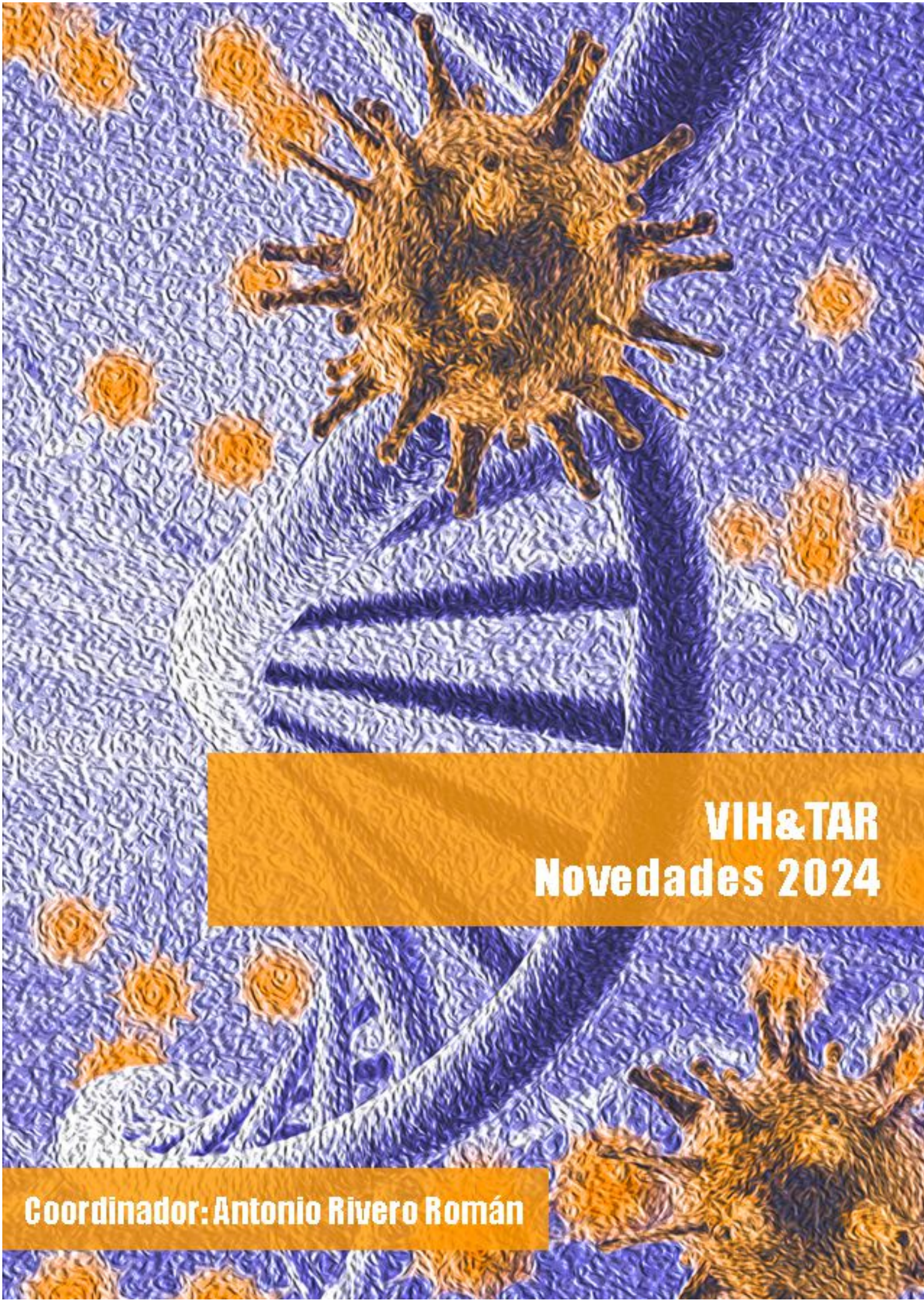


The background of the cover is a microscopic image showing a large, complex virus particle with many spikes, surrounded by smaller, simpler virus particles. The image is rendered in a high-contrast, almost painterly style with a blue and orange color palette.

VIH&TAR Novedades 2024

Coordinador: Antonio Rivero Román

VIH&TAR. Novedades 2024

Coordinadores.

Antonio Rivero Román y Antonio Rivero Juárez

© Antonio Rivero Román y Antonio Rivero Juárez

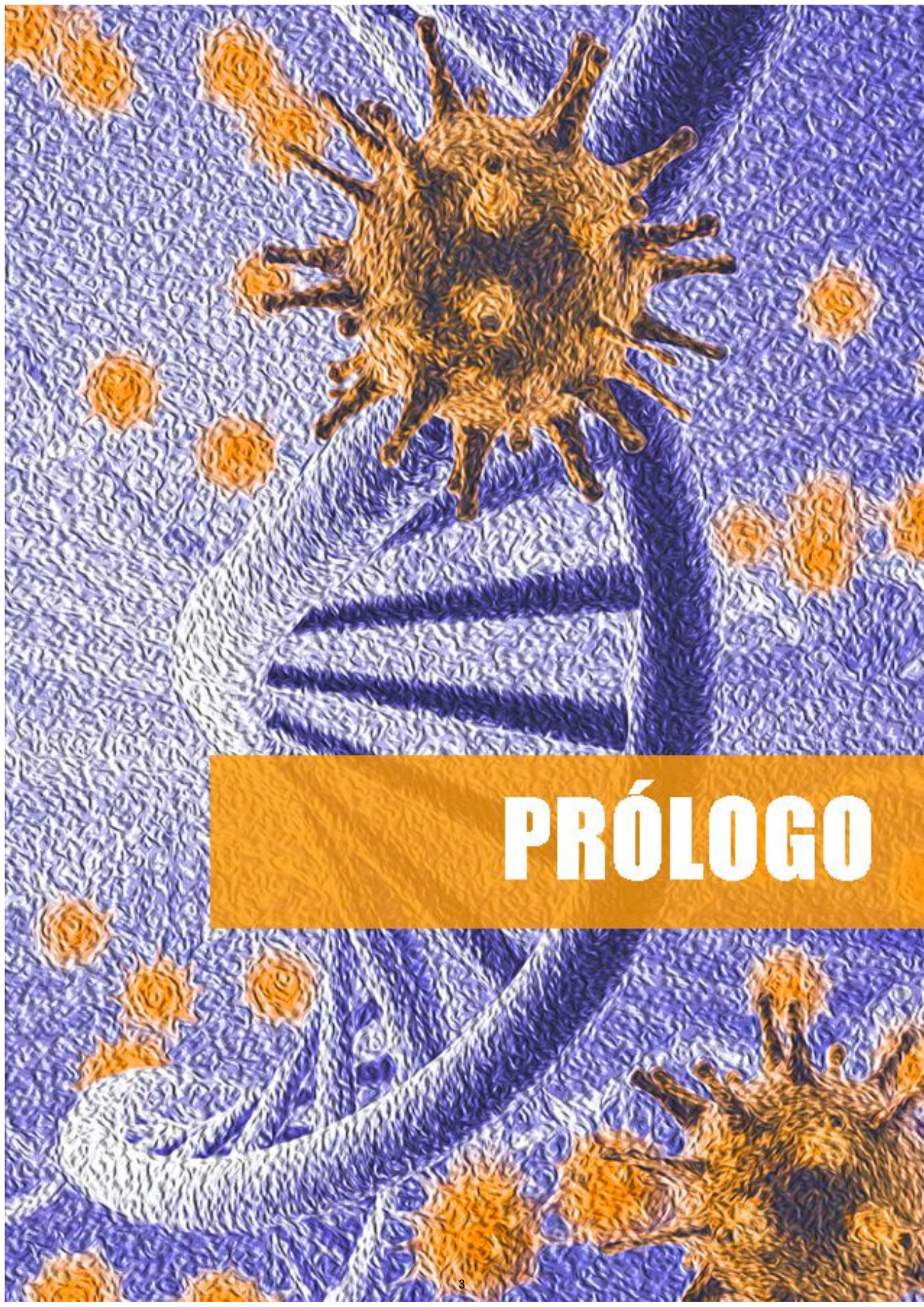
Advertencia: Aunque se han realizado todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que las indicaciones y las dosis que figuran en el texto son las correctas y las recomendadas por las autoridades sanitarias en el momento de su publicación, los autores de esta obra no podemos hacernos responsables de las consecuencias que pudieran derivarse de cualquier error del texto que haya podido pasar inadvertido. Los lectores deben consultar las recomendaciones, actualizaciones e informaciones que de forma periódica proporcionan los fabricantes de productos y las autoridades sanitarias.

Título. VIH&TAR. Novedades 2024

Editores: Antonio Rivero Román y Antonio Rivero Juárez

ISBN: 978-84-09-62470-6

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida total o parcialmente sin el permiso por escrito del titular del Copyright.



PRÓLOGO

Prólogo

Prólogo

Estimados lectores, nos es grato presentar el libro en formato electrónico “Infección por VIH: Actualización 2024”. Siguiendo un proyecto iniciado hace ya más de dos décadas su objetivo es poner a disposición de los profesionales sanitarios que atienden a personas con VIH una actualización en los conocimientos más relevantes generados en el último año sobre aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos relacionados con infección VIH o sus complicaciones.

Para la elaboración del ebook “Infección por VIH: Actualización 2024”, hemos seleccionado un comité de redacción constituido por profesionales de contrastado prestigio en el área de la infección VIH y sus complicaciones. Cada uno de ellos ha seleccionado, resumido y comentado las aportaciones más relevantes que, en la temática correspondiente al capítulo asignado, hayan sido publicadas o presentadas a Congresos Internacionales relevantes entre el 1 de abril de 2023 y el 30 de marzo de 2024.

El libro ha sido estructurado en 10 capítulos que comprenden los estudio que a juicio del comité de redacción han tenido o van a tener mayor impacto en el manejo de la infección por el VIH y sus complicaciones en la práctica clínica habitual.

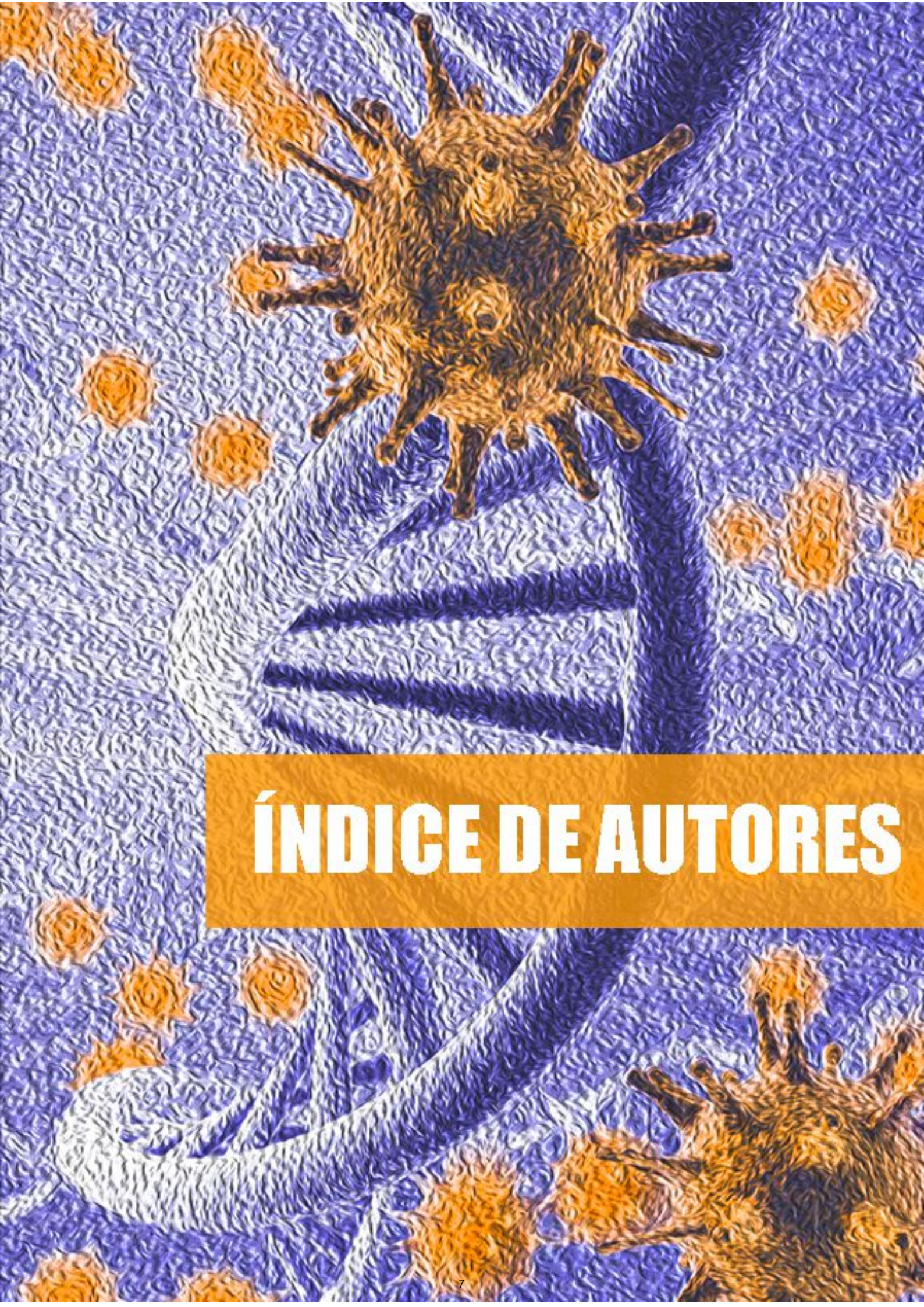
Entre ellos hemos seleccionado estudios que actualizan los conocimientos en la epidemiología del VIH, estudio sobre infecciones oportunistas y tumores asociados al VIH, novedades en el conocimiento sobre eventos no-SIDA, actualización en el tratamiento de la infección VIH, estudios sobre calidad de vida y estigma de la infección VIH, novedades sobre enfermedades hepáticas en pacientes con VIH, prevención de la infección VIH (incluyendo profilaxis preexposición y profilaxis post-exposición) y estudios sobre el desarrollo de vacunas y otras estrategias para la erradicación del VIH.

Los redactores han tenido como objetivo realizar un resumen sobre cada uno de los trabajos seleccionados de una forma estructurada que resulte cómoda al lector y facilite su lectura título del artículo traducido al español, referencia bibliográfica original completa, palabras clave, objetivo del estudio, diseño, resultados, conclusiones y comentario).

Queremos agradecer a todos los autores/redactores el excelente trabajo realizado. Su gran experiencia profesional, docente e investigadora, han permitido elaborar un contenido conciso, claro y preciso que estimamos ha posibilitado el cumplimiento de los objetivos del ebook.

Por último, queremos agradecer a los lectores, sus expresiones de reconocimiento que nos animan a continuar ofreciendo año a año una herramienta, como la actual, que de forma fácil permite, al menos modestamente, contribuir a mejorar los cuidados a las personas con VIH, a quien está dedicada esta obra.

Antonio Rivero y Antonio Rivero-Juárez

The background of the page is a detailed, textured illustration in shades of blue and orange. It depicts a microscopic scene, likely a cell, with various organelles and numerous virus-like particles. These particles are spherical with prominent, dark, spiky protrusions on their surface. A large, central structure, possibly a nucleus or a large organelle, is visible in the upper half, rendered in a lighter blue with a complex internal texture. The overall style is reminiscent of a high-magnification electron micrograph or a detailed scientific illustration.

ÍNDICE DE AUTORES

Índice de Autores

ÍNDICE DE AUTORES

Dr. Víctor Asensi Álvarez

HUCA - Universidad de Oviedo

Dra. Ángela Camacho Espejo

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dra. María Casares Jiménez

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dra. Irene Carrillo Acosta

H.U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Dra. Diana Corona

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dra. Cristina del Río Cubillero

Instituto de Investigación Galicia Sur. Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas. Vigo

Dr. Carlos Galera Peñaranda

Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Dra. María José Galindo Puerto

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Dr. Miguel Górgolas Hernández-Mora

H.U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Dr. Robert Güerri-Fernández

Hospital del Mar - IMIM. Barcelona

Dra. Carmen Hidalgo Tenorio

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Dra. Milagros García Lázaro

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dr. Pedro López López

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dra. Luz Martín Carbonero

Unidad VIH. Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. IdiPAZ

Dr. Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo
Instituto de Investigación Galicia Sur. Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas

Dra. Aitana C. Morano Vázquez

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Ignacio Pérez Valero

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dra. Lucía Ríos Muñoz

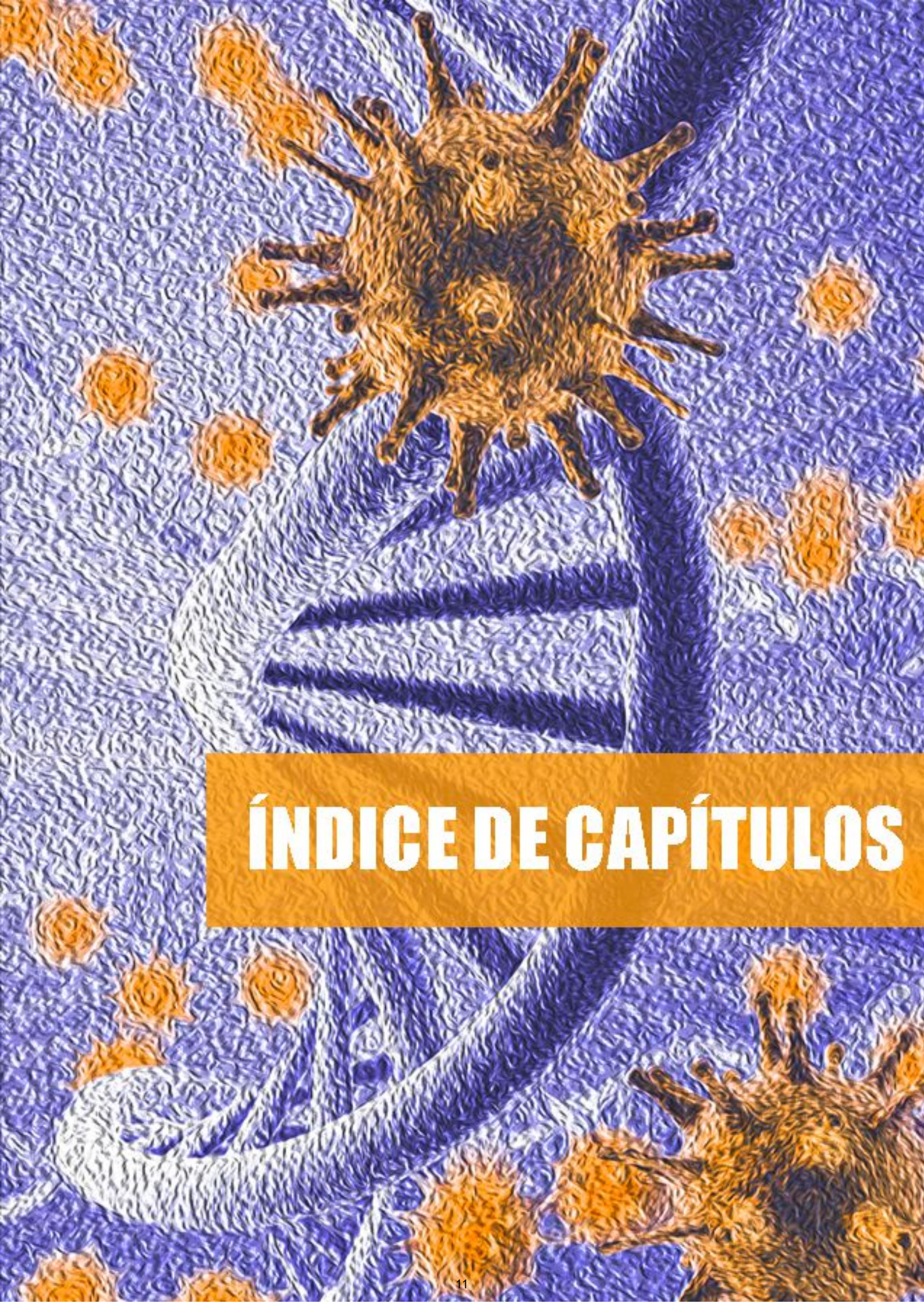
Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dr. Antonio Rivero Juárez

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

Dr. Antonio Rivero Román

Hospital Reina Sofía - IMIBIC. Córdoba

The background of the page is a detailed, textured illustration in shades of blue and orange. It depicts a microscopic scene, likely a cell, with various organelles and structures. Prominently featured are several virus-like particles, which are spherical with numerous spikes or protrusions on their surface. These particles are scattered throughout the field of view, with one particularly large and detailed particle in the upper center. The overall texture is highly detailed, resembling a microscopic view of a biological specimen.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Índice de Capítulos

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Prólogo

Dr. Antonio Rivero Román

Capítulo 1.- Epidemiología del VIH.

Dr. Víctor Asensi Álvarez

Capítulo 2.- Infecciones oportunistas y tumores asociados al VIH.

Dr. Carlos Galera Peñaranda

Capítulo 3.- Adherencia, Comorbilidades y Eventos no-SIDA.

Dr. Roberto Güerri-Fernández

Capítulo 4.- Tratamiento de la infección VIH. Parte 1: Terapia de Inicio.

Dr. Luis Morano Amado, Dra. Aitana C. Morano Vázquez, Dra. Cristina del Rio Cubillero

Capítulo 5.- Tratamiento de la infección VIH. Parte II: Simplificación, Rescate y situaciones especiales.

Dra. Carmen Hidalgo Tenorio

Capítulo 6.- Tratamiento de la infección VIH. Parte III: Tolerabilidad y Efectos adversos.

Dr. Ignacio Pérez Valero y Dra. Diana Corona

Capítulo 7.- Long-acting: nuevo paradigma del TAR.

Dra. Luz Martín-Carbonero

Capítulo 8.- “El cuarto 90.”

Dra. María José Galindo Puerto

Capítulo 9.- Enfermedades Hepáticas en pacientes con VIH.

Dra. Angela Camacho Espejo, Dr. Antonio Rivero-Juárez, Dr. Pedro López López,
Dra. María Casares Jiménez y Dra. Lucía Ríos Muñoz

Capítulo 10.- Prevención de la Infección VIH.

Dr. Miguel Górgolas y Dra. Irene Carrillo

Capítulo 1. Epidemiología del VIH.

- 1.1. Esperanza de vida a partir de 2015 de adultos con VIH en tratamiento antirretroviral de larga duración en Europa y Norteamérica: un análisis colaborativo de estudios de cohortes.
- 1.2. Peso de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento entre las mujeres y hombres con o en riesgo de adquirir VIH en los EE.UU, 2008-2019.
- 1.3. Efectos de la fragilidad, de los síndromes geriátricos, y de las comorbilidades en la mortalidad y en la calidad de vida de las personas de edad con VIH.
- 1.4. Peso de la esteatosis y fibrosis hepáticas en las personas con VIH: Un estudio transversal multicéntrico en EE.UU.
- 1.5. Riesgo de efectos adversos cardiovasculares entre personas con viven con VIH y esteatosis hepática no alcohólica.
- 1.6. Problemas respiratorios asociados con el sueño e hipertensión prevalente en hombres con y sin VIH.
- 1.7. Probabilidad reducida de mejoría de la situación inmuno-virológica en personas con infección VIH de transmisión vertical que alcanzan la adultez: Un estudio retrospectivo multicéntrico de cohortes.
- 1.8. Un bajo recuento de CD4⁺ previo al TAR se asocia con un riesgo aumentado de progresión clínica o muerte aún tras alcanzar un recuento de CD4⁺ de 500 células/ μ l con el TAR.
- 1.9. Riesgo de rebote virológico del VIH en la era del tratamiento universal en una muestra multicéntrica de personas con VIH en Atención Primaria.
- 1.10. Riesgo de transmisión sexual del VIH en personas con viremia VIH de bajo nivel: una revisión sistemática.

Capítulo 2. Actualización en infecciones oportunistas y tumores asociados al VIH.

- 2.1. El tratamiento antirretroviral precoz no está asociado a una mayor mortalidad por Meningitis criptocócica (MC) en personas con VIH en países de altos recursos.
- 2.2. Cambios en la mortalidad a corto plazo (en la UCI y en el hospital) después del ingreso a la unidad de cuidados intensivos en adultos que viven con el VIH: 2000-2019.
- 2.3. La detección de citomegalovirus (CMV) está asociada con ingreso en UCI en pacientes con o sin SIDA y Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- 2.4. Avances en el diagnóstico y tratamiento de personas con VIH y meningitis tuberculosa.
- 2.5. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en una Unidad de Cuidados Intensivos: un estudio multicéntrico de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ESGICP) y Fungal Infection Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EFISG).
- 2.6. Cribado del cáncer en personas con VIH.
- 2.7. Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) de la mucosa orofaríngea, genital y anal y displasia asociada en personas que viven con el VIH.
- 2.8. Cambio en la prevalencia de Cánceres asociados y no asociados a SIDA en una cohorte de personas que viven con el VIH durante 28 años.
- 2.9. El cáncer de pulmón se presenta a una edad más temprana y es menos probable que sea curable en personas que viven con VIH.
- 2.10. El riesgo de Sarcoma de Kaposi (SK) extracutáneo permanece elevado en personas con VIH en la era post-Tratamiento antirretroviral.

Capítulo 3.- Adherencia, Comorbilidades y Eventos no-SIDA.

- 3.1. Antirretrovirales de acción prolongada y la adherencia al tratamiento del VIH.
- 3.2. Modelando el impacto de la adherencia al tratamiento en la transmisión de la resistencia a los fármacos del VIH.
- 3.3. Fracaso virológico y adherencia al tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos jóvenes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- 3.4. Incidencia de infección respiratoria bacteriana y neumonía en personas con VIH con y sin limitación del flujo aéreo.
- 3.5 La relación CD4/CD8 y el recuento de células T CD8+ como marcadores pronósticos de mortalidad no relacionada con el SIDA en personas que viven con el VIH. Una revisión sistemática y un metanálisis.
- 3.6. Validación externa de la puntuación Dat'AIDS: una puntuación de riesgo para predecir la mortalidad general a 5 años en personas que viven con el VIH de 60 años o más.
- 3.7.** Las tendencias y los factores de riesgo de los cánceres definitorios de SIDA y los cánceres que no definen el SIDA en adultos que viven con y sin VIH: una revisión narrativa.
- 3.8. Infecciones neurológicas en personas con VIH: patrones epidemiológicos y clínicos cambiantes.
- 3.9. La combinación del índice de comorbilidad de Charlson y los índices VACS mejora la precisión del pronóstico de mortalidad por todas las causas en pacientes con y sin VIH en la Administración de Salud de Veteranos
- 3.10. Esperanza de vida de las personas con VIH en tratamiento antirretroviral en España.

Capítulo 4. Tratamiento de la infección VIH. Parte 1: Terapia de Inicio.

- 4.1. Doravirina/Islatravir (100mg/0,75mg) una vez al día comparado con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) como tratamiento Inicial del VIH-1: Resultados a las 48 semanas de un ensayo clínico doble ciego de fase 3.
- 4.2. Cambios de peso y metabólicos con lenacapavir de acción prolongada en un régimen combinado en personas con VIH-1 sin tratamiento previo en la semana 80.
- 4.3. Un ensayo piloto sobre el tratamiento inicial de mujeres embarazadas infectadas por el VIH con 3TC/DTG: el estudio PREGNANT.
- 4.4. Eficacia y seguridad de dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) en adolescentes sin experiencia previa con terapia antirretroviral (TAR) que viven con VIH-1: resultados de la semana 96 del estudio DANCE.
- 4.5. Resultados y predictores del inicio rápido de la terapia antirretroviral en personas con VIH recién diagnosticadas en un sistema sanitario integrado.
- 4.6. Seguridad y eficacia de la doravirina como tratamiento de primera línea en adultos con VIH-1: resultados de la semana 192 de las extensiones de los ensayos DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD de fase 3 en abierto.
- 4.7. Seguridad y eficacia de la terapia triple con dolutegravir y 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa en pacientes sin tratamiento previo contra el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2. Resultados de un estudio de fase 2 de 48 semanas de duración.
- 4.8. Beneficios a largo plazo de la iniciación temprana de la terapia antirretroviral en la infección por VIH.
- 4.9. Bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida versus dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para el tratamiento inicial de la coinfección por VIH-1 y hepatitis B (ALLIANCE): un ensayo fase 3 de no inferioridad, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado.
- 4.10. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) en personas con VIH (PVVIH) sin tratamiento antirretroviral (TN) previo y con tratamiento antirretroviral previo (TE): resultados de eficacia y seguridad a 3 años en la cohorte observacional BICSTaR.

Capítulo 5. Tratamiento de la infección VIH. Parte II: Simplificación, Rescate y situaciones especiales.

5.1. Cambio a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) más darunavir/cobicistat en adultos infectados por VIH con gran experiencia antirretroviral y supresión virológica que reciben regímenes complejos.

5.2. Datos de vida real sobre niveles de lípidos y transaminasas en personas seropositivas con experiencia en el tratamiento antirretroviral, que cambian a un régimen basado en doravirina frente a otro basado en rilpivirina:

5.3. Tolerabilidad y eficacia de albuvirtida combinada con dolutegravir para personas hospitalizadas con VIH/SIDA.

5.4.- Estudio sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas con VIH y supresión virológica.

5.5. Eficacia, seguridad y tolerabilidad del cambio a cabotegravir más rilpivirina de acción prolongada frente al combo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en adultos con VIH virológicamente suprimidos, resultados a 12 meses (SOLAR): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3b, de no inferioridad.

5.6. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida más doravirina en hombres con VIH multirresistente, con mucha experiencia al TAR.

5.7. Doravirina más inhibidores de la integrasa como estrategia de cambio de tratamiento con dos fármacos en personas que viven con el VIH: El estudio de vida real de la cohorte multicéntrica DORINI.

5.8. Eficacia y seguridad del nuevo inhibidor de la cápside lenacapavir para tratar el VIH multirresistente: resultados en semana 52 de un ensayo de fase 2/3

5.9. Resultados en semana 240 sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con fostemsavir más un esquema antirretroviral optimizado en adultos con VIH-1 muy pretratados.

5.10. DOLAMA 200: Efectividad y seguridad de una Biterapia con Dolutegravir y Lamivudina en pacientes con VIH pretratados.

Capítulo 6. Tratamiento de la infección VIH. Parte III: Tolerabilidad y Efectos adversos.

6.1. Cabotegravir (CBV) y rilpivirina (RPV) de acción prolongada administrados cada 2 meses en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1: Resultados a 152 semanas del ATLAS-2M, un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3b, de no inferioridad.

6.2. Reacciones adversas a medicamentos atribuidas a la sustitución genérica de medicamentos antirretrovirales entre pacientes en tratamiento para el VIH y profilaxis previa a la exposición en Columbia Británica, Canadá.

6.3. Farmacocinética, seguridad y eficacia de bictegravir/emtricitabina/ tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas con VIH virológicamente suprimido.

6.4. Impacto de los inhibidores de la integrasa en los eventos de enfermedad cardiovascular en personas con virus de la inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretroviral.

6.5. Manifestaciones neuropsiquiátricas y trastornos del sueño con terapia antirretroviral basada en dolutegravir versus tratamiento estándar en niños y adolescentes: un análisis secundario del ensayo ODYSSEY.

6.6. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en personas mayores con VIH: Resultados de un ensayo de cambio abierto de fase 3b de 96 semanas de duración en personas con supresión virológica ≥ 65 años de edad.

6.7. Lenacapavir administrado cada 26 semanas o diariamente en combinación con terapia antirretroviral oral diaria para el tratamiento inicial del VIH: ensayo fase 2 aleatorizado, abierto, controlado activo.

6.8. Eficiencia y seguridad de tres regímenes de terapia antirretroviral iniciados durante el embarazo y continuados hasta 50 semanas después del parto: ensayo fase 3 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado.

6.9. Seguridad y Eficacia de Dolutegravir + 2 inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos en personas con VIH-2 sin tratamiento previo: Resultados de un estudio fase 2 a 48 Semanas.

6.10. BEING: Salud ósea en mujeres mayores con VIH: Impacto del cambio de terapia antirretroviral en la densidad mineral ósea durante el período perimenopáusico.

Capítulo 7. Long-acting: nuevo paradigma del TAR.

- 7.1. Cabotegravir+Rilpivirina inyectable como tratamiento antirretroviral en USA: datos en vida.
- 7.2. Proyecto de implementación de tratamiento antirretroviral de liberación prolongada en una población diversa de personas que viven con VIH.
- 7.3. Uso de cabotegravir + rilpivirina de liberación prolongada en personas con VIH y carga viral detectable al inicio en vida real: hallazgos de la Cohorte OPERA.
- 7.4. Beneficios estimados de tratamiento antirretroviral de liberación prolongada en PVIH no suprimidas con problemas de adherencia.
- 7.5. Ampliación del estudio de modelos multivariantes para seleccionar a los pacientes ideales para el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina de liberación prolongada: Utilidad clínica de la combinación del tipo de paciente, concentración del fármaco y factores virales asociados con fracaso virológico.
- 7.6. Concentraciones mínimas y efectividad de cabotegravir + rilpivirina en liberación prolongada en vida real: estudio multicéntrico observacional prospectivo de la Cohorte Suiza.
- 7.7. Predictores de viremia después del cambio a Cabotegravir/rilpivirina inyectable en personas con VIH.
- 7.8. Eficacia, seguridad y farmacocinética según el índice de masa corporal en los estudios fase 3/3b de Cabotegravir más rilpivirina de liberación prolongada.
- 7.9. Seguridad de Teropavimab y Zinlirvimab con Lenacapavir una vez cada 6 meses para el tratamiento del VIH: estudio de prueba de concepto randomizado, Fase 1B.
- 7.10. Avances en tratamiento de liberación prolongada para el tratamiento y prevención de la infección por VIH.

