventos CV, mortalidad, remisión DBT⁹ 	-15% to -20%

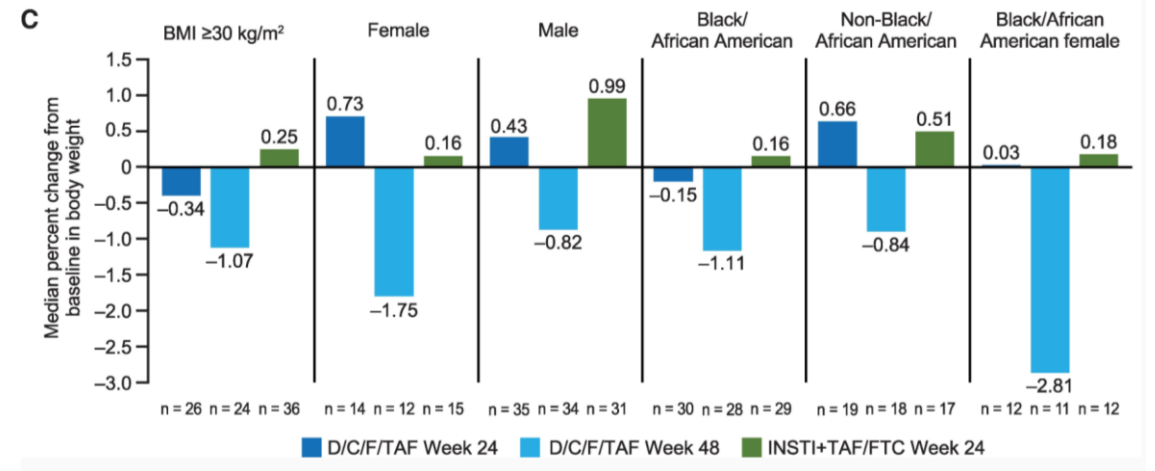
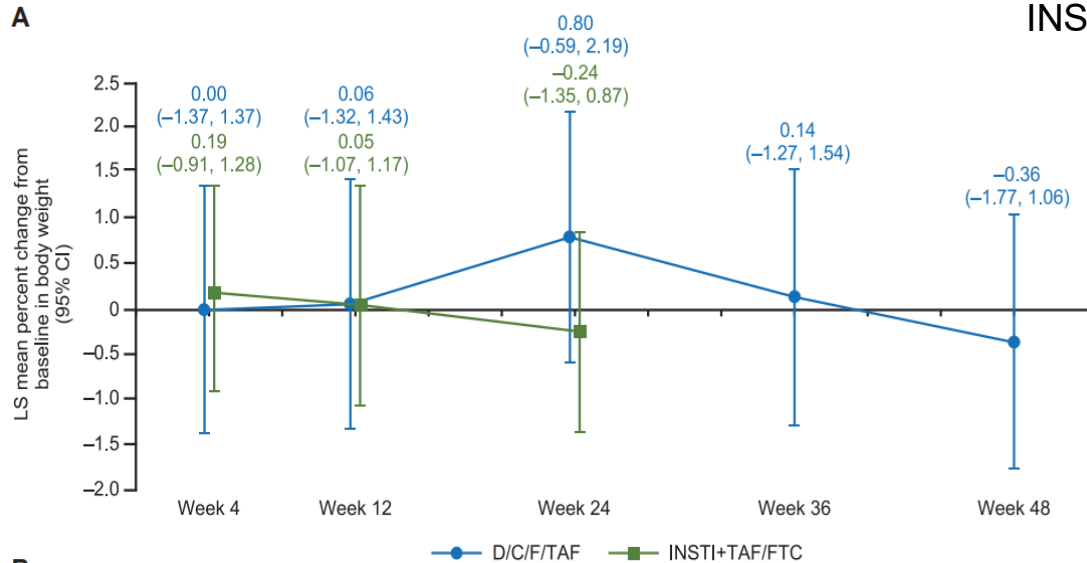


1. Wing. Diabetes Care. 2011;34:1481. 2. Lazo. Diabetes Care. 2010;33:2156. 3. Phela. J Urol. 2012;187:939.
 4. Wing. Diabetes Care. 2013;36:2937. 5. Wing. J Sex Med. 2010;7:156. 6. Engel. Obes Res. 2003;11:1207.
 7. Promrat. Hepatology. 2010;51:121. 8. Foster Arch Intern Med. 2009;169:1619. 9. Després. BMJ. 2001;322:716

¿Es reversible el aumento de peso con el cambio de TAR?

EEUU
N=138

INSTI + TAF/FTC + $\geq 10\%$ en el peso corporal \rightarrow DRV/C/TAF/FTC



Luego del switch no se observó cambio significativo en el peso.

Conclusiones

- Lo primero: No olvidarse de FR modificables y cambios del estilo de vida.
- Manejo adecuado de las comórbidas (HTA, hiperglucemias)
- Valoración del riesgo cardiovascular y del peso, con frecuencia.
- En pacientes con alto RCV evitar el ABC
- En pacientes con RCV >5% parece razonable iniciar estatinas de moderada intensidad.
- Valorar FR asociados al VIH
 - Enfermedad avanzada. Cd4 < 350 cel/mm³
 - Pacientes virémicos
 - Síndrome metabólico - Enfermedad hepática grasa
 - Lipodistrofia
 - Coinfección con hepatitis C

Conclusiones

- La mayoría de las personas que reciben TAR experimentan cambios de peso menores al 5% de su peso corporal, aunque una minoría aumenta más del 10%.
- El aumento de peso es más común en **mujeres y personas negras**, y ocurre principalmente en el **primer año** tras iniciar o cambiar el TAR.
- **Evaluar efecto metabólicos del aumento de peso**
- Regímenes basados en InSTI o **tenofovir alafenamida (TAF)** se asocian con mayor aumento de peso comparado con inhibidores de proteasa potenciados o NNRTIs. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y el efavirenz, en cambio, tienden a suprimir el peso.
- La reversibilidad del aumento de peso es rara. **No hay evidencias suficientes para cambiar de régimen ARV** debido al aumento de peso