Capítulo 8. “El cuarto 90.”

8.1. Comparación de la Calidad de vida en personas que viven con infección por VIH en seguimiento mediante atención farmacéutica según metodología capacidad-motivación-oportunidad vs. Seguimiento convencional Proyecto MAS-VIH.

8.2 Impacto del entrenamiento físico y la dieta en la condición física, la calidad de vida y la respuesta inmune de las personas que viven con VIH/SIDA: un ensayo controlado aleatorizado.

8.3. Evaluación de un proyecto de intervención entre pares en el ámbito hospitalario para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de personas con diagnóstico reciente de infección por VIH.

8.4. Prevalencia, correlación e impacto en la calidad de vida del dolor intenso o persistente en mujeres que viven con VIH en Metro Vancouver, Canadá.

8.5. Reactividad de la calidad de vida relacionada con la salud al estrés percibido: el papel amortiguador de los recursos psicosociales en un estudio longitudinal de adultos con y sin VIH.

8.6. El efecto de la realización de pruebas diagnósticas y el tratamiento universales del VIH en la calidad de vida relacionada con la salud: un análisis de los datos del ensayo aleatorizado por grupos HPTN 071 (PopART).

8.7. Factores asociados con una peor calidad de vida en personas que viven con el VIH en el suroeste de Francia en 2018-2020 (cohorte ANRS CO3 AQUIVIH-NA: estudio QuAliv).

8.8. Condiciones sindémicas y calidad de vida en la cohorte PISCIS de personas que viven con VIH en Cataluña y Baleares: un estudio transversal.

8.9. Predictores de mala calidad de vida relacionada con la salud entre personas que viven con VIH de ≥ 60 años en la cohorte PISCIS: Hallazgos del proyecto Vive+.

8.10. Calidad de vida entre personas que viven con VIH de 50 años o más en Australia.

Capítulo 9. Enfermedades Hepáticas en pacientes con VIH.

9.1. Ensayo clínico aleatorizado de una dosis versus 2 dosis aceleradas para la revacunación del VHA en pacientes infectados por el VIH no respondedores o serorevertores a una primera pauta vacunal.

9.2. Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna HepB-CpG frente al VHB en pacientes infectados por el VIH no vacunados.

9.3. Comparación de la eficacia y seguridad de la vacuna HepB-CpG y HepB-alum frente al VHB en pacientes infectados por el VIH no respondedores a vacunación previa.

9.4. Comparación de eficacia y seguridad de diferentes regímenes de tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas infectadas por el VIH y el VHB.

9.5. Eventos hepáticos a largo plazo en pacientes infectados por el VHB en tratamiento antirretroviral con regímenes de Tenofovir.

9.6. Baja tasa de aclaramiento espontáneo de la infección reciente por el virus de la hepatitis C en hombres que tienen sexo con hombres que viven con el VIH.

9.7. Eficacia en vida real de Bulevirtide para el tratamiento de la infección por VHB/VHD en pacientes cirróticos: resultados del uso compasivo en Italia.

9.8. Hepatitis Delta en personas que viven con el VIH en Europa: resultados de la cohorte EuroSIDA.

9.9. Pago por adelantado como incentivo para el cribado de virus hepatotropos en hombres que tienen sexo con hombres: ensayo clínico aleatorizado de cluster.

9.10. Infección por *Rocaehevirus ratti* en personas que viven con el VIH.

Capítulo 10. Prevención de la Infección VIH (incluye vacunas, profilaxis pre-exposición y profilaxis post-exposición).

10.1. Barreras para el uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP) en el VIH: una revisión integradora.

10.2. Incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) en usuarios de PReP. Datos del sistema de información de programas de profilaxis pre-exposición (SIPREP) al VIH en España.

10.3. Profilaxis post-exposición para prevenir el VIH: nuevas drogas, nuevos enfoques y más preguntas.

10.4. Uso adecuado de la profilaxis post-exposición “de bolsillo” (PIP) para la prevención del VIH por parte de individuos con exposiciones de baja frecuencia.

10.5. PrEP para mujeres en Europa: una revisión sistemática de la literatura.

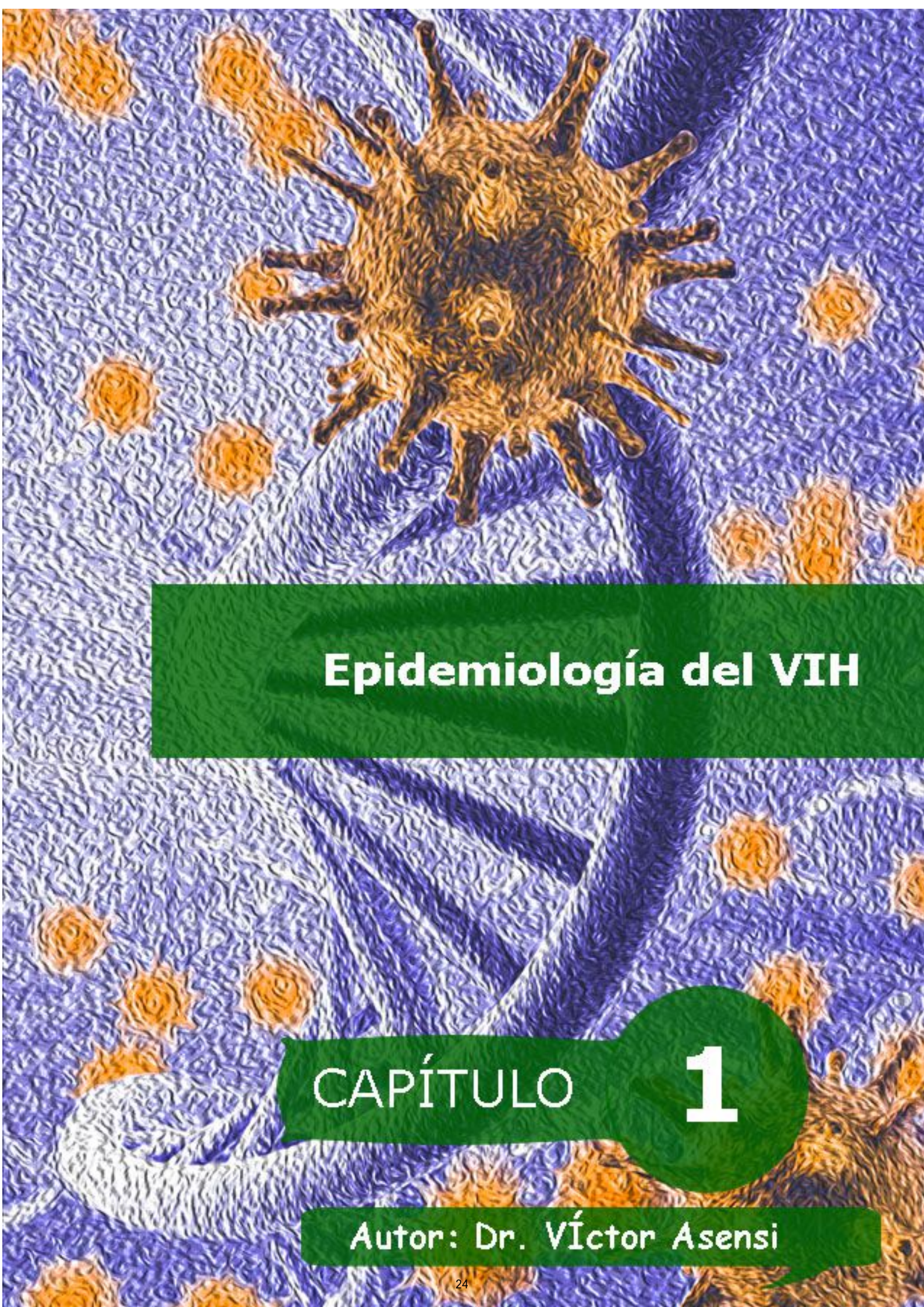
10.6. Vigilancia epidemiológica molecular Pos-PReP para identificar clústeres de transmisión del VIH-1 en expansión en España.

10.7. Vacunación terapéutica de macacos rhesus infantiles infectados con SHIV y suprimidos con ART.

10.8. DOXYPPE y resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*, *Neisseria comensal* y *S. aureus*.

10.9. DELIVER: Un estudio de seguridad de un anillo vaginal con dapivirina y PrEP oral para la prevención del VIH durante el embarazo.

10.10. Cabotegravir para la PReP del VIH en hombres negros y mujeres transgénero en Estados Unidos que tienen relaciones sexuales con hombres.

A detailed electron micrograph of HIV virus particles. The central particle is large and spherical with a textured, brownish surface and numerous long, thin, dark spikes radiating outwards. It is surrounded by several smaller, similar particles. The background is a dense, blue, fibrous network.

Epidemiología del VIH

CAPÍTULO

1

Autor: Dr. Víctor Asensi

Capítulo 1.

Epidemiología del VIH.

Dr. Víctor Asensi Álvarez

El avance en la lucha frente a la infección VIH ha sido enorme en todos los órdenes desde la instauración del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad (TARGA) en 1996. Este tratamiento, a semejanza del de la tuberculosis, combinaba por primera vez 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 inhibidor de proteasas (IP). Desde entonces y sin perder la eficacia antiviral se han eliminado progresivamente del TAR los antirretrovirales (ARV) más tóxicos, especialmente los timidínicos, y han irrumpido en clínica primero los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y después los inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI). A la vez se ha avanzado hacia un TAR de un solo comprimido (STR) lo que unido a la escasa toxicidad de los ARV ha favorecido la adherencia terapéutica redundando en una gran eficacia virológica. Así se obtiene supresión virológica próxima al 90% desde los pocos meses de la instauración del TAR incluso en los escenarios más desfavorables por cargas virales basales elevadas o desde un diagnóstico tardío de la infección VIH con grave inmunocompromiso o incluso con un diagnóstico de SIDA acompañante.

En los últimos años ha irrumpido con fuerza la biterapia desmontando la necesidad de administrar un TAR basado en 3 ARV para el control de la infección VIH. Finalmente han aparecido nuevas posologías que permiten la administración de ARV por vía IM y que mantienen niveles plasmáticos suficientes durante al menos 2 pero previsiblemente durante 6 meses. Y todo indica que esta administración parenteral como TAR de larga duración (LA-ART) podría ser una de las modalidades terapéuticas más empleadas en los próximos años

Todo lo anterior determina un alargamiento de la esperanza de vida del paciente que vive con VIH (PVVIH o PWH por sus siglas en inglés) y una mejora marcada de su calidad de vida. Hasta muy recientemente se consideraba “PVVIH de edad avanzada” aquéllos mayores de 50 años cuando ahora lo hacemos en mayores de 65. Por este alargamiento de la vida de las PVVIH gracias a los nuevos TAR he seleccionado el excelente artículo de Trickey *et al.* En él se analiza la esperanza de vida de los PVVIH de grandes cohortes europeas y americanas integradas por PVVIH que comenzaron TAR entre 1996-2019. Los autores demuestran que los PVVIH varones tienen 1,5 años de vida menos que los de su misma edad sin infección VIH mientras que las PVVIH mujeres tienen una esperanza de vida 3,8 años más corta que las mujeres de su misma edad no infectadas (Trickey A *et al. Lancet HIV* 2023; 10:e295-307).

Aunque la vida media de las PVVIH se ha alargado, sus comorbilidades aparecen hasta 10 años antes probablemente en relación con la duración y el tiempo de exposición a los ARV (Guaraldi G *et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6). Uno de los interrogantes es si estas comorbilidades de aparición precoz muestran diferencias entre hombre y mujeres. En un gran estudio de 3 cohortes americanas de PVVIH y sus correspondientes controles no infectados Collins *et al* demuestran que las 10 comorbilidades que los autores analizan (y que después desgranaremos) eran más frecuentes en las mujeres que en los hombres, especialmente en las PVVIH lo que implica la necesidad de mejorar su despistaje y prevención en estas mujeres (Collins LT *et al. JAMA Network Open* 2023; 6:e2327584). También y sobre el tema de las comorbilidades he incluido un artículo con datos de la cohorte española FUNCFAIL. Los autores demuestran que la fragilidad, los síndromes geriátricos y las comorbilidades

tienen un efecto negativo sobre la mortalidad y la calidad de vida de las PVVIH, especialmente la fragilidad (*Brañas F et al. BMC Geriatrics 2023; 23:4*).

Otra de las comorbilidades en las PVVIH a considerar son la esteatosis hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés). Con la introducción y generalización del uso en clínica de sofosbuvir desde 2013 se ha conseguido eliminar la coinfección por el virus de hepatitis C en PVVIH y esta infección está al borde de la erradicación en los países desarrollados en este colectivo de pacientes. Sin embargo, la NAFLD complica la evolución de las PVVIH facilitando en ellas la evolución a cirrosis hepática avanzada y cirrosis. El trabajo de Gawrieh *et al* que aportamos describe la presencia de esteatosis hepática en 50% de las PVVIH integrantes de 3 cohortes norteamericanas a los que estudiaron mediante ecografía y elastometría de transición. De ellos el 90% tenían NAFLD, y en este último grupo se observaba que 20% presentaban fibrosis hepática significativa y 6% fibrosis hepática muy avanzada (*Gawrieh S et al. Hepatology 2023; 78:578-591*). La NAFLD no sólo conlleva problemas hepáticos sino también se asocia con un elevado número de eventos cardiovasculares mayores (incluyendo infarto agudo de miocardio y fallo cardíaco de inicio reciente) y enfermedades cerebrovasculares y ésta es la razón de aportar aquí el trabajo de Krishnan *et al* (*Krishnan A et al. AIDS 2023; 37:1209-1216*). Incluso estos mismos autores han observado una asociación entre la presencia de NAFLD en las PVVIH con una peor evolución de la infección por COVID-19, generando más hospitalizaciones y el desarrollo de fracaso renal agudo en el seno de la infección por este coronavirus (*Frishnan A et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on clinical outcomes in patients with COVID-19 among persons living with HIV: A multicenter research network study. J Infect Public Health 2023; 16:673-679*).

Los problemas respiratorios del sueño (SDB) y la hipertensión arterial (HTA) son frecuentes en las PVVIH favorecidos al menos en parte por la obesidad. Una hipótesis interesante sería que la infección HIV tuviese un efecto sumativo con los SDB aumentando el desarrollo de HTA en estos pacientes. Esta hipótesis ha sido testada con resultado negativo por Punjabi *et al* usando datos de la cohorte MACS-WIHS combinada norteamericana (*Punjabi NM et al. AIDS 2023; 94; 349-354*).

Un colectivo al que se le ha prestado menos atención hasta ahora entre las PVVIH son aquéllas que han adquirido la infección por transmisión vertical. Aporto al capítulo un trabajo de Pennati *et al* que recoge la evolución de 126 PVVIH de transmisión vertical procedentes de varias cohortes italianas donde se observa que solo una pequeña proporción de ellos (23,7%) alcanzan la adultez en una situación viro-inmunológica óptima (OS en sus siglas en inglés). También observan que la presencia de SIDA reduce significativamente la probabilidad de alcanzar la OS. Además encuentran que aquellos que no consiguieron una OS a los 18 años tienen un riesgo más elevado de discontinuar el TAR (*Pennati F et al. Immun, Inflamm Dis 2023; 11:e778*). Estas mujeres con VIH de transmisión vertical crecen y experimentan embarazos. Menciono sólo de pasada, pero no puedo incluir un trabajo sobre la evolución de 63 embarazos de 33 PVVIH mujeres que adquirieron la infección por transmisión vertical procedentes de distintos hospitales de la Comunidad de Madrid. Sólo se registró transmisión vertical al recién nacido en un caso de muy mala adherencia al TAR pero 5 casos presentaron un nuevo evento definitorio de SIDA y se registraron 2 muertes durante el seguimiento del post-parto

(Nogueira López J et al. *Pregnancy outcomes among perinatally HIV-infected women in Spain* J Acquir Immune Defic Syndr 2022; 91:373-380)

En la misma línea que la difícil evolución a una OS de la PVVIH de transmisión vertical incluimos un artículo que recoge la experiencia con 4.000 PVVIH de diversas cohortes griegas. Los autores observan que aquéllos que comienzan el TAR con < 200 células CD4⁺/μl tienen un riesgo más elevado de progresión a un evento SIDA, a un evento no SIDA o a muerte por cualquier causa aunque alcancen las 500 células CD4⁺ /μl (Pantanzis N et al. *PLoS One* 2023; 18:e0283648).

Desde hace algunos años sabemos que las PVVIH que tienen cargas virales indetectables no transmiten la infección. Por éso es muy importante la adherencia perfecta al TAR para evitar la aparición de viremias incluso las de bajo grado. Por este motivo incluyo en esta revisión el trabajo de Liu et al donde se analizan las causas de viremia VIH persistente en un estudio retrospectivo multicéntrico de 10 hospitales norteamericanos después de un seguimiento de 2 años. Los autores observan que ser Afroamericano, ser fumador, recibir INSTI y estar en TAR durante un período de 5-9 años se asocian con rebotes de la viremia VIH. Y es en estos pacientes en los que se debe hacer un seguimiento clínico más estrecho para conseguir mejorar su adherencia (Liu et al. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad257).

Este trabajo se complementa muy bien con la excelente revisión sistemática de Broyles et al donde se demuestra un riesgo casi de cero de transmisión sexual del VIH entre parejas serodiscordantes cuando la pareja seropositiva tiene < 1000 copias/ml (Broyles et al. *Lancet* 2023; 402: 464-471)

Por falta de espacio menciono sólo de pasada, pero no puedo incluir un trabajo que analiza los posibles cambios en la resistencia a los ARV facilitado por la emigración forzada de PVVIH desde varios países del Este de Europa facilitado por la guerra de Ucrania, ya en su tercer año (Zaleski A et al. *Changes in primary HIV-drug resistance due to war migration from Eastern Europe.* J Immigr Minor Health. 2024; 26:15-22). Los autores observan que no existe un riesgo aumentado de transmisión de cepas VIH multirresistentes desde estos refugiados con excepción de la variante VIH subtipo A que es la mayoritaria en esta población y que conlleva un posible fracaso con la terapia LA-ART (Orkin et al. *Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure.* Clin Infect Dis 2023;77: 1423)-

1.1. Esperanza de vida a partir de 2015 de adultos con VIH en tratamiento antirretroviral de larga duración en Europa y Norteamérica: un análisis colaborativo de estudios de cohortes.

Referencia bibliográfica original completa: Lancet HIV 2023 May;10 (5): e295-e307.doi: 10.1016/S2352-3018(23)00028-0.Epub 2023 Mar 20. PMID:36958365 PMCID:PMC10288029DOI

Título en inglés y autores: Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies

Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, Gill MJ, Grabar S, Guest JL, Jarrin I, Lampe FC, Obel N, Reyes JM, Stephan C, Sterling TR, Teira R, Touloumi G, Wasmuth JC, Wit F, Wittkop L, Zangerle R, Silverberg MJ, Justice A, Sterne JAC.

Palabras clave: VIH; esperanza de vida; edad; sexo; tratamiento antirretroviral; células CD4⁺; cohortes.

Resumen

Antecedentes. La esperanza de vida de las personas con VIH en tratamiento antirretroviral (TAR) se ha incrementado sustancialmente en los últimos 25 años. La mayoría de estudios previos sobre esperanza de vida se basaban en datos de los primeros años tras el comienzo del TAR, cuando la mortalidad era más alta. Sin embargo muchas personas han sido tratadas con TAR con éxito durante muchos años, y son necesarios datos pronósticos actualizados de estas personas. El objetivo del estudio es la estimación de la esperanza de vida en adultos con HIV en TAR durante al menos 1 año en Europa y Norteamérica desde 2015 en adelante.

Métodos. Se emplearon datos de personas con VIH en TAR pertenecientes a las cohortes colaborativas *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* y *UK Collaborative HIV Cohort Study*. Se incluyeron en el análisis participantes que iniciaron el TAR entre 1996 y 2014 y que habían estado en TAR durante al menos un año a partir de 2015, o comenzaron el TAR entre 2015 y 2019 y sobrevivieron al menos durante 1 año; todos los participantes tenían al menos 16 años al inicio del TAR. Se emplearon modelos de Poisson para estimar las asociaciones entre mortalidad y características demográficas y clínicas, incluyendo recuento de células CD4⁺ al comienzo del seguimiento. También se estimaron los años restantes de vida para personas con VIH que estaban tomando TAR, y se estratificaron estas estimaciones por variables asociadas con mortalidad. Se compararon estas estimaciones con estimaciones por años restantes de vida en una población general correspondiente no infectada por el VIH procedente de muchos países.

Resultados. Se registraron 5.780 muertes desde 2015 entre las 206.891 personas con VIH incluidas en el estudio. Se estimó que a los 40 años a las mujeres con VIH les quedaban 35,8 años de vida (IC 95% 35,2-36,4) si comenzaban el TAR antes de 2015, y 39,0 años (38,5-39,5) si comenzaban el TAR después de 2015. Para los hombres, las

estimaciones correspondientes fueron 34,5 (33,8-35,2) y 37,0 (36,5-37,6) años. Las mujeres con recuento de < 49 células $CD4^+$ / μ l al comienzo del seguimiento tenían a los 40 años 19,4 años (18,2-20,5) de vida restantes si comenzaban el TAR antes de 2015 y 24,9 años (23,9-25,9) si comenzaban el TAR después de 2015. Las estimaciones correspondientes de la población no infectada emparejada fueron de 18,2 años (17,1-19,4) y 23,7 años (22,7-24,8). A las mujeres con un recuento de $CD4^+ \geq 500$ células/ μ L al comienzo del seguimiento les quedaban a la edad 40 años unos 40,2 años de vida estimados (39,7-40,6) si comenzaban el TAR antes de 2015 y 42 años (41,7-42,3) si comenzaban el TAR después de 2015. Las estimaciones correspondientes para hombres no infectados por el VIH fueron 38,0 años (37,5-38,5) y 39,2 años (38,7-39,7) para mujeres no infectadas por el VIH.

Conclusiones. La esperanza de vida para personas con VIH en TAR y con un recuento de $CD4^+$ elevado, que sobrevivieron hasta 2015 o que comenzaron el TAR tras 2015 fue únicamente unos años más baja que la población general, independientemente de cuando comenzaron el TAR. Sin embargo las estimaciones de la esperanza de vida fueron sustancialmente más bajas para personas con un recuento de células $CD4^+$ bajo al inicio del tratamiento. Estos resultados refuerzan la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento del HIV continuado en el tiempo.

Comentario

Muchas veces nuestros pacientes recién diagnosticados de infección VIH nos preguntan cuál es su esperanza de vida y procuramos tranquilizarlas diciéndoles que es la de una persona de su misma edad, y sexo con idénticas comorbilidades. Este gran trabajo es uno de los análisis más detallados de esperanza de vida en personas con VIH tratados en la era del TAR moderno. El estudio toma datos de diferentes cohortes europeas y norteamericanas incluyendo las cohortes españolas CoRIS y VACH y contesta exactamente estas preguntas tan frecuentes. Los autores demuestran la importancia del nivel de células $CD4^+$ y del año de comienzo del TAR en el acortamiento del pronóstico vital de las PVVIH. La esperanza de vida de las PVVIH mujeres que comenzaron el TAR antes de 2015 con un recuento de $CD4^+ \geq 500/\mu$ l era 5,6 años más corta y las que comenzaron el TAR después de 2015 era 3,8 años más corta que la población general de su misma edad y comorbilidades. En los hombres con VIH con un recuento de $CD4^+ \geq 500/\mu$ l al inicio del TAR la esperanza de vida era de 2,7 años más corta que la población general si comenzaban el TAR antes de 2015 y 1,5 años más corta si comenzaban el TAR después de 2015. Para las PVVIH que mantenían $CD4^+$ bajos un año después de iniciar el TAR su esperanza de vida era 30 años más corta que sus comparadores de la población general. La esperanza de vida también era más corta en los que adquirieron la infección VIH a través de intercambio de agujas y jeringuillas y en aquéllos con un diagnóstico de SIDA al comienzo del TAR. Todo ello refuerza la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de la infección VIH antes de que el inmunocompromiso que genera sea tan grave que acorte la esperanza de vida de los pacientes por predisponerles a padecer más infecciones oportunistas o tumores relacionados o no con el VIH y a pesar de recibir un TAR eficaz. Desde 2015 la edad y el nivel de $CD4^+$ al inicio del TAR fueron las variables más fuertemente asociadas con la mortalidad en el estudio.

Un comentario aparte merece el año de inicio del TAR. Se considera que a partir de 2015 se generalizó el uso de los INSTI especialmente los de segunda generación (dolutegravir, bictegravir) y se dejaron de usar los ITIAN timidínicos (zidovudina, estavudina, didanosina) que producían muchos efectos secundarios y limitaban de esta forma la adherencia al TAR comprometiendo la recuperación inmune y la esperanza de vida de los pacientes.

Podemos contestar sin miedo a equivocarnos a la vista de estos resultados a un paciente recién diagnosticado de infección VIH y con $CD4^+ > 500/\mu l$ basales que su esperanza de vida diferirá muy poco de la de un control de la población general emparejado en edad, sexo y comorbilidades.

1.2. Peso de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento entre las mujeres y hombres con o en riesgo de adquirir VIH en los EE.UU, 2008-2019.

Referencia bibliográfica original completa: JAMA Netw Open 2023 Aug 1;6(8): e2327584. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.27584. PMID: 37548977 PMCID: PMC10407688

Título en inglés y autores: Aging-Related Comorbidity Burden Among Women and Men With or At-Risk for HIV in the US, 2008-2019

Collins LF, Palella FJ Jr, Mehta CC, Holloway J, Stosor V, Lake JE, Brown TT, Topper EF, Naggie S, Anastos K, Taylor TN, Kassaye S, French AL, Adimora AA, Fischl MA, Kempf MC, Koletar SL, Tien PC, Ofotokun I, Sheth AN.

Palabras clave: VIH; comorbilidades; edad; sexo; género; mortalidad: calidad de vida.

Resumen

Importancia. A pesar de que las comorbilidades asociadas con el envejecimiento representan una amenaza creciente para la calidad de vida y la mortalidad de las PVVIH, aún no se dispone de guías clínicas para su despistaje y prevención. Es fundamental conocer la distribución y gravedad de las comorbilidades por género para la elaboración de las guías para promover un envejecimiento saludable en adultos con VIH.

Objetivo. Analizar la asociación del VIH con el peso de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento en adultos de EE.UU en la era de tratamientos modernos para el VIH.

Diseño, escenario, y participantes. Este análisis transversal incluyó datos de la cohorte multicéntrica norteamericana de estudios de mujeres (*Women's Interagency HIV Study*) y de hombres (*Multicenter AIDS Cohort Study*) con VIH y de controles seronegativos socio-demográficamente comparables. Se siguió prospectivamente a los participantes, a los hombres desde 2008 y a las mujeres desde 2009 (cuando más del 80% de los participantes referían uso del TAR) hasta la última observación lo más cercana a marzo de 2019, hasta donde fueron estudiados. Los datos se analizaron desde julio de 2020 a abril de 2021.

Exposiciones. VIH, edad, sexo.

Principal objetivo y mediciones. El objetivo principal fue el peso de las comorbilidades por participante (con un número total de hasta 10 analizadas); los objetivos secundarios incluyeron la prevalencia de comorbilidades individuales. La asociación entre estado serológico con respecto al VIH, edad, y sexo se analizaron mediante regresión lineal.

Resultados. Se incluyeron un total de 5.929 individuos (mediana [IQR] de edad, 54 [46-61] años; 3.238 mujeres [55%]; 2.787 Afroamericanas [47%], 1.153 Latinas o de otros grupos étnicos [19%], 1.989 de raza blanca [34%]). Globalmente, la media no ajustada de carga de comorbilidades fue más alta en las mujeres que en los hombres (3,4 [2,1]

frente a 3,2 [1,8]; $P=0,02$). La prevalencia de comorbilidades difería por género para la hipertensión (2.188 de 3.238 mujeres [68%] frente a 2.026 de 2.691 hombres [75%]), enfermedad psiquiátrica (1.771 mujeres [55%] frente a 1.565 hombres [58%]), dislipemia (1.312 mujeres [41%] frente a 1.728 hombres [64%]), hepatopatías (1.093 mujeres [34%] frente a 1.032 hombres [38%]), enfermedad ósea (1.364 mujeres [42%] frente a 512 hombres [19%]), neumopatías (1.245 mujeres [38%] frente a 259 hombres [10%]), diabetes (763 mujeres [24%] frente a 470 hombres [17%]), patología cardiovascular (493 mujeres [15%] frente a 407 hombres [15%]), nefropatías (444 mujeres [14%] frente a 404 hombres [15%]), y cáncer (219 mujeres [7%] frente a 321 hombres [12%]). En un modelo no ajustado, la diferencia media estimada en el peso de las comorbilidades entre mujeres y hombres fue significativamente mayor en cada estrato de edad analizado en las PVVIH: edad < 40 años, 0,33 (IC 95%, 0,03-0,63); edad entre 40 y 49 años, 0,37 (IC 95%, 0,12-0,61); edad entre 50 y 59 años, 0,38 (IC 95%, 0,20-0,56); edad entre 60 y 69 años, 0,66 (IC 95%, 0,42-0,90); edad de 70 años y superior, 0,62 (IC 95%, 0,07-1,17). Sin embargo, la diferencia entre los sexos varió por estrato de edad entre las personas sin VIH: edad < 40 años, 0,52 (IC 95%, 0,13 a 0,92); edad entre 40 y 49 años, -0,07 (IC 95%, -0,45 a 0,31); edad entre 50 y 59 años, 0,88 (IC 95%, 0,62 a 1,14); edad entre 60 y 69 años, 1,39 (IC 95%, 1,06 a 1,72); edad de 70 años y superior, 0,33 (IC 95%, -0,53 a 1,19) (P por interacción = 0,001). Los hallazgos estaban ligeramente atenuados, pero retenían significación estadística en el modelo covariante ajustado.

Conclusiones and relevancia. En este estudio, la carga global de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento fue más elevada en mujeres que en hombres, particularmente en las PVVIH, y la distribución de la prevalencia de las comorbilidades difirió entre hombres y mujeres. Son necesarios despistajes de comorbilidades y estrategias de prevención de las mismas adecuadas al estado serológico frente al VIH y al sexo o género de las PVVIH.

Comentario

Este interesante trabajo en el que se analizan 5.929 personas tras un periodo de seguimiento de 17 años demuestra que 10 comorbilidades frecuentes (HTA, dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular, nefropatía, hepatopatía, neumopatía, enfermedad ósea, enfermedad psiquiátrica y cáncer no relacionado con SIDA) eran más frecuentes en mujeres que en hombres en general y en especial entre las PVVIH. La infección VIH se asoció con diferencias de sexo y género en el desarrollo de las comorbilidades relacionadas con el envejecimiento lo que tiene importancia en el desarrollo o redefinición del despistaje de estas comorbilidades y en desarrollar estrategias de prevención para promover un envejecimiento saludable en las PVVIH.

Varias son las razones que proporcionan los autores para explicar las diferencias a favor de las mujeres con infección VIH en el desarrollo más precoz de estas comorbilidades asociadas con el envejecimiento. Una de ellas es el número elevado de PVVIH Afroamericanas incluidas en la cohorte WIHS, muchas de ellos en situaciones de pobreza en comparación con los hombres homo o bisexuales de la cohorte MACS con nivel socioeconómico más alto. Además, las PVVIH mujeres Afroamericanas tenían hábitos extendidos entre ellas como el tabaquismo lo que explicaría que 38% de ellas

tenían neumopatía frente a 10% de los hombres en el análisis. Sin embargo, razones socioeconómicas o raciales no son la única explicación porque las PVVIH mujeres de extracción Latina o de otros grupos étnicos, aunque tenían menos comorbilidades que las Afroamericanas, seguían teniendo más comorbilidades que los hombres con independencia de grupos raciales y étnicos.

Otra razón para explicar la mayor frecuencia de comorbilidades asociadas con el envejecimiento en las mujeres sería que éstas podrían tener niveles más altos de inflamación y activación inmune que los hombres aún tras conseguir supresión viral y esto precipitaría el desarrollo de las comorbilidades. Otras posibles diferencias podrían tener que ver con la permeabilidad intestinal que conduce a la translocación microbiana, con el efecto de las hormonas sexuales durante la transición a la menopausia, y con desarrollo de microangiopatía, una condición con impacto orgánico multisistémico que afecta desproporcionadamente más a las mujeres. Razones adicionales podrían ser la replicación viral continuada en los reservorios a pesar del TAR o en forma de viremia de bajo grado (*blips*) por adherencia incompleta al TAR lo que puede asociarse con inflamación y riesgo de desarrollar comorbilidades. En las mujeres con VIH de la cohorte WIHS la viremia VIH acumuladas tras el inicio del TAR aumentó el riesgo de desarrollar comorbilidades en una forma dosis-dependiente (*Morton ZP et al. Cumulative HIV-viremia is associated increased risk of multimorbidity among US women living with HIV, 1997-2019. Open Forum Infectious Diseases 2023; 10:Ofac702*). Estos datos sugieren que se necesitan de forma urgente intervenciones dedicadas a mejorar la salud mental, y los factores socioeconómicos y estructurales para ayudar a mejorar la adherencia al TAR a las mujeres en mayor riesgo de viremia VIH-1 y disminuir de esta manera la aparición de comorbilidades (*Kassaye SG et al. Viremia trajectories of HIV in HIV-positive women in the United States, 1994-2007. JAMA NetwOpen 2019; 2:e193822*).

Debemos ser conscientes que las comorbilidades asociadas con el envejecimiento aparecen primero en las PVVIH especialmente en las mujeres y estar vigilantes para su diagnóstico precoz y para su prevención a corto-medio plazo.

1.3. Efectos de la fragilidad, de los síndromes geriátricos, y de las comorbilidades en la mortalidad y en la calidad de vida de las personas de edad con VIH.

Referencia bibliográfica original completa: BMC Geriatr 2023 Jan 3; 23(1):4. doi: 10.1186/s12877-022-03719-8. PMID: 36597036 PMCID: PMC9809005

Título en inglés y autores: Effects of frailty, geriatric syndromes, and comorbidity on mortality and quality of life in older adults with HIV

Brañas F, Torralba M, Antela A, Vergas J, Ramírez M, Ryan P, Dronda F, Galindo MJ, Machuca I, Bustinduy MJ, Cabello A, Montes ML, Sánchez-Conde M; FUNCFRAIL study group.

Palabras clave: Fragilidad; Síndromes Geriátricos; VIH; Mortalidad; Calidad de vida.

Resumen

Objetivos. Comprender los efectos de la fragilidad, de los síndromes geriátricos, y de las comorbilidades en la calidad de vida en las personas mayores con VIH (OAWH en sus siglas en inglés).

Métodos. Estudio transversal realizado en la cohorte multicéntrica española FUNCFRAIL. El escenario eran las consultas externas de VIH. Se incluyeron OAWH, de 50 años o mayores. Se recogieron datos sociodemográficos, relativos a la infección VIH, de comorbilidades, de fragilidad, de síndromes geriátricos (depresión, deterioro cognitivo, caídas y malnutrición), calidad de vida (QOL) y riesgo estimado de mortalidad por cualquier causa calculado mediante el índice VACS. Se evaluó la asociación de fragilidad con síndromes geriátricos y comorbilidades mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados. Se incluyeron 796 pacientes en el estudio. De ellos 24.7% eran mujeres, con una edad media de 58,2 (6,3) años. De ellos 14.7% tenían ≥ 65 años. Un total de 517 (65%) pacientes tenían ≥ 3 comorbilidades, ≥ 1 síndrome geriátrico y/o fragilidad. Se observaron diferencias significativas en el riesgo estimado de mortalidad [(fragilidad 10,8%) frente a (≥ 3 comorbilidades 8,2%) frente a (≥ 1 síndrome geriátrico 8,2%) frente a (ninguno 6,2%); $p = 0,01$] y en la prevalencia de una QOL aceptable o mala [(fragilidad 71,7%) frente a (≥ 3 comorbilidades 52%) frente a (≥ 1 síndrome geriátrico 58,4%) frente a (ninguno 51%); $p = 0,01$]. El deterioro cognitivo se asoció de forma significativa con la mortalidad (8,7% frente a 6,2%; $p = 0,02$) y la depresión con una mala QOL [76,5% frente a 50%; $p = 0,01$].

Conclusiones. La fragilidad, los síndromes geriátricos, y las comorbilidades tuvieron un efecto negativo sobre la mortalidad y el QOL, pero la fragilidad tuvo el efecto más negativo de los tres factores. Estos resultados deberían ser un toque de atención para estandarizar el despistaje de fragilidad y síndromes geriátricos en los OAWH en la práctica clínica.

Comentario

Para poder entender los resultados de este trabajo es mejor profundizar en algunas definiciones y escalas de medida necesarias para encuadrar a las personas de edad en las mismas

Algunas definiciones y escalas de medida

Fragilidad

Se entiende por fragilidad la pérdida no intencional de peso ($\geq 4,5\text{kg}$ o $\geq 5\%$ del peso corporal durante el año previo), debilidad (medida por la prueba de fuerza de agarre de mano [*grip strength*] ajustado por sexo e IMC), pobre resistencia y baja energía (cansancio autoreferido identificado por dos preguntas de la escala del *Center for Epidemiologic Studies Depression*), lentitud (basada en el tiempo empleado para caminar 4,6 m, ajustado por género y estatura) y bajo nivel de actividad física (< 383 Kcal/semana en hombres y < 270 kcal /semana en mujeres usando el *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire*). Los pacientes fueron considerados como frágiles si cumplían al menos 3 de los 5 criterios, prefrágiles si cumplían 1 o 2 criterios, y robustos si no cumplían ningún criterio.

Comorbilidades

Las comorbilidades se basaron en diagnósticos médicos auto-referidos por los pacientes en relación con cualquiera de estas condiciones crónicas: HTA, diabetes tipo 2, dislipemia, enfermedad coronaria, ACV, EPOC, enfermedad renal crónica, historia de cáncer (> 5 años desde el diagnóstico; sin enfermedad tumoral activa), alteraciones psiquiátricas y enfermedad osteo-articular.

Síndromes geriátricos

Los síndromes geriátricos recogidos fueron caídas, alteraciones cognitivas, depresión y riesgo de malnutrición. Las caídas se evaluaron mediante auto contestación a la pregunta “*Se ha caído Vd en el ultimo año?*”. El deterioro cognitivo se evaluó mediante la prueba *Montreal Cognitive Assessment (MOCA)*. Se empleó un corte de < 20 puntos para diferenciar las PVVIH sin alteración cognitiva de aquéllos con alteración cognitiva y/o demencia, incluyendo deterioro cognitivo leve (MCI en sus siglas en inglés) y otras causas multifactoriales de alteración cognitiva. La depresión se analizó mediante el *Short-Forma Geriatric Depression Scale* y el corte para síntomas depresivos se estimó en > 6 puntos. El riesgo de malnutrición se evaluó según el *Mini-Nutritional Assessment Short Form*, considerando una puntuación < 11 un signo de riesgo de malnutrición.

La calidad de vida (QOL) se evaluó mediante auto-contestación: los pacientes evaluaron su QOL en una de las siguientes categorías: muy buena, buena, aceptable o mala

Para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas se usó el *Veterans Aging Cohort Study (VACS) Index*, que incluye los siguientes datos: edad cronológica, conteo de linfocitos CD4⁺ (células/mm³), carga viral VIH expresada en copias de RNA/ml, hemoglobina (g/dl), filtrado glomerular estimado (ml/min), índice de Fibrosis-4 (FIB-4)

para fibrosis hepática (edad, aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT] y recuento de plaquetas) y coinfección por el VHC. Se empleó el VACS Index para predecir mortalidad porque se le considera la medición “*gold standard*” para predecirla en los OAWH

Se trata de un estudio transversal realizado en 796 PVVIH de > 50 años (AOWH en sus siglas en inglés) y en seguimiento por su infección VIH, pertenecientes a la cohorte española FUNCFAIL que integra 11 hospitales españoles. El estudio y sus resultados muestran el efecto de la fragilidad, de las comorbilidades y de los síndromes geriátricos en la mortalidad y en la QOL de los OAWH. Los autores observan que estas 3 variables consideradas por separado contribuyen a una mayor mortalidad a los 5 años. Pero de ellas es la fragilidad la que se asoció más significativamente con la mortalidad. Uno de cada 4 OAWH tenía fragilidad o algún síndrome geriátrico, pero sin comorbilidades significativas y 49% del total tenían al menos un síndrome geriátrico. Esta observación es de interés porque las comorbilidades son analizadas de rutina en las Consultas Externas de seguimiento de los pacientes VIH, pero ni la fragilidad ni los síndromes geriátricos lo son. Tampoco su búsqueda, tratamiento ni prevención aparecen en las guías de manejo de estos OAWH. También reseñan los autores que las mujeres de edad avanzada con VIH sufren una mayor carga de comorbilidades y síndromes geriátricos que los hombres (como hemos visto en el trabajo previo de *Collins et al* comentado antes) con especial mención a la artrosis y a las caídas, dos condiciones que son factores de riesgo de incapacidad.

Los autores hacen énfasis en que los resultados de este estudio deberían ser una llamada de atención para estandarizar el despistaje de la fragilidad y los síndromes geriátricos en las OAWH en la práctica clínica.

1.4. Peso de la esteatosis y fibrosis hepáticas en las personas con VIH: Un estudio transversal multicéntrico en EE.UU.

Referencia bibliográfica original completa: Hepatology 2023 Aug 1;78(2):578-591. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000313. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36805976 PMCID: PMC10496090 (available on 2024-08-01)

Título en inglés y autores: Burden of fatty liver and hepatic fibrosis in persons with HIV: A diverse cross-sectional US multicenter study

Gawrieh S, JE, Debroy P, Sjoquist JA, Robison M, Tann M, Akisik F, Bhamidipalli SS, Saha CK, Zachary K, Robbins GK, Gupta SK, Chung RT, Chalasani N, Corey KE

Palabras clave: VIH; esteatosis hepática; esteatohepatitis no alcohólica; elastometría de transición; ecografía hepática.

Resumen

Antecedentes y objetivos. La prevalencia actual de esteatosis hepática (FLD en sus siglas en inglés) asociada al alcohol (AFLD en sus siglas en inglés) y no alcohólica (NAFLD en sus siglas en inglés) presente en personas con infección VIH (PWH) norteamericanas no está bien definida. Se evaluó el peso de la FLD y la fibrosis hepática de forma prospectiva en una cohorte de PWH de extracción diversa.

Enfoque y Resultados. Los participantes que consintieron en participar en el estudio eran seguidos en consultas externas de VIH de 3 centros en EE.UU. A todos ellos se les realizó un fenotipado detallado que incluía: ecografía hepática y elastometría de transición para parámetros de atenuación controlados y medidas de la rigidez hepática. Se determinó la prevalencia de AFLD, NAFLD, y fibrosis hepática clínicamente significativa y avanzada. Se emplearon modelos de regresión logística uni y multivariantes para evaluar los factores asociados con el riesgo de presentar NAFLD. De los 342 participantes, 95,6% estaban en TAR, 93,9% tenían una supresión virológica adecuada, 48,7% (IC 95% 43%-54%) tenían esteatosis hepática por ecografía, y 50,6% (IC 95% 45%-56%) tenían esteatosis por presentar un parámetro de atenuación controlada de ≥ 263 dB/m. La NAFLD suponía 90% del total de FLD. En el análisis multivariante, una edad avanzada, un índice de masa corporal más alto, tener diabetes, y una ALT más elevada, pero no el TAR ni el nivel de células CD4⁺, se asociaron de forma independiente con un riesgo más elevado de presentar NAFLD. En todas las PLWH con hígado graso, 13,9% (IC 95% 9%-20%) tenían una rigidez hepática entre 8-12 kPa y 6,4% (IC 95% 3%-11%) de ≥ 12 kPa con una frecuencia similar de estas medidas de corte en la NAFLD.

Conclusiones. Casi la mitad de los PWH viralmente suprimidos tenían FLD, en 90% de ellos debida a NAFLD. Una quinta parte de las PWH con FLD tenían fibrosis clínicamente significativa y en 6% fibrosis avanzada. Estos datos apoyan la necesidad de un despistaje sistemático de NAFLD en las PWH con alto riesgo de desarrollarlo.

Comentario

Este estudio transversal de 342 PWH en 3 centros hospitalarios norteamericanos de Boston, Houston e Indianápolis confirma la elevada prevalencia de la esteatosis hepática en la mitad de las PWH estudiados mediante ecografía, mayoritariamente debida a la NAFLD. Pero es que además en este subgrupo de pacientes 20% tenían fibrosis hepática avanzada (F3) medida por elastometría de transición e incluso 6% tenían fibrosis hepática muy importante (F4) que se asimila a cirrosis hepática. La obesidad y la diabetes se asociaron con esteatosis hepática como era de esperar, pero no el nivel inmunológico de la infección VIH ni el tipo de TAR de la misma, incluso desglosado en los diferentes ARV, incluyendo los timidínicos, tradicionalmente asociados con desarrollo de mayor esteatosis hepática (zidovudina, estavudina, didanosina). Existía además un 14,9% de PWH, que suponía un tercio de todos los casos de NAFLD del estudio, con pequeña circunferencia de cintura baja, es decir, sin ser obesos, lo que confirma que la esteatosis hepática no necesariamente se asocia a la obesidad. El estudio mostró una variación geográfica en relación con la diferente composición étnica de las 3 cohortes integrantes, con la cohorte de Houston (Texas), que incluía un número mayor de participantes Latinos, con una mayor prevalencia de NAFLD.

Los datos mostrados en este estudio son una llamada de atención para el despistaje de NAFLD en las PWH en alto riesgo de desarrollarlo para evitar su progresión a enfermedad hepática avanzada.

1.5. Riesgo de efectos adversos cardiovasculares entre personas con viven con VIH y esteatosis hepática no alcohólica.

Referencia bibliográfica original completa: AIDS .2023 Jul 1;37(8):1209-1216. doi: 10.1097/QAD.0000000000003537. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36928107

Título en inglés y autores: Risk of adverse cardiovascular outcomes among people with HIV and nonalcoholic fatty liver disease.

Krishnan A, Sims OT, Surapaneni PK, Woreta TA, Alqahtani SA.

Palabras clave: VIH; esteatohepatitis no alcohólica; infarto de miocardio; fallo cardiaco; enfermedad cerebrovascular

Resumen

Objetivo. Examinar y comparar el riesgo de presentar un evento cardiovascular adverso mayor (MACE en sus siglas en inglés) entre personas con VIH (PWH) con y sin esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD).

Diseño. basado en la población, multicéntrico, estudio retrospectivo de cohortes.

Métodos. Se extrajeron datos de PWH de la base de datos TriNetX entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2020. Los objetivos primarios se definieron como la primera incidencia de infarto de miocardio (MI en sus siglas en inglés), MACE, fallo cardiaco de nueva aparición (HF en sus siglas en inglés), y un conjunto de enfermedades cerebrovasculares. Se emplearon modelos de Cox para obtener cociente de riesgos o hazard ratios (HRs) e intervalos de confianza al 95% (ICs).

Resultados. Un total de 151.868 personas fueron identificadas como VIH positivas en la base de datos TriNetX. Tras las exclusiones por no cumplir los criterios de entrada, 4.969 pacientes fueron identificados por tener NAFLD. De ellos, 4.463 (90%) fueron emparejados de forma individual a un control sin NAFLD. Los pacientes con NAFLD eran más viejos (42,9 frente a 40,8 años). En la cohorte NAFLD la mayoría de los participantes eran varones y tenían con más frecuencia historia de tabaquismo (12,3% frente a 9,8%) que los que no tenían NAFLD. El seguimiento medio fue de $4,8 \pm 1,1$ años para el grupo con NAFLD y $5,3 \pm 1,2$ años para el grupo sin NAFLD. El riesgo de padecer todos los objetivos eran significativamente más alto desde el punto de vista estadístico en los pacientes NAFLD comparados con aquellos sin NAFLD: MI (HR, 1,49; IC 95%, 1,11-2,01) MACE (HR, 1,49; IC 95%, 1,25-1,79), HF (HR, 1,73; IC 95% 1,37-2,19) y, enfermedades cerebrovasculares (HR, 1,25; IC 95%, 1,05-1,48) y el análisis de sensibilidad mostró una magnitud similar al generado en el análisis primaria

Conclusiones. Los pacientes con NAFLD tienen un riesgo elevado de presentar eventos adversos cardiovasculares (CVEs en sus siglas en inglés). Los resultados aquí mostrados indican la necesidad de dirigir los esfuerzos para alertar de los factores de riesgo asociados con efectos adversos CVEs en personas con NAFLD.

Comentario

La NAFLD no solamente condiciona una potencial evolución a enfermedad hepática avanzada. Este estudio retrospectivo de Krishan *et al* empleando datos de la cohorte multicéntrica norteamericana TRiNetX demuestra que los PWH con NAFLD tienen un riesgo significativamente más alto de presentar CVEs adversos y que la magnitud de la asociación con una incidencia de HF de nueva aparición era notablemente más importante que con los otros objetivos evaluados (MI, MACE, enfermedades cerebrovasculares). Los resultados aquí presentados son sin duda muy interesantes aunque el estudio tiene limitaciones. El carácter transversal del mismo limita sus conclusiones pues no puede establecerse la temporalidad. Por otra parte existen factores confusores. Los PWH con NAFLD eran más viejos y tenían más historia de tabaquismo, factores que facilitan los eventos cardiovasculares, que aquéllos sin NAFLD.

En cualquier caso trabajos anteriores algunos muy recientes, apoyan estas observaciones de Krishan *et al* (Crum-Cianflone N, *et al*. *Fatty liver disease is associated with underlying cardiovascular disease in HIV-infected persons*. *HIV Med* 2011; 12:463-471; Lonardo A *et al*. *Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease-Evidence from three different models: NAFLD, HCV and HIV*. *World J Gastroenterol* 2016; 22:9674-9693; Hagström H *et al*. *Cardiovascular risk factors in nonalcoholic fatty liver disease*. *Liver Int* 2019; 39:197-202; Kaplan A *et al*. *Brief report: relationship between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in persons with HIV*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 84:400-404). Por tanto la NAFLD no sólo se asocia con morbilidad asociada con el hígado sino que se trata de una enfermedad multisistémica afectando varios órganos extrahepáticos no sólo en la población general sino también y especialmente en las PWH. Además y como hemos visto en el trabajo de Gawrieh *et al* comentado con anterioridad se estima que entre 45-73% de las PWH tiene NAFLD. Se barajan muchos mecanismos que llevan a la NAFLD en las PWH incluyendo los factores tradicionales del síndrome metabólico (HTA, dislipemia, diabetes) que son más prevalentes en las PWH que en la población general, el uso del TAR, la hiperuricemia, la lipodistrofia asociada al VIH, el síndrome de hiperinflamación asociado al VIH y la activación inmune persistente.

Hay base para considerar que la NAFLD tiene un papel importante en el desarrollo y progresión de eventos cardiovasculares (CVEs). La NAFLD y la enfermedad cardiovascular (CVD) comparten factores patogénicos similares como el estrés oxidativo, la elevación de las adipokinas, la inflamación y la disbiosis intestinal aunque estas asociaciones no se han definido con claridad.

En cualquier caso la CVD es una de las causas más importantes de mortalidad en los pacientes con NAFLD incluyendo los PWH y de ahí la importancia de su diagnóstico y prevención de forma precoz toda vez que hoy en día aún no disponemos de tratamientos eficaces para la misma.

1.6. Problemas respiratorios asociados con el sueño e hipertensión prevalente en hombres con y sin VIH.

Referencia bibliográfica original completa: J Acquir Immune Defic Syndr 2023 Dec 1;94(4):349-354. doi: 10.1097/QAI.0000000000003276. PMID: 37643405 PMCID: PMC10824508 (available on 2024-12-01)

Título en inglés y autores: Sleep-Disordered Breathing and Prevalent Hypertension in Men With and Without HIV

Punjabi NM, Brown TT, Abreu AR, Aurora RN, Patel SR, Stosor V, Cho JH, D'Souza G, Wallace D, Margolick JB.

Palabras clave: VIH; apnea del sueño; alteraciones respiratorias del sueño; hipertensión arterial

Resumen

Antecedentes. Los problemas respiratorios del sueño (SDB en sus siglas en inglés) son un factor conocido de HTA. A pesar de la relación bien conocida entre la infección VIH e HTA, está por aclarar si la infección VIH modifica la asociación entre SDB e HTA

Escenario. Cohorte *Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) -WIHS* combinada

Métodos. Los SDB se analizaron mediante polisomnografía domiciliar en 779 hombres (436 con y 343 sin HIV). El índice de apnea-hipopnea (AHI) basado en alcanzar un umbral de desaturación de la oxihemoglobina de $\geq 3\%$ o por despertarse durante el sueño (AHI 3a) o en un umbral de desaturación de oxígeno $\geq 4\%$ (AHI 4) juntamente con el índice de desaturación de oxígeno (ODI) se emplearon para cuantificar la gravedad de la SDB. Se definió HTA como una presión sanguínea $\geq 140/90$ mm Hg, uso de medicación antihipertensiva, o por un diagnóstico clínico de HTA referido por el paciente. Las asociaciones entre HIV, SDB, e HTA se caracterizaron mediante regresión logística multivariante

Resultados. La prevalencia de HTA y SDB (AHI 3a ≥ 5 eventos/hr) fue alta, con estimaciones de 53,8% and 82,8%, respectivamente. Entre los hombres sin SDB, la infección HIV se asoció de forma independiente con HTA, con una odds ratio ajustada (OR) de 3,05 [IC95%: 1,33-7,01]. En los hombres sin infección VIH, los SDB se asociaron con HTA (OR: 2,93; IC 95% CI: 1,46- 5,86). No se observó un incremento en la probabilidad de tener HTA en los hombres con VIH y SDB comparados con los hombres portadores de uno solo de estos factores, con una OR de 3,24 (IC 95% CI: 1,62-6,47). Estos resultados fueron consistentes empleando diferentes medidas para definir SDB (AHI 3a, AHI 4, ODI 3, y ODI 4).

Conclusiones. Los predictores de HTA difirieron en cuanto a la situación serológica del VIH. Los SDB se asociaron con HTA en los hombres sin infección VIH, pero no en los hombres con infección VIH. Entre los hombres con VIH, los SDB no afectaron la probabilidad de tener HTA.

Comentario

Los resultados de Punjabi *et al*/ no han podido demostrar que la infección HIV tenga un efecto sumativo con los SDB aumentando el desarrollo de HTA en estos pacientes pero sí lo hace en los negativos para VIH. Los SDB aumentan el riesgo de HTA por diferentes mecanismos. La hipoxemia nocturna y los cambios en la presión intratorácica generados en los SDB pueden conducir a reactivación de los quimiorreceptores aumentando así la hiperactividad simpática y en consecuencia la HTA. Las hipoxemias intermitentes facilitadas por los SDB pueden aumentar el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la disfunción metabólica lo que produce disfunción endotelial y remodelación vascular. Además, las hipoxemias intermitentes de los SDB puede activar el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y aumentar la producción de aldosterona que lleva al desarrollo de HTA. Idénticos mecanismos pueden estar implicados en la producción de HTA en los infectados por VIH. Estos pacientes tienen una activación inmune crónica manifestada por niveles altos de IL-6, sCD14 y sCD163. También el uso de los ARV especialmente de los IPs puede activar el eje RAA y producir lipodistrofia, disfunción endotelial, rigidez de la pared arterial y dislipemia, todo ello conduciendo a HTA. El escaso número de pacientes sin TAR en esta cohorte (7,4%) impide extraer conclusiones sobre efecto del TAR y los diferentes ARV en la HTA de los pacientes VIH positivos con SDB.

Los autores concluyen que dada la alta prevalencia de SDB en los hombres con o en riesgo de adquirir VIH es necesario identificar y tratar los SDB en los mismos lo que contribuirá a mejorar su HTA, su somnolencia diurna y su calidad de vida

1.7. Probabilidad reducida de mejoría de la situación inmuno-virológica en personas con infección VIH de transmisión vertical que alcanzan la adultez: Un estudio retrospectivo multicéntrico de cohortes.

Referencia bibliográfica original completa: Multicenter Study Immun Inflamm Dis 2023 Feb;11(2):e778. doi: 10.1002/iid3.778. PMID: 36840488 PMCID: PMC9910169

Título en inglés y autores: Reduced probability of improving viro-immunological state in subjects with vertical transmission of HIV reaching adult age: A multicenter retrospective cohort study

Pennati , Calza S, Biagio A, Mussini C, Rusconi S, Bonora S, Borghetti A, Quiros-Roldan E , Sarteschi G, Menozzi M, Ferrara M, Celotti A, Ciccullo A, Giacomet V, Izzo I, Dotta L, Raffaele Badolato R, Castelli F, Focà E

Palabras clave: VIH; tratamiento antirretroviral; discontinuación; transmisión vertical; eficacia viro-inmunológica.

Resumen

Introducción. Los adultos jóvenes con transmisión vertical del VIH (VT) representan una población frágil. Este estudio evalúa diferentes factores asociados con el pronóstico viro-inmunológico de estos pacientes.

Métodos. Se realizó un estudio multicéntrico incluyendo a personas infectadas por VIH por VT ≥ 18 años procedentes de 6 clínicas italianas. Los pacientes fueron seguidos desde el nacimiento hasta el fallecimiento, pérdida del seguimiento o última visita hasta el 31 de diciembre de 2019. Se definió la condición de "óptima situación viro-inmunológica" (OS) como la presencia simultánea de una carga viral (RNA) del VIH < 50 copias/mL, $CD4^+ > 500$ células/mm³ y un cociente $CD4^+/CD8^+ \geq 1$.

Resultados. Se incluyeron un total de 126 personas en el estudio. A los 18 años de edad, 52/126 (44,4%) tenían carga viral (RNA) del VIH > 50 copias/mL, 47/126 (38,2%) tenían $CD4^+ < 500$ /mm³, y 78/126 (67,2%) tenían $CD4^+/CD8^+ < 1$; 28 pacientes (23,7%) se encuadraban en la condición de OS. Tener un cociente $CD4^+/CD8^+ \geq 1$ a los 18 años se asoció con una probabilidad aumentada de pasar desde un estado viro-inmunológica subóptima (SOS) a OS (HR: 7,7, IC 95%: 4,23-14,04), y un riesgo reducido de paso desde la OS a SOS (HR: 0,49, IC 95% CI: 0,26-0,92). El diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) redujo significativamente la probabilidad de paso de un estado viro-inmunológico SOS a OS (HR: 0,09, IC 95%: 0,03-0,30). Las personas que no alcanzaban el OS a los 18 años tenían un riesgo aumentado de discontinuación del tratamiento antirretroviral combinado (cART, $p = 0,019$).

Conclusiones. Sólo una pequeña proporción de las personas infectadas por VIH por VT alcanzaron la edad adulta con OS. La transición a la adultez con un estado viro-inmunológico comprometido representa un factor negativo para el control óptimo futuro de la infección VIH, con un riesgo mayor de discontinuación del cART y una probabilidad reducida de mejoría de la situación inmunológica en años posteriores

Comentario

Los resultados de Pennati *et al* muestran que 75% de los infectados por VIH por VT alcanzaban la adultez con un estado viro-inmunológico comprometido y 26,9% con un diagnóstico de SIDA. Aquéllos que no alcanzaron un estado viro-inmunológico óptimo tenían una probabilidad reducida de alcanzarlo con posterioridad. Un total de 51,6% pacientes de los incluidos en el estudio tenían al menos una comorbilidad (metabólica, ósea, psiquiátrica, cardiovascular, neurológica, renal o de otra localización. Incluso 5,6% tenían 3 comorbilidades afectando distintos sistemas orgánicos. Sin embargo, la proporción de fallecimientos entre los incluidos en el estudio fue baja (2,4%).

Los autores no pudieron establecer con los datos analizados en el estudio si la causa por la que aquellos infectados por VT que alcanzaron la adultez con un estado viro-inmunológico óptimo se debió a que recibieron ARVs con mejor eficacia virológica, con una barrera genética a las resistencias más elevada, menos generadores de efectos secundarios o si recibieron TAR durante más tiempo por tener una mejor adherencia al mismo. La media de regímenes de TAR que recibieron los pacientes incluidos en el estudio fue de 5 pero se extendía hasta 24 en un paciente, facilitados por fallos virológicos previos. Este número elevado de regímenes de TAR va en la línea de lo publicado desde la cohorte italiana ARCA donde se resalta la elevada prevalencia de mutaciones de resistencia en los infectados por VT, con un número medio de 5 regímenes de TAR (Ungaro R *et al*. *Prevalence of acquired resistance mutations in a large cohort of perinatally infected HIV-1 patients*. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1443-1446). Esta elevada proporción de resistencias es muy superior a la publicada en la población VIH positiva general (Montagna C *et al*. *Trends in drug resistance-associated mutations in a real-life cohort of Italian patients infected with HIV-1*. *J Glob Antimicrob Resist* 2015; 3: 267-272).

El estudio aquí presentado hace énfasis en el hecho de que llegar a la adultez con un estado viro-inmunológico comprometido supone un obstáculo para alcanzar un estado viro-inmunológico óptimo a pesar de la disponibilidad hoy día de un gran número de ARVs con mucho mejor perfil de eficacia y tolerabilidad. Todo ello lleva a extremar los esfuerzos para mejorar la adherencia al TAR en los pacientes pediátricos con infección VIH de VT y a esforzarnos en mantenerlos en seguimiento clínico.

1.8. Un bajo recuento de CD4⁺ previo al TAR se asocia con un riesgo aumentado de progresión clínica o muerte aún tras alcanzar un recuento de CD4⁺ de 500 células/μL con el TAR.

Referencia bibliográfica original completa: PLoS One. 2023 Mar 30;18(3):e0283648. doi: 10.1371/journal.pone.0283648. eCollection 2023. PMID: 36996018

Título en inglés y autores: Low pre-ART CD4⁺ count is associated with increased risk of clinical progression or death even after reaching 500 CD4⁺ cells/μL on ART

Pantazis N, Paparizos V, Papastamopoulos V, Metallidis S, Antoniadou A, Adamis G, Psichgiou M, Chini M, Sambatakou H, Chrysos G, Sipsas NV, Gogos C, Barbunakis E, Panagopoulos P, Katsarou O, Touloumi G; Athens Multicenter AIDS Cohort Study (AMACS).

Palabras clave: VIH; CD4⁺ bajos; progresión clínica; SIDA; muerte; tratamiento antirretroviral.

Resumen

Introducción. La desventaja clínica de iniciar el TAR con un nivel bajo de CD4⁺ ha sido claramente demostrada, pero si este riesgo excesivo persiste tras alcanzar un recuento de CD4⁺ relativamente alto/seguro se desconoce. Se explora aquí si las personas que comienzan un TAR con <500 células CD4⁺ /μL y aumentan su recuento de CD4⁺ por encima de este nivel, tienen, a partir de entonces, un riesgo similar de progresión clínica a eventos graves SIDA/no SIDA o muerte en comparación con los que comienzan el TAR con ≥ 500 células CD4⁺/μL.

Métodos. Los datos presentados proceden de la cohorte multicéntrica (AMACS). Adultos con VIH, que comenzaron un TAR basado en IP, ITINAN o INSTI, en o después del 2000 eran elegibles para inclusión, si comenzaban el TAR con CD4⁺ ≥ 500 células /μL ("CD4 altos") o lo comenzaban con CD4⁺ <500 células/μL pero sobrepasaban este umbral cuando estaban en TAR ("CD4 bajos"). Se consideró como basal la fecha de inicio del TAR ("CD4⁺ bajos") o cuando alcanzaban por primera vez CD4⁺ de 500 células/μL ("CD4⁺ bajos"). Se empleó un análisis de supervivencia, que permitía riesgos competitivos, para explorar el riesgo de progresión a los objetivos del estudio.

Resultados. El estudio incluyó 694 personas en el grupo "CD4⁺ altos" y 3.306 en el grupo "CD4⁺ bajos". La mediana (IQR) de seguimiento fue de 66 (36, 106) meses. En total, se registraron 257 eventos (40 relacionados con SIDA, 217 no relacionados). Las tasas de progresión no difirieron significativamente entre los dos grupos pero el subgrupo que iniciaba el TAR con <200 células CD4⁺ /μL tenía un riesgo significativamente mayor de progresión desde los niveles basales, comparados con aquellos del grupo de "CD4⁺ altos".

Conclusiones. Las personas que comienzan el TAR con <200 células CD4⁺ /μL permanecen con un riesgo aumentado aún tras alcanzar un nivel de CD4⁺ de 500 células/μL. Estos pacientes deberían tener un seguimiento clínico más cercano.

Comentario

Este gran trabajo de Pantazis *et al* demuestra que el nivel basal de CD4⁺ determina de forma significativa la evolución clínica posterior del paciente VIH. Aquellos diagnósticos tardíos de la infección VIH con CD4⁺ muy descendidos van a seguir una peor evolución clínica tanto por aparición de eventos SIDA como no SIDA graves con independencia que la instauración del TAR les permita alcanzar un nivel de CD4⁺ que considerado como satisfactorio (500 células CD4⁺/μl).

Estudios previos han arrojado resultados discordantes. May *et al* observaron que las mortalidades de aquéllos que comenzaban el TAR con CD4⁺ <200/μl y aquéllos que lo hacían con CD4⁺ más elevados convergían tras 5 años de TAR (May MT *et al*. *Mortality according to CD4⁺ count at start of combination antiretroviral therapy among HIV-infected patients followed for up to 15 years after start of treatment: Collaborative cohort study*. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1571-1577). Sin embargo Mocroft *et al* analizando 33 cohortes europeas integradas en el estudio colaborativo COHERE observaron una mayor incidencia de eventos SIDA en los que tenían niveles de CD4⁺ entre 500-749/μl a la entrada en el estudio en comparación con los que los tenían más elevados sugiriendo que la reconstitución inmune no era completa hasta que los CD4⁺ superasen las 750 células CD4⁺/μl (Mocroft A *et al*. *The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4⁺ count ≥200 cells/μL in the post-combination antiretroviral-therapy era*. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1038-1047)

Pantanzis *et al* explican sus resultados en el hecho de que las personas que inician el TAR con CD4⁺ muy bajos (< 200/μl) han estado sometidos a un período prolongado de replicación viral no controlada que ha activado las vías inflamatorias y de coagulación, cuya asociación con la mortalidad es bien conocida (Blum *et al*. *Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction*. *Clin Cardiol* 2005; 28:149-153; Shen YM *et al*. *Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients*. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10:277-289). También exponen los autores que la recuperación inmunológica tras el TAR no es completa a pesar de recuperar el número absoluto de CD4⁺ persistiendo alteración en las células natural killer y en algunos fenotipos de memoria inmunológica (Zhao NQ *et al*. *Treated HIV infection alters phenotype but not HIV-specific function of peripheral blood natural killer cells*. *Front Immunol* 2020; 11:289; Thomas A *et al*. *Loss of preexisting immunological memory among human immunodeficiency virus-infected women despite immune reconstitution with antiretroviral therapy*. *J Infect Dis* 2020; 222: 243-251)

Todo lo anterior enfatiza la importancia del diagnóstico precoz de la infección VIH antes de que se produzca el desplome de la inmunidad celular que el retrovirus genera y que, a la vista de estos resultados, el TAR tarda o no puede recuperar en su totalidad.

1.9. Riesgo de rebote virológico del VIH en la era del tratamiento universal en una muestra multicéntrica de personas con VIH en Atención Primaria.

Referencia bibliográfica original completa: Open Forum Infect Dis 2023 May 10;10(6):ofad257. doi: 10.1093/ofid/ofad257. eCollection 2023 Jun. PMID: 37548977 PMCID: PMC10407688

Título en inglés y autores: Risk of HIV Viral Rebound in the Era of Universal Treatment in a Multicenter Sample of Persons With HIV in Primary Care

Liu T, Chambers LC, Hansen B, Bazerman LB, Cachay ER, Christopoulos K, Drainoni M-L, Gillani FS, Mayer KH, Moore RD, Rana A, Beckwith CG

Palabras clave: VIH; tratamiento antirretroviral; supresión continuada; rebote virológico; fallo virológico.

Resumen

Antecedentes: Se recomienda el tratamiento (TAR) para todas las personas con VIH (PWH), con independencia de su recuento de CD4⁺, para mejorar su salud y disminuir el riesgo de transmisión a sus parejas sexuales a través de una supresión viral prolongada. En este estudio se identifican los factores de riesgo de rebote viral en los pacientes con un periodo estable de supresión virológica para informarles, aconsejarles y monitorizarles mejor

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo de PWH con un período de 2 años de supresión viral mantenida en los EE.UU usando la cohorte de los *Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems*. Se empleó regresión logística multivariante para identificar las características asociadas de forma independiente con cualquier rebote viral (carga viral [VL] ≥ 200 copias/mL) and rebote viral sostenido (VL ≥ 200 copias/mL seguidos por una VL que también era ≥ 200 copias/mL en los últimos 6 meses), dentro de los 2 años de seguimiento.

Resultados: Entre los 3.496 pacientes elegibles con un período de supresión viral mantenida de 2 años, la mayoría (90%) continuaron teniendo supresión virológica en los siguientes 2 años adicionales; 10% experimentaron un rebote virológico, y 4% experimentaron un rebote viral sostenido. En el análisis multivariante, la raza negra, ser fumador activo, uso de inhibidores de transferencia de cadenas de la integrasa (INSTIs), y una exposición al TAR de 5-9 años se asociaron de forma positiva y tener ≥ 50 años se asoció de forma negativa con cualquier rebote viral. Únicamente ser fumador activo y tener una exposición al TAR de 5-9 años de duración (frente 2-4-años) se asociaron de forma positiva, y tener ≥ 60 años se asoció de forma negativa con un rebote viral sostenido.

Conclusiones: La mayoría de las personas en seguimiento clínico y con supresión virológica en TAR tendrán supresión viral persistente. Sin embargo, algunos pacientes

pueden beneficiarse de un tratamiento adicional de apoyo para mejorar la adherencia terapéutica.

Comentario

El estudio aquí presentado demuestra la escasa frecuencia (10%) de los rebotes virales VIH en pacientes con > 2 años de supresión viral continuada, de los que los rebotes virológicos eran sostenidos sólo en el 4%. En ellos la mediana hasta el primer rebote viral y el primer rebote viral sostenido fue de 13 meses. Las PWH de > 50 años, de raza negra, fumadores activos, los que recibían INSTIs y aquéllos con una exposición moderada al TAR (5-9 años) era más fácil que experimentasen un rebote viral. Por el contrario, aquéllos de ≥ 60 años era menos probable que experimentasen un rebote viral sostenido.

Resulta de interés destacar que los autores no observaron diferencias en cuanto a la conducta sexual (sexo vagina o anal sin preservativo) en los participantes en el estudio con independencia de que tuviesen o no rebotes virales lo que daría más valor a los mismos como posibilidad de transmitir la infección VIH a pesar de su escasa frecuencia y baja viremia. El escaso número de pacientes con rebote viral sostenido (4%) es tranquilizador en cuanto al riesgo de transmisión del VIH a sus parejas VIH-negativas. Además se estima que es necesaria una VL > 1000 copias/ml para transmitir la infección VIH en un trabajo que comentaremos a continuación (Broyles L et al. *The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viremia :a systematic review. Lancet 2023; 402: 464-471*). Otros estudios de cohortes han arrojado un porcentaje de rebote virológico en las PWH en TAR entre 2-20% aunque las diferentes definiciones de rebote virológico dificultan la comparación entre los estudios (Tanner Z et al. *Predictors of viral suppression and rebound among HIV-positive men who had sex with men in a large multi-site Canadian cohort. BMC Infect Dis 2016; 16:590*; Jeb j et al. *Predictors of loss of viral load suppression among MSM in Atlanta (abstract 902).Paper presented at: Conference on retroviruses and opportunistic infection; March 4-7 2019; Seattle, Washington*; Min S et al. *Evaluating HIV viral rebound among persons on suppressive antiretroviral treatment in the era of “undetectable equals untransmittable (U=U)”*. *Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa529*).

Estudios previos han mostrad que la presencia de rebotes virológicos en personas de raza negra es frecuente y tiene que ver con factores sociodemográficos (peor calidad de vida, menos nivel económico, cultural y de estudios, consumo de tóxicos entre otras) más que con aspectos étnicos. El tabaquismo activo también se asocia con peor situación socioeconómica, con consumo de alcohol y otros tóxicos y con depresión, factores todos ellos que condicionan una peor adherencia al TAR.

El hecho de que los pacientes en TAR durante al menos 5 años tengan más rebotes virológicos que los que tienen una exposición más corta al TAR podría deberse a la mayor simplificación de los actuales regímenes de TAR basados en un solo comprimido y sin apenas toxicidades que justifica una mejor adherencia al TAR en los que los reciben. Otra posible explicación es que aquéllos expuestos durante más tiempo al TAR

podrían acumular mutaciones de resistencia a los ARV lo que no ocurre en aquéllos con una exposición mas corta.

El hecho que las PWH más jóvenes tengan más rebotes virológicos ha sido observado también en otros estudios y podría tener que ver con su estilo de vida más activo que podría alterar la adherencia al TAR. Otros factores como nivel educacional, grupo de riesgo de adquirir VIH, historia penitenciaria o uso de drogas inyectadas no examinados en este trabajo también se asocian con rebote virológico.

La asociación de rebote virológico con el uso de INSTIs puede deberse a que en los años de reclutamiento del estudio (2010-2016) solo se empleaban en clínica los INSTIs de primera generación (raltegravir, elvitegravir) de barrera genética mucho más baja que los de segunda generación actuales (dolutegravir, bictegravir, cabotegravir)

En conclusión, en las PWH en TAR con supresión virológica durante 2 años solo 1/10 experimentará un rebote viral y solo 1/25 tendrá un rebote viral mantenido lo que confirma que el TAR con supresión virológica mantenida es la mejor estrategia para el control de la diseminación de la infección VIH. En algunas PWH incluyendo las más jóvenes podría ser conveniente potenciar la educación para mejorar la adherencia al TAR y evitar de esta manera los rebotes virológicos. La administración del TAR de larga duración (LA-ART) también podría contribuir a facilitar la adherencia y evitar los rebotes virológicos si el paciente no acumula resistencias previas a los ARVs y se compromete a acudir a las citas programadas para las inyecciones IM de LA-ART

1.10. Riesgo de transmisión sexual del VIH en personas con viremia VIH de bajo nivel: una revisión sistemática.

Referencia bibliográfica original completa: Lancet 2023 Aug 5;402(10400):464-471. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00877-2. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37490935 PMCID: PMC10415671

Título en inglés y autores: The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review

Broyles LN, Luo R, Boeras D, Vojnov L.

Palabras clave: VIH; transmisión sexual; carga viral > 1.000 copias/ml; indetectable= no transmisible; revisión sistemática.

Resumen

Antecedentes. El riesgo de transmisión sexual del VIH por personas con viremia de bajo grado recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR) tiene importantes implicaciones de salud pública, especialmente en escenarios con recursos limitados que usan pruebas alternativas a la realización de la carga viral plasmática. Este trabajo resume la evidencia relativa a la transmisión sexual del VIH con diferentes niveles de carga viral para conocimiento de las personas que viven con VIH, de los clínicos que realizar su seguimiento, de las autoridades sanitarias y del público en general.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática y búsqueda en PubMed, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, Conference Proceedings Citation Index-Science, y WHO Global Index Medicus, de todos los trabajos publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 17 de noviembre de 2022. Se incluyeron aquellos estudios que abordaban la transmisión sexual entre parejas serodiscordantes con varios niveles de viremia, la ciencia tras el concepto indetectable= no transmisible, o el impacto en la salud pública de la viremia de bajo grado. Se excluyeron aquellos estudios que no especificaban el umbral de carga viral o una definición de viremia de bajo grado o no proporcionaban información cuantitativa de la carga viral en cuanto a los resultados de la transmisión del VIH. Se excluyeron revisiones, cartas sin resultados científicos, comentarios y editoriales. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante el sistema ROBINS-I. Se extrajeron y se recopilaron datos centrados en la transmisión sexual del VIH a varios niveles de carga viral VIH.

Resultados. Se identificaron 244 estudios y 8 de ellos se incluyeron en el análisis, que incluían 7.762 parejas serodiscordantes de 25 países. La certeza de evidencia fue moderada, el riesgo de sesgo, bajo. Tres estudios mostraron que no hubo transmisión del VIH cuando la pareja que vivía con VIH tenía una carga viral plasmática < 200 copias/ml. En los restantes 4 estudios prospectivos se registraron 323 eventos de transmisión, ninguno en pacientes considerados como suprimidos de forma estable con el TAR. Entre todos los estudios se registraron dos casos de transmisión cuando el paciente index (es decir, el paciente previamente diagnosticado de infección VIH) tenía una carga viral más reciente de <1.000 copias/ml. Sin embargo, la interpretación de

ambos casos estaba complicada por largos intervalos (de 50 y 53 días) entre la fecha de transmisión y el resultado más reciente de la carga viral del paciente index.

Interpretación. Existe un riesgo casi cero de transmisión del VIH con cargas virales de < 1.000 copias/ml. Estos datos proporcionan una poderosa oportunidad para desestigmatizar el VIH y promover la adherencia al TAR a través de la propagación de este mensaje positivo de salud pública. Estos resultados también pueden facilitar el acceso a pruebas de carga viral para todas las personas que viven con VIH en los países con recursos limitados facilitando la toma de muestras y aplicando tecnologías alternativas a las actualmente en vigor en esos países.

Comentario

Esta revisión sistemática de la transmisión sexual del VIH refuerza el concepto “*indetectable= no transmisible*”. En los estudios revisados que suponen la totalidad de los publicados sobre el tema hasta el 17 de noviembre de 2022 se demuestra que no existe evidencia de transmisión sexual del VIH entre parejas serodiscordantes cuando la carga viral VIH plasmática es < 600 copias/ml y es extraordinariamente infrecuente entre 600-1.000 copias/ml. En dos trabajos se observó transmisión del VIH a parejas seronegativas con carga viral VIH de 1.000 copias/ml. Sin embargo existían > 50 días de diferencia entre la toma de la carga viral VIH y la documentación de la transmisión a la pareja seronegativa, y así la carga viral VIH pudo ser > 1.000 copias/ml en el momento de la transmisión. Uno de estos pacientes index perteneciente al *Partners PrEP Study* tenía registrada una mala adherencia al TAR. Excluyendo por tanto estos dos casos que arrojan dudas en cuanto a la carga viral VIH en el momento de la transmisión podemos decir que no se transmite el VIH por vía sexual con cargas virales de < 1.000 copias/ml. Estudios previos sobre infectividad sexual del VIH estimaban que el riesgo de transmisión por acto sexual cuando la pareja seropositiva tiene una carga viral VIH de 1.000 copias/ml era extremadamente pequeño (0,00028) (*Hughes JP et al. Determination of percoital-act HIV-1 infectivity among African HIV-serodiscordant couples. J Infect Dis 2012; 205: 358-365*).

Este mensaje tranquilizador en cuanto a la seguridad de no transmisión del VIH a la pareja seronegativas con una carga viral VIH de < 1.000 copias/ml en el paciente VIH positivo no se puede aplicar a la transmisión vertical del VIH porque el contacto intraútero del VIH, en el parto y en la lactancia es prolongado en el tiempo y las posibilidades de transmisión a través de la placenta o la lactancia son mucho más elevadas que en un único coito. Tampoco puede aplicarse a la transmisión del VIH por compartir agujas y jeringuillas con VIH positivos.

En cualquier caso el mensaje que Broyles *et al* dejan es tranquilizador para los clínicos que siguen a las PWH, a las autoridades sanitarias al público en general. Y también refuerza la importancia de la adherencia continuada al TAR para conseguir una supresión virológica mantenida que aborte el riesgo de transmitir el VIH dejando de lado el uso de medidas físicas de prevención (preservativo) o de PrEP en parejas monógamas serodiscordantes.



Infecciones oportunistas y tumores asociados al VIH

CAPÍTULO

2

Autor: Dr. Carlos Galera Peñaranda

Capítulo 2.

Infecciones oportunistas y tumores asociados al VIH.

Dr. Carlos Galera Peñaranda

2.1. El tratamiento antirretroviral precoz no está asociado a una mayor mortalidad por Meningitis criptocócica (MC) en personas con VIH en países de altos recursos.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Ingle SM, Miro JM, May MT ,et al. Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People With Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. Clin Infect Dis. 2023 Jul 1; 77(1): 64–73. Published online 2023 Mar 8. doi: 10.1093/cid/ciad122. PMCID: PMC10320049

Palabras clave: Meningitis criptocócica, Infección por VIH, tratamiento antirretroviral

Resumen

Objetivo. Revisar si el inicio temprano del Tratamiento antirretroviral (TAR) en personas con infección por VIH(PVIH) y meningitis criptocócica (MC), realizado en países de altos y moderados recursos, se asocia con una mayor mortalidad, como señalan los estudios realizados en países de bajos ingresos.

Diseño. Estudio retrospectivo de revisión de PVIH diagnosticados de meningitis criptocócica entre 1994 y 2012, procedentes de 30 cohortes de Europa y América del Norte, mayoría de Estados Unidos y España, cohortes COHERE, NA-ACCORD y CNICS-HIV. El seguimiento se considera desde el diagnóstico de MC al momento más precoz de muerte, pérdida de seguimiento o a los 6 meses del diagnóstico. Se utilizan modelos estructurales marginales para imitar un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que compara los efectos del TAR temprano (dentro de los 14 días posteriores a la MC) y tardío (14 a 56 días después de la MC) sobre la mortalidad por todas las causas, ajustando los posibles factores de confusión. Se incluyeron solo PVIH naive, mayores de 16 años, y que tenían determinación de CD4 y CV próximos al diagnóstico de MC. Se incluyeron otras variables como sexo, edad, modo de adquisición de VIH, diagnóstico previo de sida, año en el que se diagnosticó la MC, y procedencia de Europa o de América del Norte.

Resultados/Conclusiones. De los 190 participantes identificados, 33 (17%) murieron en un plazo de 6 meses. En el momento del diagnóstico de MC, la mediana de edad fue de 38 (33-44) años; la mediana del recuento de células T CD4+, 19/ μ L (10–56/ μ L); y carga viral mediana del VIH, 5,3 (4,9–5,6) log. 157 participantes (83%) eran hombres y 145 (76%) comenzaron el TAR. Imitando un ECA, con 190 personas en cada grupo, hubo 13 muertes entre los participantes con un régimen de TAR temprano y 20 muertes entre aquellos con un régimen de TAR tardío. Los índices de riesgo brutos y ajustados que compararon el TAR tardío con el temprano fueron 1,28 (intervalo de confianza del 95 %, 0,64–2,56) y 1,40 (0,66–2,95), respectivamente. La mayoría iniciaron un régimen con I Proteasa, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR fue de 23 (6-42) días. Otros resultados a destacar es que entre aquellos que iniciaron TAR temprano, mayoritariamente lo hicieron en el momento del diagnóstico, día 0, y que las muertes en este grupo se debieron a eventos relacionados con sida en el 69%, por el contrario, el grupo que inicio TAR diferido lo hizo una mediana de 31 días

tras el diagnóstico de MC, recibieron I proteasa y NNRTI como TAR al 50%, y la causa de muerte fue desconocida en la mitad de los casos.

Los autores discuten que existen diferencias esenciales entre este estudio, y los ensayos clínicos realizados en países de bajos ingresos, por ejemplo, que en estos últimos eran pacientes con un porcentaje superior de mujeres (48% vs 16%), y con unas pautas de tratamiento con menor poder fungicida que las que se emplearon en las cohortes de pacientes europeos y americanos. El acceso a los sistemas sanitarios también es más complicado en los países de bajos ingresos, y el uso de la punción lumbar para el manejo de la hipertensión intracraneal en los estudios africanos fue solo empleado en el ensayo COAT. Todo ello explica que la tasa de mortalidad en esta revisión sea más baja que en los ensayos africanos.

Los autores concluyen que no encontraron evidencias de una mayor mortalidad en el inicio temprano del TAR frente al inicio diferido, en los pacientes con MC tratados en países de altos ingresos.

Comentario

Es evidente la justificación de este estudio, las recomendaciones de la OMS y de las guías clínicas de retrasar el inicio del TAR entre 4-6 semanas en aquellos pacientes con MC, por la mayor mortalidad asociada al inicio de TAR precoz, se basa fundamentalmente en cohortes de pacientes procedentes de África. La indicación de inicio del TAR en PVIH diagnosticadas de MC y tratadas en países de altos/moderados recursos, es una cuestión que esta por resolver. El hecho de recibir una mejor atención médica de forma global y un tratamiento más adecuado, plantea la opción de que un inicio precoz en estos países no tiene que llevar aparejado una mayor mortalidad. El estudio emplea una estrategia de imitación a los ensayos controlados aleatorizados, y concluye que no existen diferencias significativas en la mortalidad entre el inicio precoz respecto al diferido. Con esta conclusión, se podría plantear un cambio en las recomendaciones en las guías, sin embargo, en mi opinión, este estudio tiene algunas consideraciones que es preciso valorar. Por un lado, la metodología empleada, imitando a un ensayo controlado aleatorizado, impone muchos supuestos y condicionantes, que pueden incluir sesgos. El estudio está realizado a través de varias cohortes europeas y americanas, en un periodo anterior a 2014, y se emplearon Inhibidores de la proteasa y NNRTI como TAR, mientras que en la actualidad los fármacos más usados son los inhibidores de la integrasa. A estos últimos, se les relaciona con un posible mayor desarrollo de SRI, que es una de las causas de mortalidad en el inicio de TAR temprano en la MC, lo que puede condicionar la extrapolación de los resultados de este estudio a nuestra práctica clínica actual. Por último, en estas grandes cohortes de pacientes, como puede ser nuestra cohorte CORIS que participa en el estudio, es difícil incluir a pacientes muy graves, por dificultad para obtener el consentimiento informado, y esto condiciona un sesgo de selección que puede influir en los resultados. Por todo ello, pese a la relevancia del artículo, creo que no es suficiente para modificar la orientación de las recomendaciones de las guías actuales sobre la necesidad de diferir el inicio del TAR en PVIH con MC, incluso en países de altos recursos. Al filo del cierre de esta edición de Ebook 2024, se ha presentado un poster en el CROI de Denver 2024, en el que vuelve a demostrar un aumento de la mortalidad en aquellas PVIH con MC que inician TAR en los primeros 14 días, lo que reafirma las consideraciones de diferir el inicio del TAR en la MC, en la línea de este comentario.

2.2. Cambios en la mortalidad a corto plazo (en la UCI y en el hospital) después del ingreso a la unidad de cuidados intensivos en adultos que viven con el VIH: 2000-2019.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Kanitkar T, Dissanayake O, Bakewell N et al. Changes in short-term (in-ICU and in-hospital) mortality following intensive care unit admission in adults living with HIV: 2000–2019. *AIDS* 2023, 37:2169–2177.

Palabras clave: Mortalidad, Infección por VIH, Unidad de Cuidados Intensivos

Resumen

Objetivo. Describir las tendencias en la mortalidad en la UCI/hospitalaria entre las PVIH después de la admisión a la UCI en un solo centro de referencia para el VIH en Reino Unido, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Diseño. Estudio retrospectivo mediante revisión de la historia clínica electrónica, de las PVIH ingresadas de forma consecutiva, no seleccionadas, en la UCI de un único centro en Gran Bretaña, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2019. Se realizó modelización de las asociaciones entre el ingreso en la UCI y el año de ingreso, mediante regresión logística con ajuste para la edad, el sexo, la puntuación del índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), el recuento de células T CD4 y el diagnóstico del VIH en los últimos 3 meses.

Resultados/Conclusiones. Entre 221 PVIH admitidos en UCI, 71% fueron varones, mediana de edad de 45 años (38-53), la mediana de puntuación APACHE II y el recuento de células T CD4+ fueron 19 (14-25) y 122 células/microL (30-297), respectivamente; La carga viral VIH-1 fue inferior a 50 copias/ml en el 46%. 39 PVIH ingresaron en más de una ocasión. El diagnóstico de ingreso en UCI más común fue infección del tracto respiratorio inferior (30%). En la UCI y en el hospital, la mortalidad fue del 29 y el 38,5%, respectivamente. Las probabilidades de mortalidad en la UCI disminuyeron durante el período de 20 años en un 11 % por año (OR: 0,89, IC95%: 0,84–0,94) y la mortalidad hospitalaria disminuyó en un 14 % por año (OR 0,86 (IC95 %: 0,82–0,91)). Después de ajustar por factores clínicos y demográficos de los pacientes, ambas estimaciones se atenuaron; sin embargo, las probabilidades de mortalidad hospitalaria continuaron disminuyendo con el tiempo [mortalidad en la UCI: OR ajustado: 0,97 (0,90–1,05); mortalidad hospitalaria: 0,90 (0,84-0,97)].

Los autores concluyen que la mortalidad a corto plazo de PVIH críticamente enfermos, que ingresan en una UCI ha disminuido desde la introducción del TAR, y este hecho puede ser el resultado de cambios en las indicaciones de ingreso en UCI, avances en el manejo de los pacientes críticos y las mejoras en el estado inmunológico de las PVIH.

Comentario

Este estudio constata una realidad que vemos en nuestros hospitales, una menor mortalidad en las PVIH ingresadas en UCI, y cuya causa es de origen multifactorial. Los pacientes son aceptados en nuestras UCIs de forma más precoz, una vez que se conoce su mejor pronóstico con el TAR, por otro lado, el TAR precoz mejora la supervivencia en estos pacientes críticos, y por último, las mejoras en la técnicas y cuidados que se aplican a los pacientes en UCI, han mejorado en los últimos 10-15 años, todo ello contribuye al mejor pronóstico.

2.3. La detección de citomegalovirus (CMV) está asociada con ingreso en UCI en pacientes con o sin SIDA y Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Perret A, Le Marechal M, Germe R, Maubon D, Garnaud C, Noble J, et al. Cytomegalovirus detection is associated with ICU admission in non-AIDS and AIDS patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. PLoS ONE 2024; 19(1): e0296758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296758>

Palabras clave: Neumonía por *Pneumocystis*, Infección por VIH, Citomegalovirus

Resumen

Objetivo. Determinar si la gravedad de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, (PJP) es mayor cuando existe coinfección por citomegalovirus, en pacientes con y sin sida. Para ello, el objetivo primario fue la necesidad de ingreso en UCI, relacionada con el episodio de PJP. También se analizaron la duración de la estancia en UCI y la mortalidad a 28 días.

Diseño. Estudio retrospectivo de todos los pacientes >18 años, ingresados en un hospital de Grenoble, Suiza, con diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* entre julio 2009 y enero 2020. Entre ellos, se incluyeron aquellos que tuvieran realizada una determinación de carga viral del CMV en sangre y/o lavado broncoalveolar (BAL), en la semana anterior y/o posterior, o en ambas, tras el diagnóstico de PJP. El diagnóstico de PJP se basó en la detección mediante PCR de *P. jirovecii* en lavado broncoalveolar, y la determinación de CMV en sangre y BAL mediante una PCR, expresando resultados en copias/mL o logaritmo 10 cop/mL. Se consideró un dintel de 3 log cop/mL, para clasificar la viremia por CMV, tanto en sangre como en BAL.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 249 pacientes, 60,4% hombres, mediana de edad 63 años (rango ITC 53-73). Las condiciones inmunosupresoras fueron neoplasias hematológicas (N: 110, 44,2%), trasplante de órganos sólidos (N: 41, 16,5%), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (N = 13, 5,2%), cáncer sólido (N = 22, 8,8%), terapia inmunosupresora sin trasplante ni neoplasias malignas (N = 36, 14,5%), SIDA (N = 15, 6,0%) y otros (N = 12, 5,2%). La PCR de CMV en BAL estuvo disponible en 227 pacientes. Se detectó CMV en 57 pacientes (25,1%), incluidos 21 con una carga viral entre 3 y 4 log copias/mL y 16 por encima de 4 log copias/mL. La carga viral de CMV y la carga de *P. jirovecii* en BAL estaban correlacionadas ($p < 0,001$, $R = 0,68$), y los pacientes con una carga de CMV igual o mayor de 3 log copias/mL tenían una carga de *P. jirovecii* 10 veces mayor que aquellos con una carga de CMV más baja o indetectable. La carga viral de CMV en sangre se realizó en 194 pacientes; se detectó CMV en la sangre de 57 pacientes (29,4%), incluidos 30 con un valor entre 3 y 4 log copias/mL y 18 con un valor superior a 4 log copias/mL.

De los 249 pacientes, 36,5% (91/249) ingresaron en UCI; 57 (22,9%) recibieron intubación orotraqueal (IOT). La edad y la carga de *P. jirovecii* no difirieron según el ingreso a la UCI; sin embargo, el recuento de linfocitos en sangre y la concentración de gammaglobulina en sangre fueron menores en los pacientes ingresados en la UCI.

La carga viral de CMV en BAL difirió según el ingreso en UCI: el 34,9% de los pacientes ingresados en UCI tenían cargas virales de BAL superiores a 3,0 log copias/mL versus el 5,6% de los no ingresados en UCI ($p < 0,001$), mientras que la carga viral mediana de CMV en el BAL fue mayor en los ingresados en UCI. La proporción de ingresos en UCI fue del 25,9 %, 50,0 %, 61,9 % y 100 % de pacientes con una carga viral de CMV en el BAL que era indetectable, de 2 a 3 log, de 3 a 4 log o mayor o igual a 4 log copias/mL, respectivamente ($p < 0,001$). Además, los pacientes ingresados en la UCI con una carga viral del CMV del BAL > 3 log copias/ml permanecieron en la UCI el doble de tiempo que aquellos con una carga viral del CMV del BAL < 3 log copias/ml o indetectable. Al considerar tanto el BAL como las muestras de sangre, 40 de los 61 (65,6%) pacientes con carga viral de CMV en BAL y/o en sangre superior a 3 log copias/ml, fueron admitidos en la UCI frente a 51 de los 188 (27,1%) pacientes sin BAL o muestras de sangre con carga viral superior a 3 log copias/mL. Los autores concluyen que la detección de CMV en sangre y BAL se observa en una cuarta parte de los pacientes con PJP y se asocia con una tasa más alta de ingreso en UCI en esta población. Aunque se discute la interpretación que puede tener la presencia de CMV en pacientes inmunocomprometidos, los datos pueden sugerir que se debe considerar el uso de antivirales frente al CMV en pacientes con PJP y con detección de CMV en sangre o BAL, aunque aún está por definirse un umbral de carga viral.

Comentario

La elección de este artículo que engloba solo a una pequeña proporción de pacientes con sida, se ha debido a la eterna duda sobre el papel que juega el CMV en los pacientes inmunocomprometidos. En presencia de lesión sobre órgano diana, está indicado el tratamiento frente al CMV, pero la presencia de CMV en el BAL o en sangre en un paciente con PJP no es una indicación clara de tratamiento frente al CMV. En este estudio se muestra una buena correlación entre la presencia y carga viral de CMV y gravedad de la neumonía por PJ, incluso con una mayor estancia en UCI en los coinfectados, por lo que concluyen que ante esta situación se debe considerar pautar tratamiento frente a CMV. Coincidiendo con las conclusiones del estudio, y creo que es lo que realizamos la mayoría de los clínicos en nuestra práctica diaria, aunque cada vez es mas infrecuente, afortunadamente, esta situación. En cualquier caso, el tratamiento frente al CMV presenta un grado moderado/alto de toxicidad, por lo que es necesario evidencias como las que se presentan en este trabajo, que respalden el uso de fármacos frente al CMV en la neumonía por PJ y viremia por CMV y/o CMV en el BAL.

2.4. Avances en el diagnóstico y tratamiento de personas con VIH y meningitis tuberculosa.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Kimuda S, Kasozi D, Namombwe S et al. Advancing Diagnosis and Treatment in People Living with HIV and Tuberculosis Meningitis. Curr HIV/AIDS Rep. 2023; 20(6): 379–393. Published online 2023 Nov 10. doi: 10.1007/s11904-023-00678-6
PMCID: PMC10719136

Palabras clave: Infección por VIH, Meningitis tuberculosa

Resumen

Objetivo. Analizar en esta revisión el estado del conocimiento respecto al diagnóstico de la meningitis tuberculosa en PVIH y su tratamiento, partiendo que es un diagnóstico difícil con test imperfectos, y que el tratamiento se basa en modificaciones respecto al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, y quizás no sean los mejores regímenes.

Diseño. Estudio de revisión de la evidencia sobre la meningitis tuberculosa en personas con VIH

Resultados/conclusiones. La MTB sigue siendo una enfermedad mortal, pero en la que se han logrado avances reales en los últimos años. El diagnóstico ha mejorado dramáticamente en lugares donde están disponibles ensayos moleculares rápidos como Xpert y Xpert Ultra. En una revisión sistemática Cochrane de 2021, la sensibilidad y especificidad combinadas de Xpert Ultra frente al cultivo fueron del 89,4 % (IC del 95 %, 79,1–95,6 %) y del 91,2 % (IC del 95 %, 83,2 a 95,7), resultados mejorables si se procede a la centrifugación del LCR. Sin embargo, estos test no tienen un adecuado valor predictivo negativo, para permitir descartar el diagnóstico de MTB. La secuenciación metagenómica de próxima generación (mNGS) tiene el potencial de detectar no solo M.tb sino también otros patógenos potenciales que pueden imitar la MTB, sin embargo, un estudio mostró una sensibilidad del 50,8% frente a la MTB definitiva o probable.

El uso de la detección mediada por CRISPR de ADN libre de células de M.tb circulantes (CRISPR-MTB) proporciona un potencial adicional para el diagnóstico. Un estudio de 2019 sobre esta tecnología utilizada en el LCR encontró una sensibilidad del 73 % entre 26 casos considerados meningitis por tuberculosis según una definición clínica no estándar, frente al 54 % para Xpert y el 23 % para el cultivo.

Las pruebas de antígeno lipoarabinomano (LAM) como la prueba AlereLAM se utiliza habitualmente en orina para diagnosticar la tuberculosis en personas con VIH avanzado. Esta prueba es atractiva como prueba de diagnóstico para MTB, ya que es una prueba rápida, que no requiere experiencia significativa ni un suministro eléctrico estable. Sin embargo, el rendimiento de AlereLAM en el LCR para diagnosticar la MTB es deficiente, tuvo una sensibilidad del 24-33% en un estudio de 2019 en Uganda, sin embargo, nuevos test como FujiLAM, mejoran los resultados al incorporar nuevos epítomos LAM y un paso de amplificación de plata.

También se ha investigado la determinación de IGRA en LCR para el diagnóstico de MTB, con buenos resultados de sensibilidad, pero con baja especificidad, y con requerimientos de laboratorio e infraestructura que dificultan su implementación.

La determinación de Adenosin desaminasa(ADA), y varias citoquinas y quimioquinas en LCR, son áreas en estudio pendientes de determinar su papel en el esquema diagnóstico de la MTB. La combinación de diferentes test con diferentes dianas del M tbc (por ejemplo, prueba molecular más LAM) o enfoques moleculares/microbiológicos agregados a los enfoques basados en el huésped pueden tener el potencial de mejorar el rendimiento. Por ejemplo, Siddiqi y sus colegas combinaron Xpert, CSF AlereLAM, glucosa en LCR y proteína en LCR para obtener un área bajo la curva de 0,90.

Las técnicas de neuroimagen pueden ayudar al diagnóstico, pero no están disponibles ampliamente, especialmente la RMN. La tomografía computarizada (TC) cerebral puede mostrar infartos, hidrocefalia, tuberculomas y/o exudados basales, aunque en un estudio en niños >40% de la TC inicial fue normal.

También hay una serie de áreas prometedoras relacionadas con el tratamiento que tienen el potencial de mejorar los resultados en el futuro cercano. Las terapias dirigidas por el huésped claramente tienen un papel importante en la MTB en general, pero para aprovechar realmente su poder, necesitamos comprender mejor qué poblaciones se benefician (o no) y considerar alternativas (o adiciones) a los corticosteroides. En los próximos años, comprenderemos mejor qué funciones, si las hubiera, podrían tener dosis altas de rifampicina, delamanida, pretomanida, bedaquilina, linezolid, fluoroquinolonas, clofazimina y otros agentes como parte de regímenes combinados para MT.

Respecto al tratamiento de la MTB, dos estrategias pueden mejorar el pronóstico, por un lado, aumentar el poder bactericida mediante una terapia intensificada y por otros enfoques más específicos dirigidos al huésped para reducir la inflamación.

En el primero de los campos las estrategias utilizadas en el manejo de la tuberculosis pulmonar, aunque no tienen por qué funcionar igual en la MTB, incluyen optimizar las dosis de rifampicina, el uso de regímenes basados en bedaquilina y el uso de regímenes que incluyan fluoroquinolonas. Optimizar las dosis de pirazinamida que tiene una excelente penetración en LCR en estudios en animales, y el uso de nitroimidazoles como delamanid y pretomanid, que tiene alta capacidad bactericida y alcanzan niveles altos en LCR, los hacen buenos candidatos para su evaluación como nuevos regímenes frente a la MTB.

Respecto a la estrategia dirigida a reducir la respuesta inflamatoria del huésped frente a M tbc, el uso de esteroides ha demostrado reducir la mortalidad un 40%. Sin embargo, un estudio reciente en PVIH no mostro beneficios. Otros fármacos que pueden tener un papel en la respuesta inflamatoria son la aspirina a dosis >600mg/día, talidomida, inhibidores del TNF alfa, y antagonistas de los receptores de Interleukina 1. Finalmente hace un repaso de los ensayos clínicos actualmente en marcha para el tto de la MTB.

Comentario

Este artículo de revisión nos permite conocer las nuevas técnicas para el diagnóstico de la MTB, sus limitaciones y estado de desarrollo. Respecto al tratamiento hace un análisis de las fortalezas y debilidades de los principales agentes frente a *M tuberculosis*, y revisa las estrategias actuales para establecer prioridades en la elección de regímenes que deben ser evaluados para valorar su eficacia en estudios frente a MTB, así como los ensayos clínicos en curso.

2.5. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en una Unidad de Cuidados Intensivos: un estudio multicéntrico de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGICP) y Fungal Infection Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EFISG).

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Giacobbe DR, Dettori S, Di Pilato V, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in intensive care units: a multicenter study by ESGICP and EFISG. Crit Care. 2023; 27: 323. Published online 2023 Aug 24. doi: 10.1186/s13054-023-04608-1
PMCID: PMC10464114

Palabras clave: Infección por VIH, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Resumen

Objetivo. El objetivo principal del estudio fue describir las características de los pacientes de la UCI sometidos a estudios diagnósticos de NPJ. Los objetivos secundarios fueron: 1. Evaluar variables demográficas y clínicas asociadas con la NPJ. 2. Evaluar el rendimiento de la PCR de *Pneumocystis* en muestras respiratorias y beta-Delta-glucano (BDG) sérico para el diagnóstico de NPJ. 3. Describir la mortalidad a los 30 y 90 días en la población de estudio.

Diseño. Estudio retrospectivo multicéntrico, multinacional, realizado en 8 países europeos (5 hospitales franceses, 5 italianos, 2 alemanes, 2 españoles, 1 en Bélgica, 1 en Irlanda, 1 en Suecia y 1 en Reino Unido), entre enero de 2016 y el 31/12/2020. Pacientes consecutivos ingresados en UCI con neumonía documentada radiográficamente que se sometieron a pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *Pneumocystis* en muestras respiratorias (esputo, aspirado traqueal y/o líquido de lavado broncoalveolar) y/o suero (1,3)- β -D-glucano (BDG) dentro de un estudio de diagnóstico para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). Para los pacientes con resultados de microscopía disponibles, la NPJ comprobada se definió como la detección de *Pneumocystis* en muestras respiratorias mediante tinción convencional o de inmunofluorescencia, de acuerdo con las definiciones de EORTC/MSGERC. No se emplearon estos criterios para el diagnóstico de NPJ probable, en su lugar se establecieron cuatro categorías diagnósticas, cuando no se cumplía el criterio microbiológico: “NPJ presunta”, “sin NPJ” o “diagnóstico de NPJ no concluyente”, basado en una revisión independiente de los formularios electrónicos de informe de casos (eCRF) completados para cada paciente por parte de dos investigadores médicos independientes.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron en el estudio 600 pacientes. De ellos, 115 fueron clasificados como NPJ presuntiva/comprobada (19,2%) y 444/600 fueron clasificados como no NPJ (74%). Los 41/600 pacientes restantes (6,8%) fueron clasificados como “diagnóstico de NPJ no concluyente”. Entre los pacientes con NPJ, 31/115 (27,0%) y 84/115 (73,0%) se clasificaron como NPJ comprobada y NPJ presunta, respectivamente. Solo el 8,8% de los pacientes sometidos a pruebas diagnósticas de NPJ tenían infección por VIH, mientras que las neoplasias hematológicas, los tumores sólidos, las enfermedades inflamatorias y los trasplantes

de órganos sólidos estaban presentes en el 23,2%, 16,2%, 15,5% y 10,0% de los pacientes, respectivamente, 12,6% tuvieron infección por coronavirus concomitante. Solo 3,8 % tomaban profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol en el momento de la evaluación diagnóstica, la mediana de puntuación del índice SOFA fue de 6, y un 28,9% tenían shock séptico. La frecuencia de NPJ presunta/probada por condición/enfermedad inicial fue del 42,3% (22/52) en pacientes con infección por VIH y del 55,9% (19/34) entre pacientes infectados por VIH con SIDA, mientras que entre pacientes con neoplasias malignas hematológicas, tumores sólidos, enfermedades inflamatorias y trasplantes de órganos sólidos fue del 25,9% (36/139), 28,9% (28/97), 18,3% (17/93) y 10,0% (6/60), respectivamente. En el modelo multivariable, SIDA (odds ratio [OR] 3,31; IC 95% 1,13–9,64, $p=0,029$), linfoma no Hodgkin (OR 3,71; IC 95% 1,23–11,18, $p=0,020$), vasculitis (OR 5,95; IC 95% 1,07–33,22, $p=0,042$) tumor sólido metastásico (OR 4,31; IC 95% 1,76–10,53, $p=0,001$) y vidrio esmerilado bilateral en la tomografía computarizada (OR 2,19; IC 95% 1,01– 4,78, $p=0,048$) mantuvo una asociación con NPJ, mientras que se mantuvo una asociación inversa con NPJ para la ventilación mecánica invasiva (OR 0,43; IC 95% 0,24–0,80, $p=0,007$) y el aumento del recuento de células linfocitarias (OR 0,64). ; IC 95% 0,42–1,00, $p=0,049$). Se realizó PCR de *Pneumocystis* en muestra respiratoria en 561/600 pacientes (93,5%). Utilizando cualquier resultado positivo para la detección molecular del ADN de *Pneumocystis* como criterio de positividad, la PCR de *Pneumocystis* respiratoria mostró una sensibilidad del 100 % y un VPN del 100 %. La especificidad fue del 85% y el 61% para el diagnóstico de NPJ presunta/probada y NPJ comprobada, respectivamente. En general, se realizaron pruebas de BDG en suero en 327/600 pacientes (54,5%), empleando principalmente el ensayo Fungitell (293/327, 89,6%). Según el índice de Youden, el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de NPJ presunta/probada utilizando el ensayo Fungitell fue un nivel de corte de 230 pg/ml, que muestra una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 82 %. El 98,3 % de los pacientes con NPJ presunta/comprobada recibieron tratamiento, principalmente con trimetoprima/sulfametoxazol. La mortalidad acumulada a 30 días fue del 52% y 47% en pacientes con NPJ presunta/probada y sin NPJ, respectivamente, y la mortalidad acumulada a 90 días fue del 67% y 68% en pacientes con NPJ presunta/probada y sin NPJ, respectivamente ($p=0,76$). Los autores concluyen que más pacientes ingresados en la UCI son sometidos a pruebas diagnósticas de NPJ en comparación con el pasado, con una reducción en la frecuencia relativa de pacientes con infección por VIH y un aumento de pacientes con otras enfermedades. La combinación de BDG sérico y PCR de *Pneumocystis* respiratoria mejoró el VPP para el diagnóstico de NPJ en pacientes críticos ingresados en la UCI.

Comentario

El estudio evidencia como la NPJ ha disminuido de forma muy importante en los ingresados en UCI por neumonía e infección por VIH, y como otras comorbilidades son ahora su principal enfermedad subyacente. El abordaje diagnóstico desde UCI, resalta la importancia de la PCR para *Pneumocystis*, y su elevado VPN, y un papel más secundario para la determinación de BDG sérico. Existen posibles sesgos en el trabajo, como los criterios diagnósticos no estandarizados, y la ausencia de datos respecto al uso previo de corticoides, en los pacientes que desarrollaron NPJ. No obstante, los resultados finales, extraídos de hospitales europeos, nos aportan información sobre esta NPJ, que tantos problemas hemos tenido en su manejo durante años.

2.6. Cribado del cáncer en personas con VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Masiá M, Gutiérrez-Ortiz de la Tabla A, Gutiérrez F. Cancer screening in people living with HIV. Cancer Med. 2023 Nov; 12(21): 20590–20603. Published online 2023 Oct 25. doi: 10.1002/cam4.6585. PMCID: PMC10660116

Palabras clave: Cáncer, Infección por VIH, prevención

Resumen

Objetivo. Revisión de las estrategias para prevención del cáncer en personas con VIH

Diseño. Revisión de la literatura, se analizan los avances más recientes en la detección del cáncer y su implementación en personas con VIH, en entornos con buenos recursos. Incluye una evaluación de los beneficios, daños y un análisis coste-beneficio. También aborda las necesidades no cubiertas y las posibles estrategias para la detección personalizada en la población con VIH.

Resultados/Conclusiones. La incidencia y la mortalidad debidas a cánceres susceptibles de detección son mayores en las PVIH que en la población general, y el diagnóstico se realiza con frecuencia a edades más tempranas y/o en estadios más avanzados, siendo estos últimos susceptibles de una mejor detección. Falta evidencia adecuada sobre los beneficios del cribado para la mayoría de los cánceres en la población VIH, en quienes la práctica estándar puede ser subóptima. Si bien la vigilancia del cáncer ha ayudado a reducir la mortalidad en la población general y el interés en las estrategias basadas en el riesgo está creciendo, la implementación de programas de detección en los entornos de atención del VIH sigue siendo baja. Se analizan los principales cánceres no diagnósticos de SIDA: cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, cáncer anal, cáncer de cérvix, cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Los resultados se resumen en tres grandes tablas, la tabla 1 muestra los datos epidemiológicos y el rendimiento del cribado en la población general y PVIH, la tabla 2 el rendimiento y las características de los diferentes test de cribado, y la tabla 3 las modificaciones que se sugieren para mejorar los resultados en PVIH, con un análisis del coste /beneficio de dichas intervenciones.

Los autores concluyen que hay una necesidad urgente de extender la investigación sobre el cribado del cáncer en PVIH, evaluando si el uso de medidas personalizadas en función del riesgo individual podría mejorar el pronóstico y la eficiencia de dichas medidas.

Comentario

Resumir en unas pocas líneas este trabajo de revisión es imposible, pero es importante destacar el excelente resumen que realizan en este artículo nuestros compañeros del Hospital General de Elche y de una forma esquemática, sobre las recomendaciones de cribado de los principales cánceres no definitorios de SIDA en la población VIH. Este trabajo, es un reflejo del estudio IMPAC NEO, en el que participamos numerosos hospitales de España, y en el que se han

incluido a más de 1500 PVIH en seguimiento. Los resultados de este estudio que compara el cribado estándar frente a un cribado ampliado frente a los principales cánceres no diagnósticos de SIDA en la población VIH, están pendientes de un mayor periodo de seguimiento que nos permita obtener resultados que puedan ser significativos. Esperemos que los resultados nos permitan aportar evidencia en un campo tan importante como la prevención del cáncer en PVIH, hoy en día la principal causa de mortalidad en las PVIH.

2.7. Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) de la mucosa orofaríngea, genital y anal y displasia asociada en personas que viven con el VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Hidalgo-Tenorio C, Calle-Gómez I, Moya-Megía R et al. HPV Infection of the Oropharyngeal, Genital and Anal Mucosa and Associated Dysplasia in People Living with HIV. *Viruses*. 2023 May; 15(5): 1170. Published online 2023 May 15. doi: 10.3390/v15051170. PMID: PMC10222174

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, Infección por VIH, Cáncer anal,

Resumen

Objetivo. Los objetivos del estudio fueron determinar la prevalencia de la infección por VPH de la mucosa orofaríngea, los genotipos involucrados, los factores relacionados con la infección y la prevalencia de displasia en una cohorte de personas que viven con el VIH reclutadas entre los participantes en un programa de detección, diagnóstico, tratamiento y profilaxis de lesiones anales y cervicales por VPH.

Diseño. Estudio transversal prospectivo, incluyó a 300 personas que vivían con VIH (PVIH), atendidas en dos centros hospitalarios de Andalucía, incluidas en un programa de detección de lesiones de displasia anal y cervical relacionadas con la infección por VPH. Los criterios de inclusión fueron PVIH ≥ 18 años y participación en el programa de detección de cáncer anal y/o genital de uno de los hospitales, se excluyeron a las mujeres VIH embarazadas. Durante la primera visita se recogieron múltiples variables epidemiológicas y clínicas, a destacar aquellas referentes a las ITS previas y al estado de vacunación y enfermedad previa relacionada con el VPH como antecedentes de displasia anal, cervical/vaginal/vulvar y/o orofaríngea y su grado. También variables analíticas como CD4, nadir de CD4, cociente CD4/CD8, y se tomaron muestras para ITS y para citología y detección de VPH en canal anal, mucosa genital en mujeres y en cavidad oral. El estudio citológico utilizó la clasificación de Bethesda para categorizar las lesiones como lesiones intraepiteliales escamosas anales (ASIL) de bajo grado (LSIL) o alto grado (HSIL), células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) o lesiones inciertas cuyo alto grado no se puede descartar (ASCUS-H). Se utilizó la clasificación de Reagan para categorizar los casos de ASCUS, LSIL o HSIL como displasia, siendo ASCUS y LSIL de bajo grado y HSIL de alto grado. Tras inspección y examen digital anal, se realizó una Anoscopia de alta resolución, con tinción con ácido acético y Lugol para la toma de muestras. La clasificación histológica se basó en el Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Standardization Project for HPV, categorizando las lesiones como LSIL (AIN1/condiloma), HSIL (AIN2, AIN3, C. in situ) o carcinoma anal invasivo de células escamosas (ASCC). Todos los participantes se sometieron a una inspección de la mucosa orofaríngea antes de la toma de muestras para la PCR del VPH, y aquellos con una PCR del VPH orofaríngea positiva y/o la presencia de síntomas (p. ej., cambios crónicos en la voz (ronquera)) y/o lesiones visibles en la mucosa orofaríngea fueron remitidos a Otorrinolaringología.

Resultados/Conclusiones. Los 300 participantes tenían una edad media de 45,1 años; el 78,7% eran HSH y el 21,3% mujeres; el 25,3% tenía antecedentes de SIDA; el 99,7% tomaba TAR; y el 27,3% había recibido la vacuna contra el VPH.

La prevalencia de infección por VPH en orofaringe fue del 13%, siendo el genotipo 16 el más frecuente (2,3%), y ninguno presentó displasia. La infección simultánea por *Treponema pallidum* (HR: 4,02 (IC del 95 %: 1,06–15,24)) y antecedentes de HSIL anal o SCCA (HR: 21,52 (IC del 95 %: 1,59–291,6)) fueron factores de riesgo para la infección por VPH orofaríngea, mientras que la duración del TAR (8,8 frente a 7,4 años) fue un factor protector (HR: 0,989 (IC del 95 %: 0,98–0,99)).

Los autores concluyen que la prevalencia de infección por VPH y displasia fue baja en las mucosas orofaríngeas, y que una mayor exposición al TAR tuvo un efecto protector contra la infección oral por VPH.

Comentario

Estudio muy interesante donde se analiza la prevalencia de infección por VPH en orofaringe, en una cohorte de PVIH en seguimiento en la unidad de enfermedades infecciosas del HU Virgen de las Nieves de Granada. La Dra Carmen Hidalgo y sus compañeros, llevan varios años aportando evidencia sobre el manejo de la infección por VPH y las neoplasias relacionadas en las PVIH. Con este trabajo dan un paso más, y confirman los resultados obtenidos en otras cohortes como la del H Vall de Hebrón, con una prevalencia baja de infección por VPH en la mucosa orofaríngea y ausencia de displasia, probablemente por el efecto protector que presentan determinadas enzimas de la saliva frente al VPH.

2.8. Cambio en la prevalencia de Cánceres asociados y no asociados a SIDA en una cohorte de personas que viven con el VIH durante 28 años.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Cattelan AM, Mazzitelli M, Presa N, Cozzolino C, Sasset L, Leoni D, Bragato B, Scaglione V, Baldo V, Parisi SG. Changing Prevalence of AIDS and Non-AIDS-Defining Cancers in an Incident Cohort of People Living with HIV over 28 Years. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 22;16(1):70. doi: 10.3390/cancers16010070. PMID: 38201498; PMCID: PMC10777974

Palabras clave: Cáncer asociado a SIDA, Cáncer no asociado a SIDA, Infección por VIH

Resumen

Objetivo. La introducción y evolución de los antirretrovirales ha cambiado el panorama de comorbilidades en las personas que viven con VIH (PVIH) al reducir el riesgo de padecer cánceres definidores de sida (ADC). Por el contrario, debido al envejecimiento y la inflamación persistente, la prevalencia y la incidencia de cánceres que no definen el SIDA han aumentado significativamente. El objetivo del estudio es, describir la epidemiología del cáncer en una cohorte durante 28 años, diferenciando tres periodos de tiempo, 1996-2003, 2004-2013, y 2014-2023.

Diseño. Estudio observacional retrospectivo, realizado en la unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Padua, Italia. Se incluyen todos los cánceres primarios que ocurren tras el diagnóstico de VIH o concomitante con él, según los criterios de diagnóstico para cada tipo de tumor. También se incluyen tumores diferentes diagnosticados en un mismo paciente, y no aquellos diagnosticados antes del diagnóstico de VIH. Es una cohorte dinámica en el tiempo debido a muertes, pérdidas de seguimiento y nuevas entradas (cohorte incidente). El seguimiento se calculó tanto en meses como en años-persona, desde el diagnóstico del cáncer hasta la fecha de progresión de la enfermedad, muerte o pérdida del seguimiento o hasta el 31 de mayo de 2023 para los casos restantes. Se incluyeron variables demográficas, virológicas e inmunológicas. Tipo de TAR en el momento del diagnóstico del cáncer, tratamiento y pronóstico del cáncer, fecha y causa relativa de muerte, y si el cáncer era asociado a SIDA o no. Las incidencias brutas anuales se obtuvieron dividiendo el número de nuevos diagnósticos de cáncer por el número de personas con VIH seguidas de forma activa en la unidad. Los sujetos que ya presentaban un diagnóstico de cáncer al inicio de cada período fueron excluidos del denominador. Las tasas de incidencia brutas (por 1000 PVIH) se promediaron durante un período de 4 años. Las tendencias también se probaron con regresión lineal simple. Se realizaron análisis bivariados para investigar posibles diferencias en las características demográficas y clínicas entre los ADC frente a los NADC y entre sujetos con VIH diagnosticados con cáncer en tres décadas distintas: 1996–2003, 2004–2013 y 2014–2023. Se analizó la supervivencia general y libre de enfermedad (SSE) a largo plazo (15 años) estratificando por década de diagnóstico y por tipo de tumor (ADC versus no ADC) utilizando curvas de Kaplan-Meier.

Resultados/Conclusiones. Entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de marzo de 2023, 289 PVIH desarrollaron 308 cánceres durante un total de 1731,7 años-persona de seguimiento. 225

(77,9%) eran varones, con una mediana de edad de 49 años (IQR 41-58), 50,9% HSH, 26 % HTS, y 22,1% UDI. En el momento del diagnóstico de VIH y en la primera presentación del cáncer, la mediana del recuento de células T CD4+ fue de 147 células/ μ L (IQR: 70-290) y 266 células/ μ L (IQR: 120-540), respectivamente. En el momento del primer diagnóstico de cáncer, 188 (65,1%) personas estaban recibiendo terapia antirretroviral y 141 (48,8%) tenían una carga viral <50 copias/ml. Durante el período de estudio, 75 (26%), 90 (31,1%) y 124 (42,9%) tumores primarios fueron diagnosticados en la primera década (1996-2003), la segunda (2004-2013) y la tercera década respectivamente (2014-2023). 166/289 (57,4%) desarrollaron primero un NADC, y 120(41,5%) desarrollaron un ADC. 72(24,9%) fueron diagnosticados de forma simultánea de VIH y cáncer, de estos casos 59,2% fueron ADC frente 0,6% NADC ($p < 0,0001$). En total, 20/289(6,9%) PVIH desarrollaron más de un cáncer. El cáncer más frecuente fue el Sarcoma de Kaposi (21,8%), seguido de LNH (20,1%), carcinoma hepatocelular (7,3%), cáncer anal (6,6%), y cáncer de piel no melanoma (5,5%). El número de ADC disminuyó progresivamente a lo largo de las tres décadas del estudio, mientras que el número de NADC aumentó progresivamente ($p < 0,0001$). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH hasta el desarrollo del cáncer aumentó progresivamente en el tiempo, especialmente entre los NADC. La edad al diagnóstico del cáncer también se incrementó (41,6 años en el primer periodo vs 54,4 en el último, $p < 0,001$). En el primer periodo el diagnóstico simultáneo de cáncer e infección por VIH sucedió en una proporción mayor que en el tercer periodo (42,7% vs 15,3%, $p < 0,001$). La proporción de PVIH con CV indetectable fue también mayor en el último periodo comparado con el primero (74,2% vs 8%, $p < 0,001$). La proporción de progresión del cáncer y remisión permanecieron estables en el tiempo, pese a la mejoría en el control inmunoviológico en el momento del diagnóstico del cáncer. En general, la supervivencia global estimada a 2 años y la supervivencia libre de enfermedad aumentaron significativamente durante los tres periodos de estudio. Esta tendencia no se confirmó en los resultados a largo plazo ni en la población con ADC. Los autores discuten que a lo largo de las tres décadas del estudio observan un marcado descenso de los ADC y un incremento de los NADC, con una mejoría en el tiempo libre de enfermedad para los NADC, mientras permanece constante para los ADC. Analizan los diferentes factores implicados, y concluyen en la importancia de continuar los esfuerzos de investigación, prevención y detección precoz en el contexto del VIH y los factores de riesgo de cáncer asociados, así como de los estudios de prevalencia e incidencia.

Comentario

Estudio en una cohorte italiana, que analiza la incidencia de ADC y NADC en un periodo de casi 30 años, analizando la evolución de estos tumores a lo largo de todo el periodo y los factores implicados. El trabajo concluye destacando la importancia de desarrollar estrategias eficaces para reducir el riesgo de estos cánceres. Entre ellas la mejora del estilo de vida, la limitación del consumo de alcohol, la vacunación contra el VPH, los programas de deshabituación tabáquica y el tratamiento de las coinfecciones por VHB/VHC, así como el fomento de programas de cribado de vigilancia activa, como la citología para lesiones cervicales, las pruebas del VPH y las mamografías para mujeres, el cribado del cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis en grandes fumadores, el cribado del cáncer anal y el cribado del cáncer colorrectal.

2.9. El cáncer de pulmón se presenta a una edad más temprana y es menos probable que sea curable en personas que viven con VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Bhikoo R, Allwood BW, Irusen EM, Koegelenberg CFN. Lung Cancer Presents at a Younger Age and Is Less Likely to be Curable in People Living with HIV. *Respiration* 2024;103(1):47-50. doi: 10.1159/000534464. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37879317

Palabras clave: Cáncer de pulmón, infección por VIH

Resumen

Objetivo. Comparar las características de las personas diagnosticadas de Cáncer de pulmón VIH negativas con aquellas VIH positivas con respecto a datos demográficos, tipo celular, estado funcional y la estadificación del tumor en el momento de la presentación.

Diseño. Estudio descriptivo prospectivo que incluye a todos los pacientes diagnosticados de Cáncer de pulmón primario entre septiembre de 2015 y agosto de 2022 en un hospital de referencia en Sudáfrica. Un equipo multidisciplinar clasificó a todos los pacientes según el sistema de estadificación de la octava edición de las metástasis de los ganglios tumorales de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 1.805 pacientes (edad media 60,0 años), de los cuales 1.129 eran varones. En total, 133 eran PVVIH y 1.292 fueron VIH negativos confirmados, mientras que el resto fueron categorizados como VIH desconocido. Se encontró que las personas que viven con el VIH con cáncer de pulmón eran más jóvenes que el grupo VIH negativo (media [$\pm$ DE] 60,3 [10,1] vs. 54,6 [9,3], $p < 0,001$). Ninguna PVVIH fue diagnosticada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) resecable, y sólo 7 de 133 (6,5%) tenían una enfermedad potencialmente curable (hasta el estadio IIIB) en comparación con 240 de 1.292 pacientes VIH negativos (27,7%, $p < 0,001$). El adenocarcinoma fue el tipo más común tanto en el grupo VIH negativo como en el grupo VIH positivo (46,3% y 39,8%, respectivamente). El Carcinoma de células escamosas CCE fue diagnosticado en el 33,8% del grupo VIH positivo, frente al 39,8% de adenocarcinoma dentro del mismo grupo. No hubo diferencias significativas en la proporción y la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas entre los grupos, ni difirió el estadio de ECOG. Los autores discuten el papel de los factores de riesgo clásicos para Cáncer de pulmón como el tabaco, que no pudieron recoger en este trabajo, y factores propiamente en relación con el propio VIH como la inflamación, la inmunodepresión, y el papel del propio VIH como virus oncogénico directo.

Comentario

El cáncer de pulmón es actualmente la causa mas frecuente de muerte asociada a cáncer en personas con VIH. En este trabajo realizado en un gran hospital de Sudáfrica demuestran que en las PVVIH sucede una media de 6 años antes que en personas VIH negativas, y además en un estadio más avanzado, y estos dos aspectos mostraron significación estadística. Sin

embargo, la situación funcional era aceptable y sin diferencias entre unos y otros, probablemente por la mayor supervivencia y calidad de vida de las PVVIH tras el empleo de TAR de forma casi generalizada en Sudáfrica. Este trabajo, es una confirmación más de la necesidad de realizar detección precoz de Cáncer de pulmón en las PVVIH como principal opción para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de este tumor en las PVVIH.

2.10. El riesgo de Sarcoma de Kaposi (SK) extracutáneo permanece elevado en personas con VIH en la era post-Tratamiento antirretroviral.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Dinh S, Malmström S, Möller IK, Yilmaz A, Svedhem V, Carlander C. Extracutaneous Kaposi sarcoma risk remains higher in people with HIV in the post-ART era. AIDS. 2023 Nov 1;37(13):2041-2048. doi: 10.1097/QAD.0000000000003658. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37451428; PMCID: PMC10552821.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, Infección por VIH,

Resumen

Objetivo. Evaluar la aparición de SK según el estado respecto a la infección por VIH en Suecia a lo largo del tiempo entre 1983 y 2017, con especial atención a la enfermedad extracutánea.

Diseño. La población de estudio incluyó a todas las personas de dentro o fuera de Suecia, nacidas entre 1940 y 2000, residentes en Suecia en algún momento entre 1983 y 2017, y sin diagnóstico previo de cáncer (n: 8.587.829 personas). Para el diagnóstico de VIH se empleó la base InfCareHIV, que se estableció en 2003 e incluye datos de todas las clínicas de VIH en Suecia y, por lo tanto, de más del 99% de PVIH en Suecia, los datos sobre las diagnosticadas antes de 2003 se han complementado retrospectivamente. Para el diagnóstico de SK se utilizó el Registro Sueco de Cáncer, que incluye más del 98% de todos los diagnósticos de cáncer en Suecia. Los individuos con SK se identificaron utilizando el código histológico exclusivo para SK. La población de estudio fue seguida durante dos períodos, preTARGA (1983-1996) y postTARGA (1997-2017). La inclusión fue el 1 de enero de 1983/1997, fecha de inmigración o cuando el participante cumplió 18 años. El final del seguimiento fue la fecha del diagnóstico de SK, otro cáncer, emigración, muerte o el 31 de diciembre de 1996/2017. Tanto PVIH como VIH negativos se incluyeron de manera similar. Se analizaron el sexo, nadir de CD4, $CD4 > o < 200$ cels al diagnóstico de SK, Carga viral (CV) más alta y carga viral al diagnóstico de SK, modo de transmisión, localización del tumor como cutáneo o extracutáneo (oral, genital, tracto gastro-intestinal, pulmones u otro). Se calcularon las tasas de incidencia de SK para evaluar el riesgo absoluto según el estado del VIH. Se utilizó la regresión de Cox para estimar el riesgo relativo de SK según el estado serológico respecto del VIH en la era anterior y posterior al TAR a través de los índices de riesgo (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 %. Los HR se ajustaron por edad de inclusión, año de inclusión, sexo y región de nacimiento. Se utilizó la regresión de Cox para calcular los HR para el SK extracutáneo y el SK cutáneo, respectivamente, según el estado serológico respecto del VIH en la era previa y posterior al TARGA (post-TAR). Se utilizó la regresión de Cox para evaluar la mortalidad general en PVIH y PVIH negativos según el estado de SK en la era posterior al TAR.

Resultado/Conclusiones. La población del estudio fueron 9.440 personas con VIH y 8.422.064 personas VIH negativas. Entre las PVIH, el 33,5% eran mujeres, y el 57,1% fueron nacidos fuera de Suecia. 324 personas fueron diagnosticadas con SK, de las cuales 202 (62,3%) eran PVIH. La mayoría de las PVIH con SK eran HSH (84,5%), desarrollaron SK a una edad más temprana en comparación con las personas VIH negativas (39 frente a 47 años, $P < 0,001$). En comparación con las PVIH sin SK, las PVIH con SK tuvieron una mediana más baja del recuento

nadir de células T CD4+ ($P < 0,001$) y una mediana más alta del pico de ARN del VIH. La incidencia de SK en PVIH alcanzó su punto máximo en 1991 (540 por 100 000 personas-año) y posteriormente disminuyó con el tiempo, mientras que la incidencia en la población VIH negativa se mantuvo baja en el tiempo. En 2017, la incidencia se mantuvo elevada en PVIH en comparación con personas VIH negativas (28 frente a 0,09 por 100 000 personas-año, $P < 0,001$).

En comparación con las personas VIH negativas, el riesgo de SK en PVIH era casi dos mil veces mayor antes del TAR (adjHR 1717, IC 95 % 1228 – 2402) y se mantuvo setecientos veces mayor después del TAR (adjHR 709, IC 95 % 487 – 1031). Las personas con supresión viral tuvieron menores probabilidades de desarrollar SK (adjOR 0,05, IC del 95 %: 0,03 – 0,09), en comparación con las personas sin supresión viral al final del seguimiento. La piel fue la localización más común del SK, tanto para PVIH como para personas VIH negativas. Las PVIH presentaron un tumor extracutáneo con mayor frecuencia en comparación con las personas VIH negativas (17,8% frente a 9,0%, $P: 0,029$). Solo entre las PVIH, el SK extracutáneo se asoció con un recuento nadir de células CD4 <100 células/ml (ORadj 2,07; IC95: 1,06 – 4,02), pero no se asoció estadísticamente de manera significativa con la supresión viral (OR adj 0,88, IC del 95 %: 0,16 – 4,89). No hubo casos de enfermedad extracutánea entre las PVIH con supresión viral. Aquellos con mayor riesgo de SK en la era anterior al TAR eran hombres inmigrantes de África subsahariana (ASS) (ref. hombres nacidos en Suecia), HSH (ref. hombres heterosexuales) y hombres con un recuento nadir de células T CD4 <200 células/ml (ref. nadir recuento de células T CD4 >200). En la era post-TARGA, el riesgo relativo de SK disminuyó en todos los subgrupos, excepto en HSH y hombres con recuento nadir de células T CD4+ <200 células/ml que permaneció elevado. No se demostró un riesgo elevado de SK estadísticamente significativo en hombres migrantes del África subsahariana en la era posterior al TAR. Los hombres VIH diagnosticados con SK en la era posterior al TAR tuvieron un riesgo de muerte casi dos veces mayor en comparación con los hombres VIH sin SK (adjHR 1,67; IC del 95 %: 1,01 – 2,74). Los autores resaltan la fortaleza de un estudio nacional, que abarca tres décadas, y en el que concluyen que la incidencia de SK en PVIH persiste más elevada que en aquellos VIH negativos, incluso en la era postTARGA. Sin embargo, destaca que, en aquellos viralmente suprimidos, no hubo casos de SK extracutáneo, lo que sugiere un curso menos agresivo.

Comentario

El estudio nos permite una perspectiva de la evolución de la incidencia y gravedad del SK en la población VIH positiva en un país europeo como Suecia, y su evolución a lo largo de 30 años de la epidemia del VIH. Los resultados indican la mayor incidencia en PVIH, y mayor gravedad, utilizando el SK extracutáneo como criterio de esta, en aquellos con CD4 mas bajos, y en la era preTAR. El hecho de que la incidencia de SK en inmigrantes africanos subsaharianos, solo fuera mayor en la era preTARGA, indica de forma clara el valor del TAR y su eficacia en la disminución de la incidencia de SK. La conclusión final que podemos extraer es la necesidad de lograr un diagnóstico y un tratamiento precoz de la infección por VIH, que evite el desarrollo de enfermedades oportunistas y cánceres como el SK.



Adherencia, Comorbilidades y Eventos no-SIDA

CAPÍTULO

3

Autor: Dr. Roberto Güerri-Fernández

Capítulo 3.

Adherencia, Comorbilidades y Eventos no-SIDA.

Dr. Roberto Güerri-Fernández

3.1. Antirretrovirales de acción prolongada y la adherencia al tratamiento del VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Jean B Nachega, Kimberly K Scarsi, Monica Gandhi, Rachel K Scott, Lynne M Mofenson, Moherndran Archary, Sharon Nachman, Eric Decloedt, Elvin H Geng, Lindsay Wilson, Angeli Rawat, John W Mellors. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. Lancet HIV. 2023 May;10(5):e332-e342. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00051-6. Epub 2023 Apr 14.

Palabras clave: Cabotegravir, Rilpivirina, Long-Acting, Adherencia, Poblaciones Especiales

Resumen

Objetivo. Revisar el estado del arte de la terapia antirretroviral de acción prolongada

Diseño del estudio. Revisión

Resultados/Conclusiones. La inyección intramuscular de cabotegravir y rilpivirina de acción prolongada es una combinación novedosa de terapia antirretroviral (ART) de acción prolongada aprobada para su uso como un régimen completamente supresor para personas que viven con VIH. La ART de cabotegravir con rilpivirina de acción prolongada ha reducido la frecuencia de dosificación requerida de una vez al día a inyecciones una vez al mes o cada 2 meses. Esta nueva era de ART de acción prolongada, que incluye otros antirretrovirales y formulaciones en varias etapas de desarrollo clínico, tiene una promesa tremenda para cambiar el estándar de tratamiento del VIH. Aunque la ART de acción prolongada tiene un alto potencial para ser revolucionaria en el panorama del cuidado, prevención y cascada de tratamiento del VIH, se necesitan más datos para sustentar su eficacia y rentabilidad entre los pacientes en riesgo de no adherencia y a través de grupos de edad, embarazo y posparto. Se necesitan esfuerzos de defensa y cambios en las políticas para optimizar un alcance sostenido, de alta calidad y equitativo de la ART de acción prolongada, especialmente en países de bajos y medianos ingresos donde reside la mayoría de las personas que viven con VIH, para obtener los beneficios completos de la ART de acción prolongada.

Comentario

Este trabajo proporciona una revisión exhaustiva sobre el uso de tratamiento antirretroviral en una formulación de acción prolongada (LA-ART) en el tratamiento del VIH. En el artículo se destaca el cambio paradigmático que estas nuevas terapias representan en la lucha contra el virus. Los autores discuten cómo el tratamiento de acción prolongada con cabotegravir+rilpivirina ha cambiado las actuales pautas de terapia antirretroviral al reducir la frecuencia de dosificación de diaria a mensual (en algunos estudios y momentos en EEUU) o bimensual (en su indicación actual). Una de las consecuencias de esta innovación no solo es comodidad para las personas con VIH sino que puede permitir mejorar la adherencia al tratamiento, especialmente por desafíos relacionados con las barreras de adherencia debido a efectos secundarios, cansancio en el seguimiento del tratamiento, estigma o sencillamente aversión a las pastillas.

En el trabajo también se analizan las potenciales limitaciones de este tratamiento, como pueden ser la necesidad de más datos para establecer su eficacia y coste-efectividad entre diferentes grupos de

pacientes, como aquellos en riesgo de no adherencia, embarazadas y durante el postparto. Se enfatiza la importancia de esfuerzos de defensa y cambios en políticas para optimizar el acceso equitativo, especialmente en países de bajos y medianos ingresos donde reside la mayoría de las personas viviendo con VIH.

El artículo también aborda el desafío de la aparición de resistencias. La terapia de acción prolongada ofrece la ventaja de eliminar la adherencia de la ecuación ya que este tipo de tratamiento en este momento implica realizar una terapia directa observada. La gestión de la "cola farmacocinética", o las concentraciones decrecientes de medicamento después de la discontinuación del producto, es crucial para prevenir la resistencia.

Los autores concluyen que estos nuevos tratamientos de acción prolongada tienen el potencial de transformar el panorama de la atención del VIH, pero se necesitan más datos y esfuerzos para maximizar su impacto en la pandemia del VIH.

3.2. Modelando el impacto de la adherencia al tratamiento en la transmisión de la resistencia a los fármacos del VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Lai H, Li R, Li Z, Zhang B, Li C, Song C, Zhao Q, Huang J, Zhu Q, Liang S, Chen H, Li J, Liao L, Shao Y, Xing H, Ruan Y, Lan G, Zhang L, Shen M. Modelling the impact of treatment adherence on the transmission of HIV drug resistance. J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 2;78(8):1934-1943. doi: 10.1093/jac/dkad186. PMID: 37311203.

Palabras clave: VIH, terapia antirretroviral, Adherencia, Resistencia.

Resumen

Objetivo. Explorar el impacto de la adherencia al TAR en la transmisión de la resistencia a los medicamentos podría proporcionar perspectivas para controlar la epidemia de VIH.

Diseño del estudio. Se creó un modelo de transmisión dinámica que incorpora las tasas de diagnóstico, tratamiento y adherencia dependientes del recuento de células CD4 con resistencia a fármacos antirretrovirales transmitida (TDR) y resistencia a fármacos adquirida. Este modelo fue calibrado y validado por los datos de vigilancia del VIH/SIDA de 2008-2018 y la prevalencia de TDR entre personas recién diagnosticadas sin tratamiento previo de Guangxi, China, respectivamente. El objetivo fue identificar el impacto de la adherencia sobre la resistencia a los medicamentos y las muertes durante la expansión del TAR.

Resultados/Conclusiones. En el caso base (TAR con 90% de adherencia y 79% de cobertura), se proyecta que el total acumulado de nuevas infecciones, nuevas infecciones resistentes a los medicamentos y muertes relacionadas con el VIH entre 2022 y 2050 sería de 420 539, 34 751 y 321 671. Aumentar la cobertura al 95% reduciría las infecciones (muertes) totales nuevas anteriores en un 18.85% (15.75%). Reducir la adherencia a menos del 57.08% (40.84%) contrarrestaría estos beneficios de aumentar la cobertura al 95% en la reducción de infecciones (muertes). Cada disminución del 10% en la adherencia necesitaría un aumento del 5.07% (3.62%) en la cobertura para evitar un aumento en infecciones (muertes). Aumentar la cobertura al 95% con una adherencia del 90% (80%) aumentaría las infecciones resistentes a los medicamentos anteriores en un 11.66% (32.98%). Por tanto, una disminución en la adherencia podría contrarrestar los beneficios de la expansión del TAR y exacerbar la transmisión de la resistencia a los medicamentos. Asegurar la adherencia de los pacientes tratados podría ser tan importante como expandir el TAR a los individuos no tratados.

Comentario

Uno de los aspectos relevantes de este trabajo es que ha sido realizado en China. Si bien es cierto que el contexto social puede afectar a la dinámica de transmisión de la infección por VIH lo cierto es que este artículo es un análisis exhaustivo y detallado sobre cómo la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) puede influir en la transmisión de resistencias al TAR. A través de un modelo de transmisión dinámico que integra diversos factores como el recuento de linfocitos CD4, se ha buscado estimar cómo influyen los efectos de diferentes niveles de adherencia y cobertura del tratamiento en la propagación de resistencias a TAR y las tasas de mortalidad asociadas.

El estudio pone de manifiesto un punto crucial para cualquier condición médica, pero sobre todo para una como la infección VIH: la importancia de la adherencia al tratamiento. Según el estudio, mantener una alta tasa de adherencia no sólo ayuda a controlar la enfermedad en el paciente individual, sino que también reduce el riesgo de que surjan y se transmitan variantes resistentes del virus. Esto es especialmente significativo ya que la resistencia a los medicamentos puede comprometer severamente la eficacia del tratamiento, conduciendo a un incremento en la mortalidad.

El modelo utilizado fue validado con datos de vigilancia del VIH/SIDA y prevalencia de resistencia transmitida en individuos recién diagnosticados en Guangxi, China, entre 2008 y 2018. En un momento en que disponemos terapias 100% efectivas, las acciones deberían ir dirigidas a garantizar la adherencia. Ya que lo que se evidencia en el modelo del estudio es que la adherencia impacta directamente en el resurgir de resistencias a TAR y, en consecuencia, el riesgo de su transmisión. El estudio sugiere que cada 10% de disminución en la adherencia requeriría aproximadamente un 5% de aumento en la cobertura del tratamiento para mantener constantes las tasas de infección y mortalidad. Esto subraya la complejidad y la interdependencia entre adherencia y cobertura en la gestión de la salud pública y la lucha contra el VIH. Por eso mismo, asegurar una alta adherencia al tratamiento debería ser una prioridad tan crítica como la expansión del acceso a estos tratamientos.

3.3. Fracaso virológico y adherencia al tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos jóvenes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Adeilton Cleison Borges Daltro, Carla Santos Almeida, Adriana Graça Costa Unfried, Talita Rocha de Aquino, Ana Gabriela Álvares Travassos. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in adolescents and young adults living with human immunodeficiency virus. Trop Med Int Health.2023;28:162–174. Doi: <https://doi.org/10.1111/tmi.13854>

Palabras clave: VIH; adolescentes; adherencia al tratamiento; fracaso del tratamiento; adultos jóvenes.

Resumen

Objetivo. Identificar factores asociados con el fracaso virológico y la adherencia al tratamiento farmacológico en adolescentes y adultos jóvenes (10 a 24 años) que viven con VIH.

Diseño del estudio. Revisión sistemática utilizando las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud e incluyendo artículos publicados entre 2009 y 2021. Los datos se analizaron en seis categorías: factores individuales, aspectos farmacológicos/relacionados con la terapia, factores relacionados con la infección por VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), estigma del VIH/SIDA, apoyo social y sistemas/servicios de salud. El protocolo del estudio quedó registrado en la plataforma PROSPERO (CRD42020167581).

Resultados/Conclusiones. Se encontraron un total de 19.819 artículos en la búsqueda inicial y se incluyeron 31 estudios en esta revisión sistemática. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en el continente africano. El sexo masculino, el consumo de alcohol, la baja educación, los efectos adversos de la medicación, la falta de apoyo social, el estigma relacionado con el VIH/SIDA, la necesidad de transporte para acceder al servicio de salud y el olvido se vincularon con la mala adherencia a la terapia. Se logró una buena adherencia con una nutrición suficiente, un buen apoyo social, una mayor confianza en el uso de la terapia y menos efectos secundarios del TAR. Los niveles bajos de CD4, el consumo de alcohol, el abuso de sustancias, el bajo nivel educativo, el incumplimiento de la medicación y los olvidos se vincularon con el fracaso virológico. Los factores individuales, sociales y estructurales constituyen barreras para la adherencia al TAR entre adolescentes y adultos jóvenes. Es necesario conocer las dificultades relacionadas con el uso de la terapia para elaborar estrategias específicas que creen condiciones para mejorar la adherencia a la medicación y la supresión viral, reduciendo los niveles de fracaso virológico en esta población.

Comentario

Este trabajo analiza aspectos relacionados con la adherencia y el consiguiente fracaso virológico en población adolescente y adulta joven. Aunque es una población restringida, tiene interés porque proporciona insights críticos que son fundamentales para mejorar las estrategias de intervención en este grupo demográfico específico. El estudio está planteado en forma de una revisión sistemática de la literatura disponible en bases de datos como PubMed y Biblioteca Virtual en Salud, durante el período (2009-2021) y categoriza los factores influyentes en seis grupos principales: individuales,

farmacológicos, relacionados con la infección por VIH, estigma asociado al VIH, apoyo social, y sistemas/servicios de salud.

Lo que muestra este trabajo es que existe una clara conexión entre factores socioeconómicos y de comportamiento, como el nivel educativo bajo y el consumo de alcohol, con la mala adherencia al tratamiento y el consecuente fracaso virológico. Estos resultados destacan la importancia de considerar el contexto social y personal del paciente al diseñar e implementar programas de tratamiento para el VIH. Además, el estudio resalta cómo el apoyo social efectivo, una nutrición adecuada y la gestión de los efectos secundarios pueden mejorar significativamente la adherencia al tratamiento.

Aunque la población en la que está realizada el estudio es adolescente y adultos jóvenes, es evidente que los hallazgos pudieran ser superponibles a la población adulta. Uno de los aspectos más destacables del estudio es su enfoque en la población de jóvenes, quienes a menudo enfrentan desafíos únicos en el manejo de su salud debido a barreras estructurales, como la necesidad de transporte para acceder a los servicios de salud, y barreras psicosociales, como el estigma y la falta de apoyo social.

En consecuencia, para combatir el fracaso virológico y mejorar la adherencia al tratamiento en esta población, es crucial comprender y abordar tanto los factores individuales como los estructurales.

3.4. Incidencia de infección respiratoria bacteriana y neumonía en personas con VIH con y sin limitación del flujo aéreo.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Heidari SL, Hove-Skovsgaard M, Arentoft NS, Svartstein AW, Møller DL, Jensen CS, Benfield T, Jensen JS, Thudium RF, Nielsen SD. Incidence of bacterial respiratory infection and pneumonia in people with HIV with and without airflow limitation. Int J Infect Dis. 2024 Feb;139:183-191. doi: 10.1016/j.ijid.2023.12.009. Epub 2023 Dec 27.

Palabras clave: VIH; Limitación Crónica del Flujo Aéreo; Streptococcus pneumoniae.

Resumen

Objetivo. El objetivo fue determinar la tasa de incidencia, la composición de patógenos y los factores de riesgo, en particular la limitación del flujo de aire, asociados con la infección respiratoria bacteriana y la neumonía en una cohorte prospectiva de personas con VIH (PWH) bien tratadas entre 2015 y 2021.

Diseño del estudio. Se incluyeron 1.007 personas con VIH del estudio Copenhagen Comorbilidad en la infección por VIH (COCOMO). Se realizó espirometría en el momento de la inclusión. Las muestras de microbiología se recolectaron de forma prospectiva. La incidencia acumulada se determinó mediante el estimador de Aalen-Johansen. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox para calcular los factores de riesgo, ajustados por variables tradicionales y específicas del VIH.

Resultados/Conclusiones. Las tasas de incidencia de primera infección respiratoria bacteriana y neumonía fueron 12,4 (IC 95%: 9,7-15,5) y 5,5 (IC 95%: 3,8-7,7) por 1000 personas-año, respectivamente. La incidencia acumulada de neumonía fue cuatro veces mayor en las PCH con limitación del flujo aéreo (11,8% frente a 3,2%, $P < 0,001$). Los factores de riesgo de infección respiratoria bacteriana fueron la limitación del flujo de aire (cociente de riesgo [HR] 2,9, [IC del 95 %: 1,7-5,1], $P < 0,001$), fumar (HR 2,3, [IC del 95 %: 1,4-3,8], $P < 0,001$) y evento previo que definió el SIDA (HR 2,0, [IC del 95 %: 1,2-3,3], $P = 0,009$). Para la neumonía, la limitación del flujo de aire (HR 2,7, [IC del 95 %: 1,2-6,3], $P = 0,016$), el tabaquismo (HR 2,5, [IC del 95 %: 1,2-5,4], $P = 0,016$) y la edad avanzada (HR 1,5, [IC 95%: 1,1-2,1], $P = 0,015$) se identificaron como factores de riesgo. Los autores concluyen en la necesidad de hacer un mayor énfasis en la prevención de la limitación del flujo de aire, incluido el abandono del hábito de fumar, puede reducir la carga de infección respiratoria bacteriana y neumonía en las personas con VIH.

Comentario

Este trabajo del grupo de estudio del Copenhagen Comorbidity in HIV infection (COCOMO) aborda una cuestión interesante sobre la comorbilidad asociada a la infección VIH. Muestra las principales complicaciones respiratorias en personas con VIH (PWH), resaltando especialmente la importancia de la comorbilidad respiratoria en esta población. La muestra se obtuvo entre 2015 y 2021, siendo una población contemporánea y cuyos resultados podrían ser similares a las de otros países occidentales. Este trabajo muestra que las tasas de incidencia de infecciones respiratorias bacterianas y neumonía son preocupantemente elevadas, siendo aún más críticas entre aquellos con limitación del flujo aéreo.

El estudio destaca que la incidencia acumulada de neumonía es cuatro veces mayor en PWH con limitación del flujo aéreo comparado con aquellos sin esta condición. Además, se identificaron como factores de riesgo para infecciones respiratorias bacterianas la propia limitación del flujo aéreo, el tabaquismo y eventos previos definitorios de SIDA. Estos hallazgos son importantes porque, tal y como se ve en las consultas, el aumento de las comorbilidades, entre ellas la respiratoria, hace imperativo optimizar el manejo de las mismas.

La asociación entre la limitación del flujo aéreo y un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias y neumonía subraya la necesidad de una evaluación respiratoria integral en la atención de PWH. Este punto es vital considerando que la limitación del flujo aéreo puede ser tanto una consecuencia del tabaquismo como de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), condiciones comunes en la población general y aparentemente más perjudiciales en individuos con VIH debido a su sistema inmunológico comprometido.

Además, el estudio advierte sobre la importancia del cese del tabaquismo como medida preventiva. Dejar de fumar podría reducir significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias severas y, por ende, mejorar la calidad de vida de las PWH. Este enfoque preventivo no solo aborda las manifestaciones directas del VIH, sino también las condiciones comórbidas que pueden agravar el curso de la enfermedad o el pronóstico del paciente.

3.5. La relación CD4/CD8 y el recuento de células T CD8+ como marcadores pronósticos de mortalidad no relacionada con el SIDA en personas que viven con el VIH. Una revisión sistemática y un metanálisis.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Ron R, Martínez-Sanz J, Herrera S, Ramos-Ruperto L, Díez A, Sainz T, Álvarez-Díaz N, Correa-Pérez A, Muriel A, López-Alcalde J, Pérez-Molina JA, Moreno S, Serrano-Villar S. CD4/CD8 ratio and CD8+ T-cell count as prognostic markers for non-AIDS mortality in people living with HIV. A systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2024 Feb 1;15:1343124. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1343124. eCollection 2024.

Palabras clave: VIH, ratio CD4/CD8, comorbilidades, mortalidad.

Resumen

Objetivo. Analizar el ratio CD4/CD8 como marcador útil para eventos no relacionados con el SIDA.

Diseño del estudio. Revisión sistemática y un metanálisis de estudios publicados entre 1996 y 2023, que incluían a personas que viven con el VIH en tratamiento antirretroviral y que informaban la relación CD4/CD8 o los recuentos de CD8+. El resultado primario fue la mortalidad no relacionada con el SIDA o la mortalidad por todas las causas. Realizamos un metanálisis estándar por pares de efectos aleatorios que comparó la proporción CD4/CD8 baja versus alta con un punto de corte predefinido de 0,5. (CRD42020170931).

Resultados/Conclusiones. Se identificaron 2.479 estudio. Se incluyeron 20 estudios en la revisión sistemática. Siete estudios encontraron una asociación entre las categorías de ratio CD4/CD8 bajo y un mayor riesgo de mortalidad, con puntos de corte variables entre 0,4 y 1. Se seleccionaron cuatro estudios para el metanálisis, incluidos 12.893 participantes y 618 muertes informadas. Los pacientes con valores de ratio CD4/CD8 inferiores a 0,5 mostraron un mayor riesgo de mortalidad (OR 3,65; IC 95% 3,04 – 4,35; I² = 0,00%) en comparación con aquellos con valores más altos. Si bien el metanálisis de los recuentos de células T CD8+ no fue factible debido a diferencias metodológicas entre los estudios, la revisión sistemática sugiere un impacto pronóstico negativo de valores más altos (>1138 a 1500 células/UI) a largo plazo.

Este estudio apoya el uso del ratio CD4/CD8 como marcador pronóstico en la práctica clínica, especialmente en pacientes con valores inferiores a 0,5.

Comentario

Este estudio aporta evidencia sobre la utilidad del ratio CD4/CD8 como marcador pronóstico en personas viviendo con VIH (PLHIV), abordando una temática de larga discusión respecto a su capacidad predictiva en comparación con el recuento absoluto de CD4 y el papel de los recuentos de células T CD8+. La revisión sistemática y meta-análisis incluye estudios desde 1996 hasta 2023 lo que refuerza la relevancia de este marcador, especialmente en la predicción de la mortalidad no relacionada con el SIDA y la mortalidad por todas las causas.

Los hallazgos de este estudio son particularmente significativos; identificando a través del análisis de 20 estudios que un ratio CD4/CD8 bajo está asociado con un mayor riesgo de mortalidad. Específicamente, aquellos pacientes con un ratio inferior a 0.5 presentaron un riesgo de mortalidad considerablemente más alto, con una odds ratio de 3.65. Este resultado sugiere que el ratio CD4/CD8 puede ser un indicador más eficaz para la toma de decisiones clínicas, comparado con el análisis de los conteos de CD4 o CD8 por sí solos.

Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores, el estudio también destaca la necesidad de estandarizar los criterios para la medición del ratio, los puntos de corte y los tiempos hasta el evento en futuras investigaciones. Esta estandarización es esencial para validar plenamente el ratio CD4/CD8 como un marcador confiable en la práctica clínica.

Por tanto, en base a lo presentado en el estudio se puede destacar el potencial del ratio CD4/CD8 en la evaluación pronóstica de las PWH pero que se tendrá que ver cómo se estandariza, cómo se aplica en la práctica y que implicación real en la clínica tiene.

3.6. Validación externa de la puntuación Dat'AIDS: una puntuación de riesgo para predecir la mortalidad general a 5 años en personas que viven con el VIH de 60 años o más.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Hentzien M, Frossard J, Kouyos R, Prendki V, Damas J, Hofmann E, Braun D, Schmid P, Bernasconi E, Ragozzino S, Efthimiou O, Delpierre C, Allavena C, Bani-Sadr F, Calmy A; Swiss HIV Cohort Study. External validation of the Dat'AIDS score: A risk score for predicting 5-year overall mortality in people living with HIV aged 60 years or older. HIV Med. 2024 Jan;25(1):72-82. doi: 10.1111/hiv.13534. Epub 2023 Aug 24.

Palabras clave: VIH; Estudios cohortes; mortalidad; comorbilidad.

Resumen

Objetivo. Realizar una validación externa de la puntuación Dat'AIDS para predecir la mortalidad general a 5 años entre personas con VIH (PWH) de 60 años o más.

Diseño del estudio. Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de los sitios que participaron en el Estudio de cohorte suizo sobre el VIH (SHCS). Se calculó la puntuación Dat'AIDS en PWH de 60 años o más en su primera visita entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020. Se excluyeron las personas que viven con VIH-2 y aquellas cuya puntuación Dat'AIDS no se pudo calcular. Los pacientes fueron seguidos hasta el 1 de enero de 2020. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas. El estado vital se recopiló durante todo el período de estudio. Obtuvimos estadísticas descriptivas de población y puntuación y evaluamos la discriminación y calibración de la puntuación.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 2205 participantes (82% hombres) con una mediana de edad [rango intercuartil (IQR)] de 62,0 (60,3-67,0) años, en su mayoría con viremia <50 copias/mL (92,7%). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 15,9 años y la mediana (RIQ) del recuento de células CD4 en el momento del reclutamiento fue de 586 (420-782) células/μL. En total, se registraron 152 muertes durante un período de seguimiento total de 7.147 pacientes-año. La mediana (RIQ) de la puntuación Dat'AIDS observada fue 3 (0-8). Las capacidades discriminativas fueron buenas ya que el estadístico C fue de 0,73 (IC del 95 %: 0,69-0,77) y consistente en todos los subgrupos. La comparación de las probabilidades de supervivencia observadas y esperadas mostró una buena calibración. Este estudio concluye que la validación externa de la puntuación Dat'AIDS en pacientes de 60 años o más demostró que podría ser una herramienta útil no sólo para fines de investigación, sino también para identificar pacientes mayores con mayor riesgo de mortalidad y diseñar las intervenciones más adecuadas.

Comentario

Este artículo presenta un estudio centrado en PWH de 60 años o más, utilizando la herramienta Dat'AIDS score para predecir la mortalidad a cinco años. La importancia de este estudio radica en su enfoque en una población de edad avanzada, un grupo que a menudo presenta desafíos únicos debido a la coexistencia de comorbilidades y la inmunosenescencia asociada con el VIH y el envejecimiento. Con un diseño robusto mediante una cohorte bien conocida y bien trabajada en un período de 2015 a 2020 los resultados muestran cómo durante un período de seguimiento total de 7147 años-

paciente, se registraron 152 muertes, con una buena predicción de mortalidad (score de capacidad discriminativa (C-statistic de 0.73)), y buena calibración entre las probabilidades de supervivencia observadas y esperadas todo ello refuerza la validez del Dat'AIDS score como herramienta predictiva.

En definitiva, en este artículo se refuerza la utilidad de Dat'AIDS score para identificar a los pacientes mayores con un riesgo más alto de mortalidad, permitiendo personalizar las intervenciones médicas para esta población vulnerable. Este estudio es un paso adelante en la personalización del cuidado de la salud para las PWH mayores, asegurando que las intervenciones sean tanto efectivas como eficientes.

3.7. Las tendencias y los factores de riesgo de los cánceres defintorios de SIDA y los cánceres que no definen el SIDA en adultos que viven con y sin VIH: una revisión narrativa.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Mathoma A, Sartorius B, Mahomed S. The Trends and Risk Factors of AIDS-Defining Cancers and Non-AIDS-Defining Cancers in Adults Living with and without HIV: A Narrative Review. J Cancer Epidemiol. 2024 Mar 21;2024:7588928. Doi: 10.1155/2024/7588928. eCollection 2024.

Palabras clave: HIV; cáncer no-SIDA; cáncer defintorio de SIDA; mortalidad; factores pronósticos

Resumen

Objetivo. Este trabajo tiene como objetivo explorar la evidencia disponible sobre las tendencias de los cáncer defintorios de SIDA (ADC) y los cáncer no defintorios de SIDA (NADC) y los factores de riesgo asociados entre las personas adultas que viven con el VIH.

Diseño del estudio. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Web of Science y EBSCO para identificar artículos publicados entre 2010 y 2023 que informaran tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, incluidos ADC y NADC entre personas que viven con el VIH. Comparamos las tendencias y tasas de personas que viven con el VIH con adultos VIH negativos y evaluamos más a fondo los factores de riesgo relacionados.

Resultados/Conclusiones. Para el estudio se seleccionaron un total de 1.886 artículos potencialmente elegibles y de estos, 36 se incluyeron en este estudio. Más del 50% (n = 20) de ellos tenían su sede en países de altos ingresos. Diecisiete estudios informaron una mayor prevalencia de NADC en comparación con ADC, y doce de ellos se realizaron en países de altos ingresos. Por el contrario, ocho de cada doce estudios que informaron una mayor prevalencia de ADC en comparación con NADC procedían de países de ingresos bajos, medianos y medianos altos. Diez estudios indicaron una mayor incidencia de ADC (6 estudios) y NADC (4 estudios) entre las personas que viven con el VIH en comparación con las personas VIH negativas. Por el contrario, sólo dos estudios observaron un aumento de los NADC entre la población VIH negativa. Al comparar la mortalidad, siete de nueve estudios mostraron muertes elevadas relacionadas con NADC en comparación con ADC. Los principales factores de riesgo identificados para cualquier cáncer, NADC y mortalidad relacionada fueron la edad avanzada y la mayor duración de la infección por VIH, mientras que los recuentos más bajos de células CD4 (<200 células/ μ l) se asociaron con la aparición de ADC y NADC.

Una de las conclusiones relevantes del estudio es que la infección crónica por VIH combinada con la edad avanzada de las personas que viven con el VIH que toman terapia antirretroviral parece haber contribuido al aumento de la carga de cáncer, en particular la incidencia de NADC y la mortalidad asociada. Estos hallazgos resaltan la importancia de realizar pruebas de detección de cánceres de alto riesgo entre las personas que viven con el VIH para una detección temprana y un tratamiento que garantice mejores resultados.

Comentario

En este artículo se ofrece un análisis exhaustivo sobre las tendencias en diagnóstico de cáncer tanto los defintorios de SIDA (ADCs) como los no-SIDA(NADCs) entre PWH. Al explorar la incidencia y mortalidad asociadas con estas neoplasias, el estudio no solo destaca diferencias significativas entre las poblaciones con y sin VIH, sino que también señala variaciones importantes entre diferentes regiones económicas.

En el estudio se identifican y comparan tendencias en la prevalencia de ADCs y NADCs. Un hallazgo destacable es que, aunque los ADCs han sido históricamente prevalentes entre las PWH, la incidencia de NADCs está aumentando, particularmente en países de altos ingresos, lo que refleja una transición en los patrones de enfermedad a medida que esta población envejece y vive más tiempo con VIH. Por otro lado, los ADCs son más comunes en países de ingresos bajos y medios, probablemente reflejando diferencias en acceso y calidad del tratamiento antirretroviral, así como en las estrategias de prevención y detección de cáncer.

Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de implementar programas de cribado específicos para cáncer en la población PLHIV. La detección temprana y el tratamiento adecuado son esenciales para mejorar los resultados y calidad de vida en esta población, destacando la necesidad de integrar los cuidados oncológicos en la gestión integral del VIH.

3.8. Infecciones neurológicas en personas con VIH: patrones epidemiológicos y clínicos cambiantes.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Wan MM, Gill MJ, Fonseca K, Krentz H, Power C, Lang R. Neurologic infections in people with HIV: shifting epidemiological and clinical patterns. AIDS. 2024 Jan 1;38(1):49-58. doi: 10.1097/QAD.0000000000003723. Epub 2023 Sep 11.

Palabras clave: VIH; infecciones neurológicas; comorbilidad; pronóstico.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio es definir la frecuencia, los factores de riesgo y los resultados clínicos de las infecciones neurológicas tanto definitorias como no definitorias de SIDA entre personas con VIH (PWH).

Diseño del estudio. Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo vinculando la base de datos clínica de la Clínica de VIH del Sur de Alberta (SAC) con las bases de datos del hospital regional y de microbiología para identificar casos y la morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones neurológicas de 1995 a 2018. Las infecciones neurológicas se clasificaron en definitorias de SIDA y no definitorias de SIDA. Se calcularon las tasas de incidencia anual por 1.000 personas-año. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox estimaron los índices de riesgo ajustados (aHR) y los intervalos de confianza del 95% de los factores de riesgo de infecciones neurológicas en PWH y los resultados de mortalidad.

Resultados/Conclusiones. Entre 2910 PCH que contribuyeron con 24 237 años de seguimiento, se identificaron 133 (4,6%) infecciones neurológicas; 107 (80%) eran definiciones de SIDA y 26 (20%) no eran definiciones de SIDA. Si bien la incidencia de infecciones neurológicas que definen el SIDA disminuyó con el tiempo, no se observaron cambios en la incidencia de infecciones que no definen el SIDA. El riesgo de tener cualquier infección neurológica fue mayor entre las personas con VIH de raza negra (aHR = 2,5 [1,6-4,0]) (frente a las personas con VIH de raza blanca) y aquellas con un nadir de células T CD4+ de menos de 200 células/ μ l (aHR = 6,6 [4,0-11,1]) (frente a ≥ 200 células/ μ l). Se produjeron más infecciones neurológicas que definen el SIDA en personas con VIH con recuentos de células T CD4+ más bajos y cargas virales de VIH más altas. Las personas con infecciones neurológicas experimentaron más convulsiones, accidentes cerebrovasculares, mortalidad por todas las causas (aHR = 2,2 [1,5-3,2] y mortalidad relacionada con el VIH (aHR = 6,4 [3,9-10,7] (frente a ninguna infección neurológica).

En definitiva, el estudio concluye que tanto las infecciones neurológicas que definen el SIDA como las que no lo son, continúan ocurriendo en personas con VIH, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad significativas. El diagnóstico temprano y el inicio del TAR siguen siendo cruciales para prevenir infecciones neurológicas en las personas con VIH.

Comentario

Este estudio realizado en Canadá entre 1995 y 2018 ofrece una visión detallada de las infecciones neurológicas, tanto definitorias de SIDA como no definitorias de SIDA, en PWH. En él se destaca que,

si bien la incidencia de infecciones neurológicas definitorias de SIDA ha disminuido con el tiempo, la incidencia de infecciones no definitorias de SIDA se ha mantenido estable, subrayando la persistente vulnerabilidad de esta población a complicaciones neurológicas graves.

Los resultados indican que las infecciones neurológicas están asociadas con consecuencias clínicas significativas, incluyendo un aumento en la incidencia de convulsiones y accidentes cerebrovasculares, así como en la mortalidad general y relacionada con el VIH. Este estudio identifica que los factores de riesgo más prominentes para desarrollar cualquier infección neurológica incluyen ser de ascendencia negra, con un riesgo 2.5 veces mayor en comparación con los PWH blancos, y tener un nadir de células T CD4+ menor de 200 células/ μ l, que eleva el riesgo a 6.6 veces.

Este estudio no hace más que redundar en la importancia crítica del diagnóstico temprano y el consiguiente inicio temprano del tratamiento antirretroviral. A medida que la población de PWH envejece y vive más tiempo gracias a la ART efectiva, es fundamental mantener una vigilancia continua y gestionar de manera proactiva los factores de riesgo para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada a estas infecciones neurológicas.

3.9. La combinación del índice de comorbilidad de Charlson y los índices VACS mejora la precisión del pronóstico de mortalidad por todas las causas en pacientes con y sin VIH en la Administración de Salud de Veteranos.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: McGinnis KA, Justice AC, Marconi VC, Rodriguez-Barradas MC, Hauser RG, Oursler KK, Brown ST, Bryant KJ, Tate JP; Veterans Aging Cohort Study. Combining Charlson comorbidity and VACS indices improves prognostic accuracy for all-cause mortality for patients with and without HIV in the Veterans Health Administration. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jan 31;10:1342466. Doi: 10.3389/fmed.2023.1342466. eCollection 2023.

Palabras clave: VIH; comorbilidad; Índice de comorbilidad de Charlson; VACS index 2.0.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio es conocer si combinar el índice de comorbilidad de Charlson mejora la precisión del Veterans Aging Cohort (VACS) Index 2.0 para la predicción de mortalidad en PWH.

Diseño del estudio. Para maximizar nuestra capacidad de modelar la mortalidad entre grupos de mayor edad, comenzamos con personas sin VIH (PwoH) en la cohorte de Veteranos (VA) de 2007 a 2017, divididos en muestras de desarrollo y validación. Los predictores iniciales incluyeron la edad y los componentes del índice de Charlson y VACS (excluyendo el recuento de CD4 y el ARN del VIH). Los pacientes fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2021. Utilizamos modelos de Cox para desarrollar la puntuación VACS-Charlson y estimamos la mortalidad mediante un modelo de supervivencia paramétrico (gamma). Comparamos la precisión utilizando estadísticas C y curvas de calibración en la validación general y dentro de los subgrupos (género, edad ≥ 65 años, raza/etnia y puntuación del Charlson). Luego aplicamos VACS-Charlson en PWH y comparamos su precisión con la edad, el índice VACS 2.0, Charlson y VACS-Charlson con CD4 y ARN del VIH agregados.

Resultados. La muestra analítica estuvo compuesta por 6.588.688 PwoH y 30.539 PWH. Entre las PwoH/PWH, la edad media fue 65/55 años; 6%/3% eran mujeres; 15%/48% eran negros y 5%/7% hispanos. VACS-Charlson proporcionó la mejor discriminación (estadística C = 0,81) con una calibración excelente (la mortalidad prevista y observada se superpuso en gran medida) en general y dentro de los subgrupos. Cuando se aplicó VACS-CCI a PWH, demostró una discriminación similar al índice VACS 2.0 (estadística C = 0,77 para ambos), pero una calibración superior entre aquellos con CD4 < 200 . La discriminación mejoró cuando se agregaron CD4 y ARN del VIH VACS-Charlson (C - estadística = 0,79). Las enfermedades hepáticas y renales, la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades malignas y la demencia se asociaron negativamente con CD4 (p-tendencias todas $< 0,0001$).

En **conclusión**, entre las PWH y las PwoH en la atención de VA, la edad por sí sola discrimina débilmente el riesgo de mortalidad. VACS Index 2.0, índice de Charlson y VACS-Charlson proporcionan una mejor discriminación, pero VACS-Charlson está calibrado de manera más consistente. La asociación de enfermedades comórbidas con CD4 más bajos subraya el probable papel del VIH en enfermedades distintas del SIDA. El trabajo futuro incluirá agregar CD4 y ARN del VIH a VACS-Charlson y validarlo con datos independientes.

Comentario

Este estudio avanza en la predicción de mortalidad entre PWH al incorporar el índice de comorbilidad de Charlson al índice VACS 2.0, creando el VACS-Charlson. Utilizando la amplia base de datos de la Administración de Salud de la cohorte de Veteranos, abarcando más de 6 millones de personas sin VIH y 30,539 PWH. Los resultados mostraron que el VACS-Charlson mejora significativamente la discriminación y calibración en comparación con el índice VACS 2.0 original, especialmente en individuos con niveles bajos de CD4.

Al final, el estudio destaca que la inclusión de marcadores clínicos adicionales como el recuento de CD4 y el ARN del VIH incrementa la capacidad predictiva del VACS-Charlson. . Esto subraya la importancia de considerar tanto las comorbilidades como los aspectos específicos de la infección por VIH para evaluar adecuadamente el riesgo de mortalidad. En conclusión, esta puede ser una herramienta valiosa para aplicar en la práctica clínica porque puede ayudar a mejorar la precisión pronóstica en las PWH.

3.10 Esperanza de vida de las personas con VIH en tratamiento antirretroviral en España.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Jarrín I, Rava M, Del Romero Raposo J, Rivero A, Del Romero Guerrero J, De Lagarde M, Martínez Sanz J, Navarro G, Dalmau D, Blanco JR, Koerting A, Gomez Castell J, Del Amo J; CoRIS. Life expectancy of people with HIV on antiretroviral therapy in Spain. AIDS. 2024 Mar 1;38(3):387-395. doi: 10.1097/QAD.0000000000003772. Epub 2023 Oct 27.

Palabras clave: VIH; mortalidad; esperanza de vida; cohorte CORIS.

Resumen

Objetivo. Estimar la esperanza de vida de las personas con VIH (PWH) y describir las causas de muerte.

Diseño del estudio. Adultos que no habían recibido tratamiento antirretroviral (TAR) de la cohorte CoRIS que comenzaron el TAR en 2004-2019. Desde el punto de vista metodológico se calcula la esperanza de vida a los 40 años para hombres y mujeres según el período de inicio del TAR, y se estratifica por categoría de transmisión, recuento de células CD4+ y diagnóstico de SIDA. Se estima la esperanza de vida en franjas de edad de 10 años utilizando tablas de vida construidas a partir de tasas de mortalidad, estimadas mediante modelos de Poisson.

Resultados/Conclusiones. La esperanza de vida ha aumentado de 65,8 [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 65,0-66,6] en 2004-2008 a 72,9 (72,2-73,7) en 2014-2019 en hombres [comparadores de población general (GPC): 79,1 y 81,2 años, respectivamente] y de 65,8 (65,0-66,6) a 72,5 (71,8-73,3) en mujeres (GPC: 84,9 y 86,4, respectivamente). Las muertes no relacionadas con el SIDA representan el 68% de las muertes entre los hombres y el 78% entre las mujeres. La esperanza de vida es mayor cuando se inició el TAR con recuentos de células CD4+ más elevados y sin SIDA. Para los hombres que adquirieron el VIH a través de relaciones sexuales con hombres, que iniciaron el TAR en 2014-2019 sin SIDA, la esperanza de vida es de 75,0 (74,2-75,7) con un recuento de células CD4+ inferior a 200 células/μl, y aumentó a 78,1 (77,5-78,8) con CD4+. recuento celular de al menos 350 células/μl. Las cifras correspondientes son 70,1 (69,4-70,9) y 76,0 (75,3-76,7) para los hombres que adquirieron el VIH de forma heterosexual (HTX) y 61,5 (60,7-62,3) y 69,0 (68,2-69,8) para aquellos que adquirieron el VIH mediante el uso de drogas inyectables (UDI). Para las mujeres que inician el TAR a partir de 2014 sin sida, la esperanza de vida aumenta de 71,7 (71,0-72,4) a 77,3 (76,7-77,9) entre las HTX y de 63,7 (62,9-64,5) a 70,7 (70,0-71,5) entre los UDI. Este estudio confirma la mejora progresiva de la esperanza de vida de las PWH en España durante las últimas décadas, respaldando la asegurabilidad de las PWH en tratamiento con TAR supresivo en nuestro entorno y época actuales.

Comentario

Este estudio, basado en datos de la cohorte CoRIS, revela una mejora significativa en la esperanza de vida de PWH que inician TAR desde 2004 hasta 2019. Este estudio es interesante porque refleja la realidad de nuestro entorno con una cohorte nacional que refleja bien la realidad de los últimos años. Los resultados destacan un incremento en la esperanza de vida desde 65.8 años en el periodo 2004-

2008 hasta 72.9 años en 2014-2019 para los hombres, y un aumento similar para las mujeres, de 65.8 a 72.5 años en los mismos periodos. Aunque estas cifras siguen siendo menores en comparación con la población general, el estudio subraya el impacto positivo del TAR temprano y efectivo, especialmente si se inicia con recuentos más altos de células CD4+ y sin diagnóstico de SIDA.

Otro aspecto relevante son las variaciones significativas en la esperanza de vida dependiendo de la vía de transmisión del VIH y el género. Por ejemplo, los hombres que adquieren el VIH a través de relaciones homosexuales y comienzan TAR en el último periodo analizado sin SIDA, tienen una esperanza de vida más alta comparada con aquellos que lo adquieren por uso de drogas inyectables o relaciones heterosexuales.

Al final, iniciar el TAR de forma precoz y mantener la supresión virológica es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento porque se sabe que tiene un impacto directo en la esperanza de vida de las PWH.

A detailed electron micrograph of HIV virus particles. The central particle is large and spherical with a textured, brownish surface and numerous dark, hair-like spikes (glycoprotein spikes) extending from its surface. It is surrounded by several smaller, similar particles, all set against a blue, fibrous background that appears to be a cell membrane or extracellular matrix.

Tratamiento de la infección VIH. Parte 1: Terapia de Inicio

CAPÍTULO

4

Autores: Dr. Luis Morano Amado
Dra. Aitana C. Morano Vázquez
Dra. Cristina del Rio Cubillero

Capítulo 4.

Tratamiento de la infección VIH.

Parte 1: Terapia de Inicio.

Dr. Luis Morano Amado

Dra. Aitana C. Morano Vázquez

Dra. Cristina del Rio Cubillero

4.1. Doravirina/Islatravir (100mg/0,75mg) una vez al día comparado con bicitgravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) como tratamiento Inicial del VIH-1: Resultados a las 48 semanas de un ensayo clínico doble ciego de fase 3.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Rockstroh J, Paredes R, Cahn P, Molina JM, Sokhela S, Hineostroza F, Kassim S, Valencia Ortega E, Cunningham D, Ghosn J, Bogner JR, Gatanaga H, Asante-Appiah E, Zang Y, Klopfer SO, Eves K, Pisculli ML, Squires K, Correll TA. Doravirine/Islatravir (100mg/0.75mg) once daily compared to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) as initial HIV-1 treatment: 48-week results from a double-blind phase 3 trial. 12th IAS Conference on HIV Science. July 23-26, 2023. Abstract Number: #OALBX0102

Palabras Clave: Bicitgravir, Naïve, Islatravir, Doravirina, VIH.

Resumen

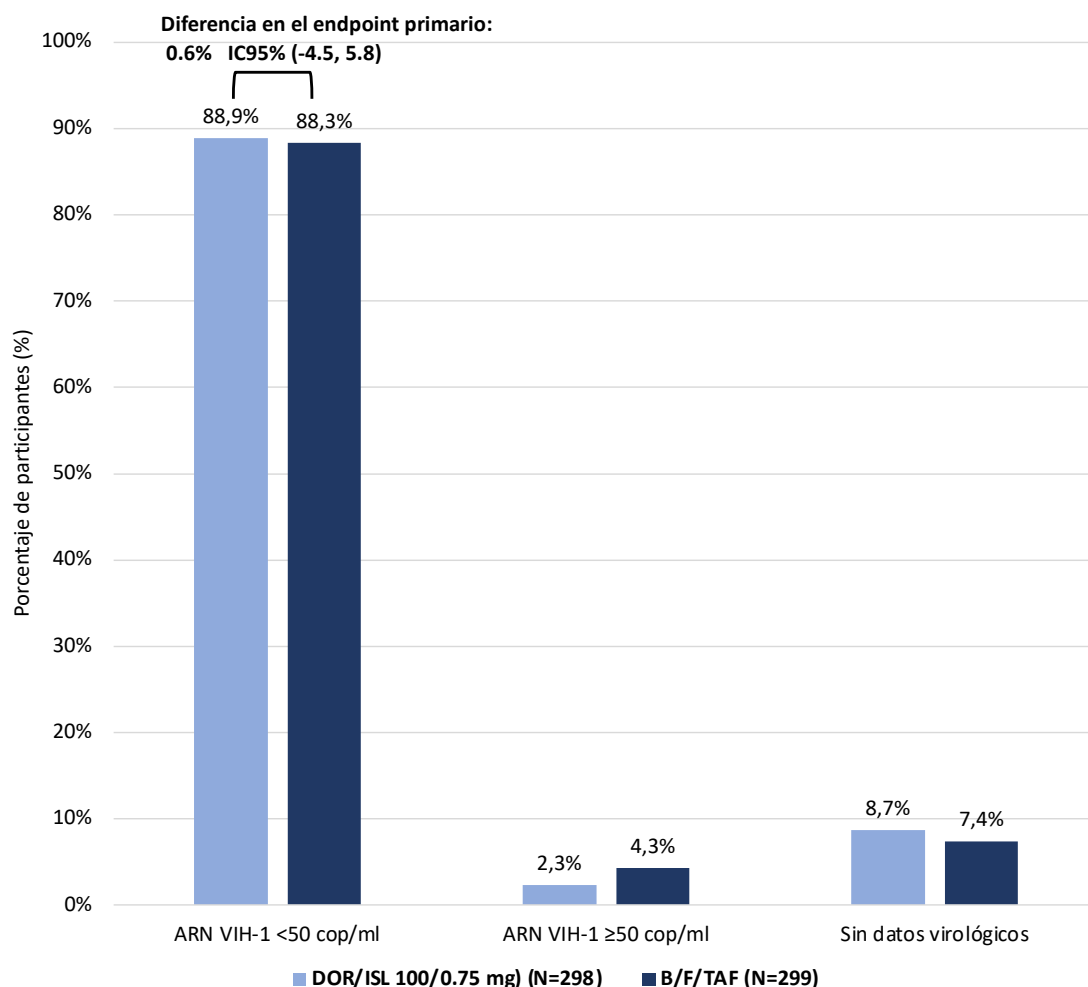
Objetivo. Doravirina (DOR), un ITINN aprobado, e islatravir (ISL), un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa, tienen mecanismos de acción y perfiles de resistencia complementarios. En adultos con supresión virológica, el cambio a DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) no fue inferior a la continuación de los regímenes antirretrovirales anteriores. Se presentan los resultados de la semana 48 de un ensayo doble ciego de no inferioridad (NCT04233879) en el que se evaluó el tratamiento inicial del VIH-1 con DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) en comparación con B/F/TAF.

Diseño del estudio. Adultos con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral fueron aleatorizados (1:1) a DOR/ISL oral una vez al día (100 mg/0,75 mg) o B/F/TAF (100 mg/0,75 mg), estratificados según el recuento de CD4 (≤ 200 células/mm³) y ARN del VIH-1 (≤ 100.000 copias/mL). El criterio principal de valoración de la eficacia fue alcanzar un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 48 (enfoque FDA Snapshot, margen de no inferioridad 10%, N=680 previsto). Debido a las reducciones de linfocitos T CD4+ y linfocitos totales relacionadas con la exposición, la inclusión se cerró antes de que se reclutara el número total de participantes previsto.

Resultados/Conclusión. De los 599 participantes aleatorizados, 597 fueron tratados con DOR/ISL (n=298) o B/F/TAF (n=299); edad media 35,2 años, 25% mujeres, 29% de raza negra, 20% tenían un recuento de CD4 previo al tratamiento < 200 células/mm³ y 19% tenían un ARN VIH-1 previo al tratamiento > 100.000 copias/mL. En la semana 48, el 88,9% de los pacientes que recibieron DOR/ISL y el 88,3% de los que recibieron B/F/TAF tenían un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL (Figura 1). El fracaso virológico (2 determinaciones de ARN VIH-1 consecutivos ≥ 200 copias/mL) se produjo en un participante con DOR/ISL (con mutaciones asociadas a la resistencia adquirida a DOR, debido a la no adherencia) y 4 participantes B/F/TAF. El aumento medio desde el inicio del recuento de células T CD4+ fue de 182 células/mm³ para DOR/ISL y de 234 células/mm³ para B/F/TAF. Los grupos de tratamiento presentaron un aumento de peso medio similar y tasas similares de eventos

adversos (EA) relacionados con el fármaco y con la infección. La interrupción por EA fue mayor en el caso de DOR/ISL (7,4% frente a 3,3%) debido a las interrupciones requeridas por el protocolo por disminución de los recuentos de CD4 o de linfocitos totales. En conclusión, DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) fue no-inferior a B/F/TAF en el tratamiento inicial del VIH-1 y, en general, fue bien tolerado. Se observaron pequeñas diferencias en los recuentos de linfocitos TCD4+ y de linfocitos, así como tasas similares de EA relacionados con la infección.

Figura 1. Resultados virológicos en semana 48.



Comentario

ISL es un inhibidor nucleósido de la translocación de la transcriptasa inversa (NRTTI) en fase de investigación con elevada actividad in vitro frente a variantes clínicamente relevantes resistentes a los ITINN, presenta un riesgo mínimo de interacciones medicamentosas y no tiene restricciones alimentarias. ISL en combinación con DOR, un ITINN aprobado, es un régimen potencial de 2 fármacos con mecanismos de acción y perfiles de resistencia complementarios. En dos estudios de fase 3 (MK8591A-017, MK8591A-018) de adultos con VIH virológicamente suprimidos el cambio a DOR/ISL (100/0.75 mg) fue no-inferior a la continuación del tratamiento antirretroviral previo (incluido BIC/F/TAF) en el mantenimiento de la supresión virológica del ARN del VIH <50

copias/mL hasta la semana 48. Además DOR/ISL (100/0,75 mg) se toleró bien en general, con un perfil de seguridad similar al de la continuación del tratamiento antirretroviral basal hasta la semana 48. Este estudio de fase 3 es el primero en que se evalúa DOR/ISL (100/0,75 mg) como tratamiento inicial del VIH-1 frente a B/F/TAF (MK8591 A-020), con exclusión de los pacientes con mutaciones de resistencia basales y aquellos con infección por el virus de la hepatitis B.

DOR/ISL (100/0.75 mg) fue no-inferior a B/F/TAF en el tratamiento inicial del VIH-1 durante 48 semanas, tuvo una buena tolerancia y solo se observó un fracaso virológico en un paciente no adherente, pero a diferencia de la rama control con B/F/TAF se detectó la aparición de mutaciones de resistencia a ITINN por la conocida menor barrera genética de esta familia de fármacos antirretrovirales. Teniendo en cuenta estos resultados, estaríamos ante un régimen exento de inhibidores de la proteasa y de la integrasa, que debería de incluirse en las guías clínicas como una terapia preferente, pero el descenso de la cifra de linfocitos CD4 detectado y relacionado con el acúmulo intracelular de ISL que produce apoptosis de estas células no lo hace posible.

Un hallazgo llamativo de este estudio es que el aumento de peso en los 2 brazos del ensayo clínico fue similar, hallazgo que se ha sugerido repetidamente que se asociaba al uso de TAF y/o inhibidores de la integrasa, principios activos de los que carece la terapia dual con DOR/ISL.

El desarrollo clínico de fase 3 del régimen de DOR/ISL se ha reanudado modificando la dosis de ISL (100/0,25 mg) administrado una vez al día en adultos con VIH-1 no tratados previamente y virológicamente suprimidos, dosis a la que no se ha observado en estudios preliminares el descenso de linfocitos CD4, si esto se confirmara en los estudios que actualmente se están realizando y se replican los resultados de eficacia y tolerancia, sin duda estamos ante un régimen antirretroviral de inicio muy prometedor que aparece como una alternativa terapéutica prometedora a los regímenes actuales antirretrovirales administrados por vía oral.

4.2. Cambios de peso y metabólicos con lenacapavir de acción prolongada en un régimen combinado en personas con VIH-1 sin tratamiento previo en la semana 80.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Kumar PN, Goldstein DA, Hengel RL, Gaur AH, Wurapa AK, Khalsa AM, Newman CL, Saunders G, Liu S, Dvory-Sobol HP, Rhee M, Gupta SK. Weight and Metabolic Changes with Long-Acting Lenacapavir in a Combination Regimen in Treatment-Naïve People with HIV-1 at Week 80. ID Week Oct 11-15, 2023. Ofad500.1416

Palabras Clave: Peso, VIH, Long acting

Resumen

Objetivo. Lenacapavir (LEN) es el primer inhibidor de la proteína de la cápside del VIH-1, muy potente, de acción prolongada y, aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos con resistencia a múltiples fármacos en combinación con otros antirretrovirales. CALIBRATE es un estudio de fase 2, en curso, en personas con VIH-1 (PVVIH) *naïve*. En la semana 80 (S80), el LEN subcutáneo (SC) y oral, en combinación con otros antirretrovirales, mantuvieron altas tasas de supresión virológica. En las PPVIH que inician el tratamiento, se han observado aumentos de peso asociados con un efecto de recuperación de la salud. Este análisis examinó los cambios metabólicos y de peso hasta la S80.

Diseño del estudio. Los participantes fueron aleatorizados (2:2:2:1) a 1 de los 4 grupos de tratamiento (GT). GT1 y GT2 recibieron LEN sc (927 mg) cada 6 meses + emtricitabina/tenofovir alafenamida (F/TAF) oral una vez al día (qd) durante 28 semanas, tras las cuales los participantes con supresión virológica continuaron un régimen de mantenimiento con 2 fármacos: LEN sc (927 mg) con TAF oral qd (GT1) o bicitgravir oral (BIC) qd (GT2). GT3 recibió LEN oral qd + F/TAF, y GT4 recibió BIC/F/TAF oral qd. El perfil metabólico del LEN se evaluó desde el inicio hasta la S28 y después de iniciar el régimen de mantenimiento con 2 fármacos hasta la S80. Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se realizaron pruebas estadísticas.

Resultados/Conclusión. 182 participantes (7% mujeres, 52% negras) fueron aleatorizados y dosificados (n=52, 53, 52, 25 en GT1 a GT4, respectivamente). La mediana de edad basal fue de 29 años; el 15% tenía una carga viral basal > 100.000 cop/ml. La mediana basal de peso e índice de masa corporal (IMC) fue de 78,2 kg y 25,8 kg/m², respectivamente. Se presentan los perfiles de peso, IMC y lípidos en ayunas para cada grupo de tratamiento hasta la S80 (Tabla 1).

Tabla 1. Peso, índice de masa corporal y alteraciones lipídicas a lo largo del seguimiento.

		GT 1 LEN sc+ (F/TAF -> TAF) N=52		GT2 LEN sc+ (F/TAF -> BIC) N=53		GT 3 LEN oral + F/TAF N=52		GT4 BIC/F/TAF N=25	
	Semana	Media	n	Media	n	Media	n	Media	n
Peso (kg)	Basal	82,4	52	80,5	53	80,4	52	88,1	25
	S28	85,3	49	83,2	51	84,1	50	89,8	25
	S54	85,9	49	84,3	47	85	48	91,7	23
	S80	86,7	48	84,8	42	85,2	46	92,5	24
IMC (kg/m2)	Basal	27,3	52	26,2	53	26,6	52	27,1	25
	S28	28,3	49	27,1	51	27,8	50	27,7	25
	S54	28,6	49	27,4	47	28,1	48	28	23
	S80	28,8	48	27,5	42	28,1	46	28,7	24
Colesterol total (mg/dl)*	Basal	164	28	157	25	170	22	165	9
	S80	167	28	173	30	175	54	169	18
Colesterol LDL (mg/dl)*	Basal	102	28	91	25	105	22	100	9
	S80	100	28	101	30	109	34	97	18
Triglicéridos (mg/dl)*	Basal	106	28	123	25	117	22	102	9
	S80	109	28	137	30	120	34	101	18
Colesterol HDL (mg/dl)*	Basal	41	28	42	23	41	22	45	9
	S80	45	28	44	30	43	34	52	18
Ratio CT/HDL	Basal	4,1	28	4,1	23	4,4	22	3,8	9
	S80	4	28	4,2	30	4,3	34	3,6	18
Alteraciones lipídicas en ayunas desde basal a S80- Grados 3 y 4									
		%	n	%	n	%	n	%	n
Colesterol total		2	1	2	1	0	0	0	0
Colesterol LDL		2	1	2	1	6	3	0	0
Triglicéridos		0	0	8	4	0	0	4	1

En este estudio de fase 2 de PVVIH sin tratamiento antirretroviral previo, los regímenes de tratamiento que incluyeron LEN sc u oral en combinación con otros agentes antirretrovirales llevaron al aumento de peso esperado y al aumento del IMC, consistente con el fenómeno de recuperación de la salud, y sin que se asociaran con aumentos clínicamente relevantes en las cifras de lípidos.

Comentario

Los factores de riesgo asociados a la aparición de obesidad son comunes entre las PVVIH y la población general. Sin embargo, el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) revierte el estado catabólico de los pacientes desnutridos, reduce los biomarcadores inflamatorios circulantes y puede mejorar el apetito y la absorción de nutrientes. Las PVVIH que acaban de iniciar el TAR pueden experimentar un aumento de peso, que puede estar en función del fenómeno de retorno a la salud, en el que la supresión virológica inducida por los antirretrovirales (ARVs) y la reducción de la inflamación conducen a la resolución de un estado catabólico, y la subsiguiente restauración del peso corporal. El aumento de peso

después del inicio de los ARV se asocia con una disminución de la mortalidad entre las PVVIH que inicialmente no tenían sobrepeso.

Existe evidencia del diferente efecto de los diversos fármacos antirretrovirales en los cambios de peso. Por ejemplo, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) no se han asociado a un aumento de peso diferencial. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el efavirenz y el tenofovir disoproxil pueden inhibir el aumento de peso.

Los inhibidores de la transferencia de la integrasa (INSTI); como raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir y cabotegravir -utilizado en combinación con rilpivirina-, forman parte de los TAR que se recomiendan en la actualidad como tratamientos de primera línea para las PVVIH, por su buen perfil de tolerabilidad y su barrera genética a la resistencia (la barrera a la resistencia de bictegravir y dolutegravir es mejor que la de raltegravir y elvitegravir). No obstante, varios estudios de cohortes y ensayos clínicos detectaron un aumento de peso más significativo entre las personas que reciben regímenes TAR basados en INSTI como terapia inicial en comparación con los inhibidores de la proteasa (IP) y los regímenes basados en ITINN. Además, los primeros estudios publicados con INSTIs, principalmente con raltegravir, concluyeron que estos fármacos tenían un perfil neutro sobre el perfil lipídico.

Por otra parte, es importante mencionar que estudios de vida real han descrito que los afroamericanos, las mujeres y, más recientemente, los hispanos, poblaciones afectadas de forma desproporcionada por la infección por el VIH, tienen un mayor riesgo de aumento de peso con los regímenes basados en INSTI. Entre las PVVIH afroamericanas *naïve* a la terapia antirretroviral, el aumento de peso en 9,5 meses de seguimiento fue de 1,5 kg con los INSTI, y en las PVVIH no *naïve*, el aumento de peso fue de 1,7 kg en las mujeres y de 0,9 kg entre los afroamericanos. En este ensayo clínico el porcentaje de mujeres fue pequeño, pero el de personas de raza negra en los diferentes grupos de tratamiento representaba alrededor del 50% de los pacientes incluidos.

En este ensayo clínico el aumento de peso en los diferentes grupos osciló entre los 2,6 y los 4,7 Kg, una parte sustancial del aumento del peso corporal se produjo hasta la semana 28, seguida de una ralentización del aumento ponderal hasta la semana 80, hallazgo consistente con los de otros ensayos clínicos realizados en PVVIH que inician tratamiento con ARV. Estos cambios en el peso se asociaron a cambios desde el inicio hasta la semana 80 en los parámetros lipídicos en ayunas en los participantes que recibieron LEN que no parecen ser clínicamente relevantes (aunque su significación está limitada por el pequeño tamaño de la muestra de este estudio).

Los resultados del ensayo clínico sugieren que LEN desde el punto de vista metabólico tiene un comportamiento en PVVIH que inician TAR similar al producido por los INSTIs, si estos resultados se reproducen en eficacia y barrera genética a la resistencia en los ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad, podrían situar a los regímenes basados en LEN entre los regímenes preferidos en las guías clínicas.

4.3. Un ensayo piloto sobre el tratamiento inicial de mujeres embarazadas infectadas por el VIH con 3TC/DTG: el estudio PREGNANT.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Brites C, Luz E, Nobrega I, Luz I, Zajdenverg R, De Ruiter A, Lorenzo C, Travassos AG. A pilot trial on initial treatment of HIV-infected pregnant women with 3TC/DTG: The PREGNANT Study. 19th European AIDS Conference, October 18th-21st, 2023 Warsaw, Poland. PS5.04

Palabras Clave: VIH, embarazo, dolutegravir, lamivudina, mujer

Resumen

Objetivo. No hay información sobre el uso de DTG/3TC durante el embarazo. Se evalúa el uso de la terapia DTG/3TC en mujeres embarazadas.

Diseño. En este ensayo piloto, se incluyeron mujeres embarazadas brasileñas que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, con infección por VIH confirmada y una edad gestacional ≥ 14 y ≤ 28 semanas. Se incluyeron veinte mujeres embarazadas. La evolución clínica, la carga viral plasmática (CV) del VIH, el recuento de CD4, los resultados rutinarios de laboratorio, el aumento de peso y los eventos adversos se registraron cada 4 semanas, hasta el parto. Los bebés fueron evaluados y seguidos para evaluar la evolución clínica y la CV al nacer, a las 4 y a las 6 semanas.

Resultados/Conclusión. La edad media fue 25,3 años. Al inicio del estudio, la media de CD4 fue de 401 ± 113 células/mm³ y la mediana de CV de 31.899 copias/ml. Tres mujeres refirieron abuso de sustancias (marihuana, alcohol). Diecinueve eran de raza negra. La edad gestacional media al ingreso fue $18,7 \pm 4,0$ semanas, el peso medio $78,8 \pm 14,0$ Kg. Todas alcanzaron una CV < 200 copias/ml a las 8 semanas y tuvieron una CV < 50 copias a las 16 semanas (mediana de tiempo hasta CV < 50 copias/ml: 41 días). 18/20 mujeres ya han dado a luz, con una edad gestacional media de $38,7 \pm 1,1$ semanas. Como las maternidades públicas a menudo no tienen camas disponibles, incluso para las mujeres con trabajo de parto, 11 participantes optaron por programar una cesárea, para garantizar la admisión a las maternidades de referencia. El aumento de peso medio fue de 4,1 kg (media 0,19 kg/semana). Todos los bebés tuvieron CV indetectable al nacer, a las 4 y a las 6 semanas. El peso medio de los recién nacidos fue de 3,2 kg, los APGAR medios al minuto 1 y 5 fueron 8,5 y 9,3, respectivamente. Según las directrices brasileñas, los bebés no fueron amamantados y recibieron AZT oral durante 4 semanas. Diez mujeres recibieron AZT durante el parto. El tratamiento fue bien tolerado y no se detectaron efectos secundarios relacionados con el fármaco ni en las madres ni en los bebés (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las mujeres incluidas en el estudio en el momento del parto.

Variable a estudio	Valor	Diferencia respecto a basal
Peso medio en el parto (kg $\pm$ DS)	85,1 $\pm$ 14,3	+ 6.3 kg
Tiempo medio hasta CV<50 copias/ml (días $\pm$ DS)	40,4 $\pm$ 23,7	
Valor medio de céls. CD4+ en el parto ($\pm$ DS)	690,2 $\pm$ 266,5	+ 289 céls/ml
Edad media gestacional en el parto (semanas $\pm$ DS)	38,8 $\pm$ 1,0	+ 20,1 semanas

En este estudio preliminar, el uso de DTG/3TC para el tratamiento inicial de mujeres embarazadas fue seguro y eficaz para suprimir la viremia del VIH y evitar la transmisión perinatal.

Comentario

Las mujeres embarazadas suelen estar excluidas de los ensayos clínicos de fase 3, por lo tanto, las pruebas de seguridad suelen depender de estudios con animales, comunicación de casos aislados, estudios de cohortes y registros de embarazos, lo cual traslada el conocimiento del riesgo de la medicación de un entorno de ensayo con vigilancia intensiva al entorno clínico, donde la vigilancia suele ser mínima. El resultado de lo anteriormente comentado hace que no se disponga de una base de evidencia sólida sobre el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo y pone a la mujer embarazada en riesgo de intervenciones potencialmente adversas. Globalmente el tiempo medio transcurrido entre la aprobación de un fármaco antirretroviral y el inicio de los estudios clínicos del mismo en el embarazo es de 4,4 años después de la aprobación del fármaco. A medida que se introducen nuevos antirretrovirales, es esencial contar con una vigilancia para detectar resultados adversos poco frecuentes pero graves, especialmente cuando se estima que 1,4 millones de mujeres que viven con el VIH se quedan embarazadas cada año.

La elección del TAR en una mujer embarazada se basa en los datos de seguridad, eficacia y niveles farmacocinéticos existentes en embarazo. El régimen antirretroviral elegido debe ser potente, tolerable y fácil de administrar para conseguir alcanzar la CVp indetectable lo antes posible y favorecer la buena adherencia al TAR durante todo el embarazo.

Las guías recomiendan que el TAR de elección sea tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida con emtricitabina (TDF/FTC, TAF/FTC) o abacavir con lamivudina (ABC/3TC), que han demostrado la máxima eficacia y seguridad. TAF en el estudio IMPACT 2010 demostró mayor seguridad para madres y RN que iniciaban un régimen con TAF/FTC+DTG durante el embarazo (> 14 semanas de gestación) junto con RAL dos veces al día o DTG una vez al día, los inhibidores de la integrasa (INIs) tienen la ventaja de lograr un descenso más rápido de la CVp, tener muy buena tolerancia y pocas interacciones medicamentosas. Las guías también recomiendan en el caso de que una persona esté recibiendo biterapia y se quede embarazada, el cambio a una terapia triple.

El riesgo de transmisión vertical (TV) de la infección por el VIH es casi nulo si se consigue mantener la supresión virológica durante todo el embarazo. Aunque la supresión virológica es especialmente importante en el tercer trimestre, se ha observado que, incluso en etapas muy iniciales del embarazo tener la CVp indetectable previene la TV. Por tanto, en mujeres embarazadas sin TAR como las seleccionadas para este estudio piloto, este debe iniciarse cuando antes. Antes del inicio del TAR hay que medir la CVp y hacer un estudio de resistencias, aunque la espera por los resultados de estos estudios no debe posponer el inicio del TAR, por lo tanto, el iniciarlo con una biterapia que incluye lamivudina pondría en riesgo la eficacia del TAR en el improbable caso de que la cepa de VIH albergara la mutación M184V.

Los regímenes de dos fármacos (2DR) reducen el número de fármacos antirretrovirales a los que están expuestas las pacientes y pueden disminuir potencialmente la toxicidad y el coste asociado al tratamiento. En este estudio piloto, el uso de 3TC/DTG fue en general bien tolerado y eficaz para suprimir la viremia plasmática del VIH y evitar la transmisión perinatal. El aumento de peso materno estuvo dentro de lo esperado, no se detectaron EA destacados en las madres ni en los recién nacidos.

Por lo tanto los datos de esta comunicación refuerzan el uso de la biterapia basada en DTG y 3TC en mujeres embarazadas con VIH sin TAR previo, pero debemos de tener en cuenta el reducido número de personas incluidas (20), que se conocía en todos los casos la ausencia de la mutación M184V y que el tratamiento se inició entre la 14 y 28 semanas del embarazo, por lo tanto no se pueden generalizar sus resultados al primer trimestre de embarazo, o a personas en las que no se disponga de un estudio basal de resistencias del VIH.

4.4. Eficacia y seguridad de dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) en adolescentes sin experiencia previa con terapia antirretroviral (TAR) que viven con VIH-1: resultados de la semana 96 del estudio DANCE.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Puthanakit T, Aurpibul L, Lopez M, Vavro C, Bontempo G, Morarji K, Ciuffa M, Chakraborty T, Buchanan A, Tan L. Efficacy and Safety of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Antiretroviral Therapy(ART)-Naive Adolescents Living With HIV-1: DANCE Study Week 96 Results. 12th IAS Conference on HIV Science; July 23-26, 2023; Brisbane, Australia. EPB0250.

Palabras clave: VIH, Adolescentes, TAR, Dolutegravir, Lamivudina

Resumen

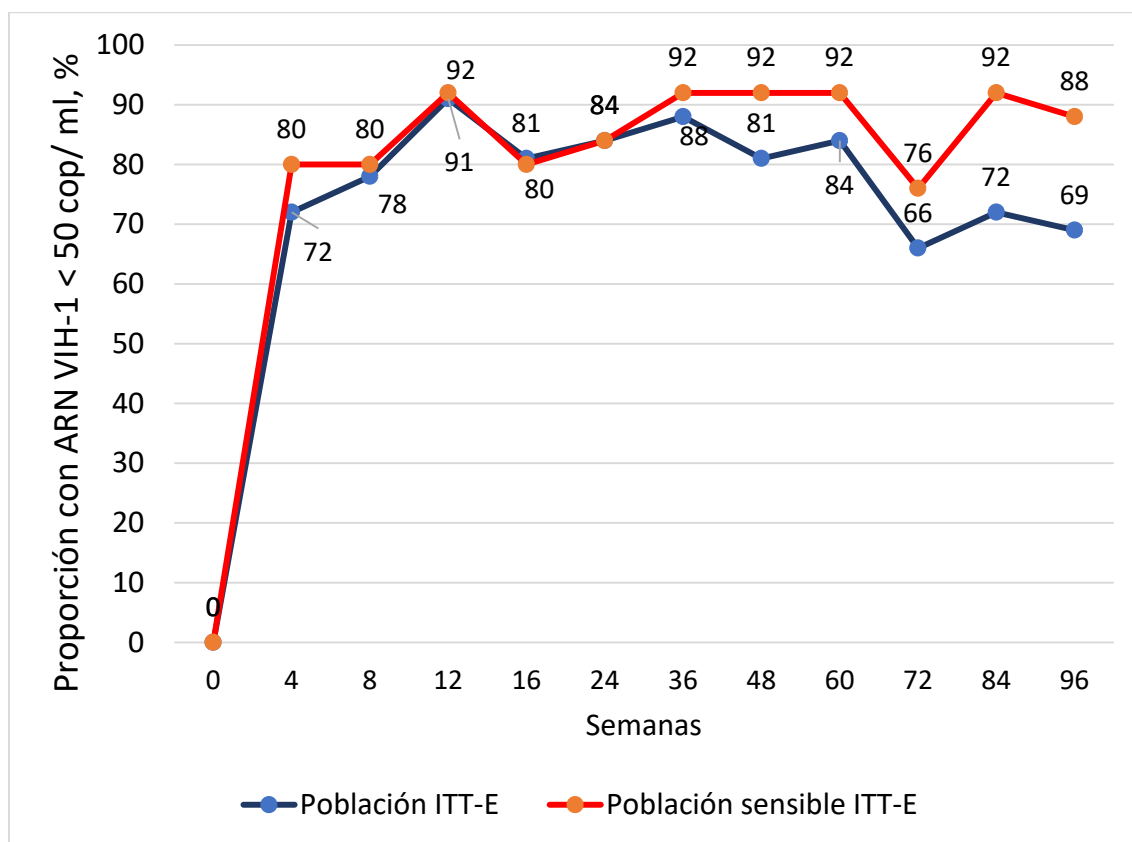
Objetivo. DTG/3TC es un régimen TAR inicial eficaz y bien tolerado que se recomienda en todo el mundo para adultos con VIH-1, pero los datos sobre su uso equivalente en adolescentes son escasos. Presentamos la eficacia y seguridad de DTG/3TC en adolescentes VIH-1 sin TAR hasta la semana S96.

Diseño. DANCE es un estudio en curso de fase 3b, de un solo brazo, multicéntrico y abierto, que evalúa la combinación DTG/3TC de dosis fija una vez al día (50 mg/300 mg) como TAR inicial en adolescentes de edades comprendidas entre ≥ 12 y < 18 años y un peso ≥ 25 kg, con un ARN del VIH-1 de 1000 a ≤ 500.000 c/mL. El criterio de valoración primario previamente comunicado evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 c/mL (Snapshot, ITT-E) en la S48. Los criterios de valoración secundarios evaluaron las proporciones de sujetos con ARN del VIH-1 < 50 c/mL (Snapshot, ITT-E), la seguridad y la tolerabilidad en la S96. En los participantes que cumplieron los criterios de suspensión virológica confirmada (CVW) (mediciones consecutivas de ARN VIH-1 ≥ 200 c/ml) se realizaron pruebas de resistencia viral.

Resultados/Conclusión. De los 32 participantes inscritos, el 66 % eran hombres, el 59 % eran asiáticos y el 41 % eran de raza negra; la edad media fue 17 años. En la semana 96, 22/32 (69 %; IC del 95 %, 50 %-84 %) de los participantes tenían ARN del VIH-1 < 50 c/mL (instantánea, ITT-E). No se pudo disponer de los resultados virológicos en la S96 de 7 participantes debido al cierre del centro relacionado con el incumplimiento de las BPC y por lo tanto, se imputaron como fracasos del tratamiento (Snapshot, ITT-E).

En los análisis de sensibilidad de la S96, excluyendo los datos de estos 7 participantes, 22/25 (88%; IC del 95%, 69%-97%) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 c/mL. La mediana (Q1-Q3) del recuento de células CD4⁺ aumentó desde el inicio (371,5 [270,0-507,5] células/mm³) hasta la semana 96 (682,0 [499,0-863,0] células/mm³). Un participante tuvo CVW en S72; sin que se detectara la aparición de mutaciones relacionadas con el tratamiento hasta S96.

Figura 1. Proporción con ARN instantáneo del VIH-1 <50 c/mL en cada visita del estudio, por población.



Se notificó la aparición de efectos adversos (EA) hasta la S96 en 29/32 (91%) de los participantes, 27/32 (84%) tuvieron un EA de grado máximo 1 o 2. Los EA que provocaron la suspensión del tratamiento fueron depresión de grado 2 e ideación suicida (n = 1) y disminución de la tasa de filtración glomerular de grado 3 (el único EA relacionado con el fármaco; n = 1). Se notificaron cuatro EAG en 3/32 (9%) participantes (absceso anal, orquitis y complicación postoperatoria después de la extirpación de las verrugas vulvovaginales en participante con EAG por verrugas vulvovaginales); ninguno estaba relacionado con los fármacos del estudio.

DTG/3TC fue bien tolerado, demostró una alta eficacia y tuvo una alta barrera a la resistencia en adolescentes con VIH-1 sin TAR previo hasta S96. Estos resultados y los datos bien establecidos en adultos respaldan a DTG/3TC como una opción de TAR de primera línea en adolescentes para lograr y mantener la supresión virológica.

Comentario

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), puede afectar a cualquier persona. Esto incluye bebés, niños y adolescentes. Se estima que el 21% de todas las nuevas infecciones por el VIH en los Estados Unidos ocurren en adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, la mayoría de los jóvenes de 13 a 24 años sexualmente activos no son conscientes del riesgo de contraer el VIH, por lo que el diagnóstico se retrasa. En todo el mundo, aproximadamente 5 millones de jóvenes de entre 15 y 25 años viven con el VIH. Durante

la adolescencia y la edad adulta temprana, la mayoría de los individuos adquieren el VIH a través de la actividad sexual.

En comparación con los adultos mayores de 25 años, los adolescentes y jóvenes seropositivos obtienen peores resultados en cada uno de los pasos de la atención continua del VIH (es decir, diagnóstico del VIH, vinculación a la atención del VIH, permanencia en los servicios de salud, alcanzar la supresión viral, y en el mantenimiento de esta). En particular, sólo el 40% de los adolescentes y jóvenes seropositivos conocen su diagnóstico y sólo entre el 6% y el 30% consiguen una carga viral suprimida. Estas cifras son significativamente peores que las documentadas en adultos mayores infectados con VIH. Es importante destacar que esta población vulnerable se ve afectada por factores de desarrollo, psicosociales, conductuales e infraestructurales únicos. Si no se abordan sus problemas y necesidades específicas, los adolescentes y jóvenes con VIH corren el riesgo de sufrir peores resultados relacionados con el VIH, como viremia persistente, aparición de resistencia a los antirretrovirales, morbilidad, mortalidad y transmisión secundaria. La terapia antirretroviral se recomienda a todos los adolescentes y jóvenes con VIH para reducir la morbilidad, la mortalidad y la transmisión relacionadas con el VIH, sin embargo, estos pacientes experimentan mayores dificultades para cumplir el tratamiento a largo plazo.

Los médicos debemos considerar la simplificación de los regímenes de TAR y el uso de antirretrovirales con altas barreras a la resistencia siempre que sea posible para apoyar la adherencia en la población de adolescentes con VIH. Iniciando la terapia antirretroviral lo antes posible, manteniéndola indefinidamente para maximizar la supresión vírica, reducir la morbilidad y la mortalidad y prevenir la transmisión secundaria del VIH. Se deben de seleccionar fármacos de primera línea con una alta barrera a la resistencia, en vista de las posibles dificultades de adherencia en niños y adolescentes. Las directrices de la EACS señalan que la terapia dual como primera línea no suele recomendarse fuera de un ensayo clínico, si bien DTG/3TC ha demostrado una eficacia robusta y duradera como TAR inicial en estudios realizados en adultos durante un máximo de 144 semanas (GEMINI- 1/-2) y en adolescentes durante un máximo de 48 semanas (DANCE).

El estudio DANCE tiene como objetivo proporcionar datos adicionales para el uso de DTG/3TC como TAR inicial en adolescentes que pesan ≥ 25 kg. En este trabajo se describen los resultados de eficacia y seguridad de DTG/3TC en adolescentes que no han recibido TAR y que viven con VIH-1 hasta la semana 96 en el estudio DANCE. Los autores concluyen que esta combinación es bien tolerada, demuestra una alta eficacia, y una elevada barrera a la aparición de resistencia en los adolescentes con VIH-1. Estos resultados, en combinación con datos bien establecidos, apoyan a DTG/3TC como una opción de TAR de primera línea en adolescentes para lograr y mantener la supresión virológica, teniendo en cuenta las limitaciones reconocidas de esta combinación, con pacientes con una cifra de CD4+ < 200 células/ μ L, coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) o en los que se vaya a iniciar el TAR antes de disponer de los resultados de las pruebas de resistencia genotípica del VIH a la transcriptasa inversa o de la serología del VHB.

4.5. Resultados y predictores del inicio rápido de la terapia antirretroviral en personas con VIH recién diagnosticadas en un sistema sanitario integrado.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Dalal A, Clark E, Samiezade-Yazd Z, Christian Lee-Rodriguez C, Jennifer O, Lam J, Luu M. Outcomes and Predictors of Rapid Antiretroviral Therapy Initiation for People with Newly Diagnosed HIV in an Integrated Health Care System. Open Forum Infectious Diseases 2023 Oct 26;10(11): ofad531. doi: 10.1093/ofid/ofad531. eCollection 2023 Nov.

Palabras clave: VIH; terapia antirretroviral rápida; permanencia atención sanitaria.

Resumen

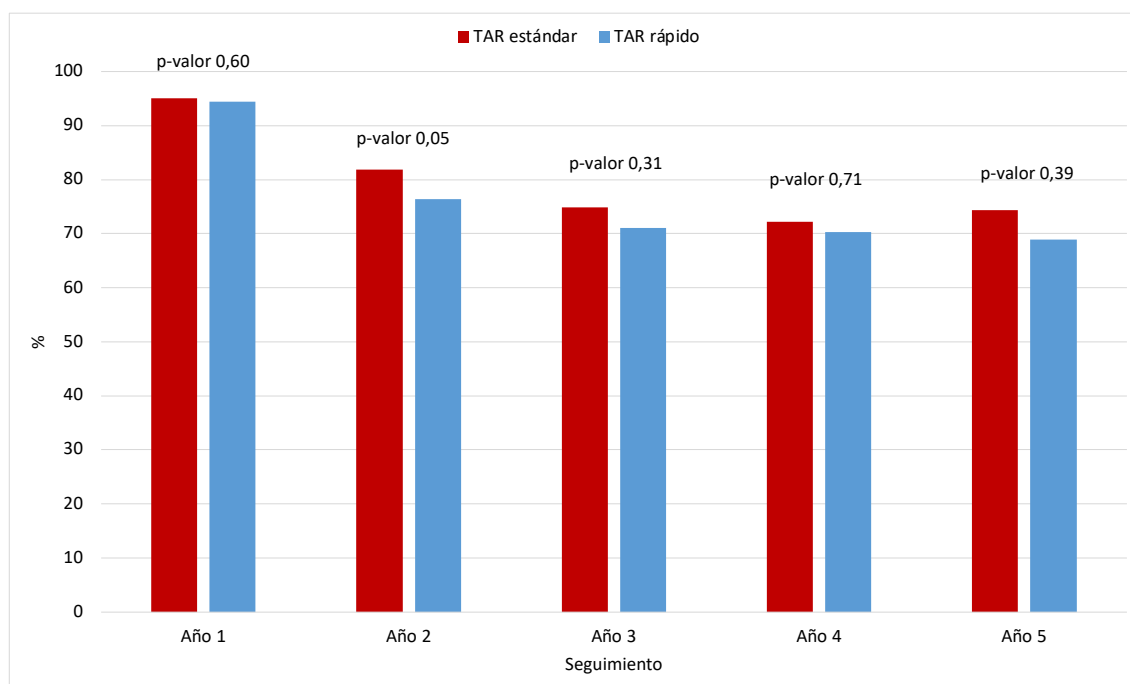
Objetivo. La terapia antirretroviral rápida (TAR) es la estrategia de tratamiento recomendada para los pacientes recién diagnosticados de VIH, pero la bibliografía que apoya esta estrategia se ha centrado en los resultados a corto plazo. Se examinan los resultados a largo plazo y los factores predictivos de la TAR rápida entre los pacientes recién diagnosticados de VIH en un sistema integrado de atención sanitaria del norte de California.

Diseño. Este estudio observacional de cohortes incluyó a adultos recién diagnosticados de VIH entre enero de 2015 y diciembre de 2020 en la Kaiser Permanente Northern California. El TAR rápido se definió como el inicio del TAR en los 7 días siguientes al diagnóstico de VIH. Se recopilaron datos demográficos y clínicos para determinar los resultados a corto y largo plazo, incluida la supresión viral, la retención de la atención, la adherencia a la medicación y la carga viral acumulativa. Se utilizaron modelos de regresión logística para identificar los factores predictivos del inicio rápido de la TAR.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 1409 adultos; el 34,1% inició TAR rápido. El grupo de TAR rápida logró la supresión viral más rápidamente (48 frente a 77 días; $p < 0,001$) y experimentó una menor carga viral acumulada ($\log_{10}$ de viremia copia-año, 3,63 frente a 3,82; $p < 0,01$), pero tuvo una adherencia a la medicación ligeramente reducida (74,8% frente a 75,2%; $p < 0,01$). No se observaron mejoras en la supresión viral a largo plazo ni en la retención asistencial en el grupo de tratamiento rápido durante el seguimiento (Figura 1). Los pacientes eran más propensos a iniciar el TAR rápido después de 2017 y era menos probable que necesitaran un intérprete.

Los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral rápido presentaron una mejor carga acumulada de VIH, pero no mejoraron a largo plazo la retención en la atención ni la supresión viral. Nuestros hallazgos sugieren que debe ofrecerse un TAR rápido, pero que pueden ser necesarias intervenciones adicionales para los pacientes recién diagnosticados de VIH.

Figura 1. Proporción de pacientes con retención en la atención sanitaria durante el seguimiento, 2015-2020.



Comentario

Antes de 2017, la práctica habitual para las personas recién diagnosticadas de VIH era no iniciar el TAR hasta conocer los resultados de las pruebas de referencia, incluidas las pruebas de resistencia del VIH, para ayudar a orientar la selección del TAR antes del inicio de la medicación. Varios ensayos clínicos realizados en países con recursos económicos limitados y algunas experiencias observacionales en Londres, San Diego y San Francisco, han mostrado que el inicio rápido del TAR (el mismo día del diagnóstico o en la primera semana) favorece la retención de los pacientes en la asistencia e incrementa la proporción de pacientes con supresión virológica, lo que podría tener implicaciones de salud pública al disminuir la transmisibilidad.

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el TAR rápido, definido como el tratamiento en el mismo día o tan pronto como sea posible hasta 7 días después del diagnóstico, como la estrategia de tratamiento inicial para las personas recién diagnosticadas con VIH. Aunque los resultados del TAR de inicio rápido en estos primeros estudios fueron favorables, los estudios se vieron limitados por cohortes relativamente pequeñas y una duración limitada de seguimiento de hasta 12 meses. En el único estudio a largo plazo realizado hasta la fecha, el programa Ward RAPID ART realizó un seguimiento de 225 pacientes durante un periodo medio de 1,09 años, con una tasa de supresión vírica superior al 90%. Sin embargo, no todos los estudios han sido favorables como los realizados en Sudáfrica y Etiopía que encontraron un aumento de las pérdidas seguimiento, una reducción de la retención en la atención médica y una reducción de la supresión viral en comparación con la atención estándar. También se desconoce si existen disparidades sociodemográficas u otros factores importantes que puedan predecir el inicio

rápido de la TAR. Múltiples estudios sobre el inicio de la terapia antirretroviral para el VIH realizados en la ciudad de San Francisco revelaron importantes diferencias sanitarias asociadas al inicio temprano de la TAR. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico del VIH hasta la supresión viral fue mayor entre los afroamericanos y los usuarios de drogas inyectables, y la prevalencia más baja de TAR rápido se observó en mujeres transexuales y personas sin hogar. El modelo de TAR rápido tampoco aborda factores como el estigma del VIH, la desconfianza médica o la atención desigual a las poblaciones vulnerables.

Este estudio intenta proporcionar más datos para evaluar la eficacia de la TAR de inicio rápido como estrategia de iniciación de la terapia para el VIH, a lo largo de un periodo más prolongado y que factores sociodemográficos que pueden influir en el inicio rápido del TAR. Investiga tanto los resultados a largo plazo como los factores predictivos del TAR rápido entre los pacientes recién diagnosticados de VIH dentro de un sistema de atención sanitaria integrado en el norte de California. Los resultados a corto plazo de nuestro estudio fueron prometedores para la estrategia de TAR de inicio rápido y coinciden con los de estudios previos. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo no demostró ninguna mejora en la supresión vírica ni en la retención asistencial. Las tasas de supresión viral fueron más elevadas en el primer año de seguimiento, pero descendieron en los años siguientes. En particular, la supresión vírica descendió por debajo del 80% en el grupo de TAR rápida en el tercer y cuarto año de seguimiento, con una diferencia estadísticamente significativa en el tercer año. La retención en los cuidados asistenciales fue comparable y más elevada en el primer año para ambos grupos. Sin embargo, en el tercer año de seguimiento, la retención asistencial cayó por debajo del 80% en ambos grupos. La menor adherencia a la medicación puede deberse a múltiples factores, como la falta de tiempo para adaptarse al diagnóstico de VIH o el manejo inadecuado de determinadas barreras estructurales como el coste de la TAR. Es posible que la rápida vinculación a la atención sanitaria tras el diagnóstico de VIH haya reducido la necesidad de visitas de seguimiento, ya que los pacientes alcanzaron la supresión vírica más rápidamente, lo que se tradujo en una menor retención en la atención sanitaria. Otra razón para esta observación es que la estrategia de TAR rápida puede no proporcionar tiempo suficiente para abordar el estigma del VIH, los determinantes sociales de la salud y la desconfianza en el sistema sanitario, lo que lleva a la pérdida de seguimiento y a una menor adherencia a la medicación. El análisis de regresión logística multivariable realizado por los autores, no encontró variables demográficas significativas que aumentarían o disminuirían las probabilidades de inicio de un TAR rápido, sí identificaron una reducción significativa del TAR rápido si existían barreras lingüísticas que requerían un intérprete, ciertas comorbilidades y si el diagnóstico se producía en determinados servicios.

Estudios realizados en Sudáfrica, Etiopía y un gran programa del África subsahariana también han demostrado que la iniciación del TAR en el mismo día se asociaba a un mayor número de pérdidas durante el seguimiento, estos trabajos y los resultados de este estudio sugieren que el TAR rápido puede no ser una estrategia ideal para todas las personas.

Este estudio refleja una implementación en el mundo real de las directrices de TAR rápido de la OMS en un sistema de salud integrado con sede en EE.UU., puede no representar a los pacientes más vulnerables afectados socioeconómicamente por el VIH. Otras limitaciones de este estudio fueron el probable impacto de la epidemia de COVID-19 y la

ausencia de datos de la carga viral en el 7% de los pacientes, lo que puede haber introducido un sesgo en el análisis de la carga viral acumulada. Todos estos datos sugieren que debería ofrecerse un TAR rápido, pero es posible que se necesiten intervenciones adicionales para mejorar la supresión vírica a largo plazo y la retención asistencial de los pacientes recién diagnosticados de VIH. Se necesitan más estudios para evaluar si se observan resultados similares a largo plazo en otros entornos sanitarios y en cohortes más amplias, para evaluar las ventajas y desventajas de una estrategia de TAR rápida universal.

En definitiva, estos datos ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando sobre los obstáculos al contacto y a la retención en la atención sanitaria. Podría ser útil realizar investigaciones adicionales para identificar barreras socioeconómicas, psicosociales o estructurales al inicio de un TAR de inicio rápido no reflejadas en los datos actuales.

En caso de plantearse el inicio del TAR de forma inmediata, sin disponer de toda la información, la selección adecuada de la pauta de TAR es esencial, que debe cumplir los siguientes requisitos: facilidad de toma, buena tolerabilidad, no requerir estudio previo de HLA-B*5701, mínimo riesgo de interacciones farmacológicas, alta probabilidad de mantener una potente actividad antiviral aun en presencia de cargas virales elevadas, cifras bajas de linfocitos CD4+ o de virus con presencia de mutaciones de resistencia basales y tener capacidad de suprimir la replicación del virus de hepatitis B en caso de coinfección por el mismo. Teniendo siempre en cuenta que en países desarrollados con sistemas sanitarios públicos como el español no existe evidencia científica que soporte que el inicio temprano del TAR tenga un impacto positivo sobre la retención en los cuidados sanitarios.

4.6. Seguridad y eficacia de la doravirina como tratamiento de primera línea en adultos con VIH-1: resultados de la semana 192 de las extensiones de los ensayos DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD de fase 3 en abierto.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Orkin C, Molina JM, Cahn P, Lombaard J, Supparatpinyo K, Kumar S, Campbell, Hong Wan H, Teal V, Jin Xu Z, Asante-Appiah E, Sklar P, Tepler H, Lahoulou R, on behalf of DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD collaborators. Safety and efficacy of doravirine as first-line therapy in adults with HIV-1: week 192 results from the open-label extensions of the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD phase 3 trials. *Lancet HIV* 2024; 11: e75–85.

Palabras clave: Doravirina, *naïve*, VIH, seguridad, eficacia

Resumen

Objetivo. En dos ensayos de fase 3 para la terapia de primera línea en adultos con VIH-1, doravirina (DOR) mostró una eficacia no inferior al comparador, un perfil de seguridad favorable y un perfil lipídico superior a darunavir y efavirenz a las 48 y 96 semanas. Se comunican los resultados de ambos estudios a las 192 semanas.

Diseño. DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD son ensayos de fase 3, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados por comparadores activos, de tratamiento antirretroviral de primera línea en adultos con VIH-1. Los participantes elegibles (de edad ≥ 18 años) no habían recibido tratamiento antirretroviral previamente, tenían un ARN del VIH-1 en plasma igual o superior a 1.000 copias por ml en el momento de la inclusión, no presentaban resistencia conocida a ninguno de los fármacos del ensayo y tenían un aclaramiento de creatinina igual o superior a 50 ml por minuto. DRIVE-FORWARD se realizó en 125 centros de 15 países y comparó doravirina (100 mg) con darunavir potenciado con ritonavir (ritonavir [100 mg] y darunavir [800 mg]), cada uno de ellos administrado por vía oral una vez al día con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (tenofovir disoproxil fumarato [300 mg] y emtricitabina [200 mg] o sulfato de abacavir [600 mg] y lamivudina [300 mg]). DRIVE-AHEAD se desarrolló en 126 centros de 23 países y comparó la administración de doravirina (100 mg), lamivudina (300 mg) y tenofovir disoproxil fumarato (300 mg) con la de efavirenz (600 mg), emtricitabina (200 mg) y tenofovir disoproxil fumarato (300 mg), todos ellos administrados por vía oral una vez al día. La inclusión en DRIVE-FORWARD se realizó entre el 1 de diciembre de 2014 y el 1 de junio de 2020, y la de DRIVE-AHEAD entre el 10 de junio de 2015 y el 10 de agosto de 2020. Después de la fase doble ciego de 96 semanas, los participantes elegibles podían entrar en una extensión abierta y continuar con doravirina o cambiar del comparador a doravirina durante 96 semanas adicionales. Se agruparon las evaluaciones de eficacia (ARN del VIH-1 < 50 copias por ml) y seguridad (acontecimientos adversos y cambios en los parámetros de laboratorio).

Resultados/Conclusiones: De los 1494 participantes tratados en la fase doble ciego (1261 [84%] hombres y 233 [16%] mujeres), 550 continuaron con doravirina y 502 cambiaron a doravirina en la extensión. Utilizando el análisis FDA snapshot, el ARN del VIH-1 inferior a 50 copias por ml se mantuvo en 457 (83%) de los 550 participantes que continuaron con doravirina y en 404 (80%) de los 502 participantes que cambiaron a doravirina (Tabla 1). El fracaso virológico definido por protocolo y el desarrollo de resistencias fueron poco frecuentes, y se produjeron principalmente antes de la semana 96. Dos (<1%) de los 550 participantes que continuaron con doravirina notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco, y tres (1%) de los que continuaron con doravirina y uno (<1%) de los 502 que cambiaron a doravirina interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. Los participantes que continuaron o cambiaron a doravirina mostraron en general perfiles lipídicos favorables, escaso aumento de peso y pequeños descensos en las tasas estimadas de filtración glomerular, sin interrupciones debidas a un aumento de la creatinina o a acontecimientos adversos renales.

Tabla 1. Resultados de eficacia agrupados en la semana 192 en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD

	Doravirina acumulativa, D1-S192	Doravirina continuada, S96-S192	Switch a Doravirina, S96-S192
Snapshot (FDA)			
ARN VIH-1 <50 cop/ml	457 (61,2%)	457 (83,1%)	404 (80,5%)
ARN VIH-1 ≥50 cop/ml	121 (16,2%)	23 (4,2%)	43 (8,6%)
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 192	169 (22,6%)	70 (12,7%)	55 (11,0%)
• Fin del estudio por EA o muerte	28 (3,7%)	7 (1,3%)	5 (1,0%)
• Fin del estudio por otros motivos*	130 (17,4%)	52 (9,5%)	42 (8,4%)
• En el estudio, pero con datos perdidos	11 (1,5%)	11 (2,0%)	8 (1,6%)
Enfoque de fallos observados			
ARN VIH-1 <50 cop/ml	457/578 (79,1%)	457/480 (95,2%)	404/447 (90,4%)
Cambios niveles LT CD4+ desde basal**, cels/μL	236 (217-256)	48 (31-65)	65 (46-83)

Los datos son n (%), n/m (%), o media (IC del 95%). FDA=Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; VIH-1 = VIH tipo 1. *Otros motivos incluyen pérdida del seguimiento, incumplimiento del régimen farmacológico del estudio, decisión del médico, embarazo, retiro del participante. **El valor inicial se refiere al día 1 para el grupo de doravirina acumulativa y a la semana 96 para los grupos de continuación de doravirina y de cambio de doravirina.

Los perfiles favorables de eficacia y seguridad de doravirina en la semana 96 se mantuvieron hasta la semana 192 en los participantes que continuaron o cambiaron a doravirina, lo que apoya el uso de doravirina para el tratamiento de primera línea del VIH-1 a largo plazo y para los adultos con supresión virológica que cambian de terapia.

Comentario

Las guías de tratamiento actuales consideran los regímenes de DOR+FTC/TAF o DOR/3TC/TDF una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio. No se ha comparado con un inhibidor de la integrasa (INSTI) y ha demostrado no ser inferior a efavirenz (EFV) y darunavir (DRV) ambos en coformulación con 3TC/TDF o con FTC/TDF, respectivamente (Estudio DRIVE-AHEAD), y con DRV/r, en combinación con FTC/TDF o 3TC/ABC (Estudio DRIVE-FORWARD). En ambos estudios, DOR ha mostrado una eficacia no inferior a sus comparadores en el análisis primario a las 48 semanas. Estas combinaciones de fármacos utilizadas para los grupos de comparación de estos dos estudios ya no son regímenes de primera línea recomendados para las personas con VIH que no han recibido terapia antirretrovírica (TAR); sin embargo, DRV se sigue utilizando en gran medida por su alta barrera genética al desarrollo de mutaciones de resistencia al VIH y EFV para el control del peso. Por otra parte, el porcentaje de pacientes con EA sobre el SNC fue significativamente inferior en los tratados con DOR en comparación con EFV. Es necesario conocer el resultado de las pruebas de resistencia genotípica al VIH antes de iniciar el tratamiento con DOR, por otra parte, existe riesgo de desarrollo de mutaciones de resistencia en los pacientes con fracaso virológico.

El análisis conjunto realizado por Orkin y sus colegas muestra que los regímenes que contienen DOR fueron eficaces a largo plazo. Unos pocos pacientes desarrollaron resistencia genotípica, lo que sugiere que, aunque la barrera genética de la DOR es mayor que la de otros inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), es menor que la de los INSTI de segunda generación utilizados en regímenes dobles o triples. Los resultados también muestran que la tasa de interrupción del tratamiento fue baja y sólo se produjo en el periodo inicial del ensayo, lo que sugiere que la DOR tiene una buena tolerabilidad a largo plazo, similar a la de otros ITINN.

El beneficio para la salud metabólica de la DOR depende en gran medida de las toxicidades metabólicas de los demás fármacos del régimen, que suelen ser tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF), un INSTI o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Los datos metabólicos disponibles podrían sugerir que la DOR puede utilizarse tanto en estrategias reactivas como proactivas. Las estrategias reactivas consideran a la DOR como una opción valiosa en personas con VIH que presentan un rápido aumento de peso al iniciar o cambiar un INSTI, o con obesidad, o en personas con dislipidemia. Las estrategias proactivas consideran la DOR en los enfoques terapéuticos para personas con riesgo de aparición de enfermedades metabólicas. Los datos actuales sugieren que la DOR combinada con TDF reduce el efecto del TDF sobre la tasa de filtración glomerular estimada a lo largo del tiempo. Aunque no existe evidencia directa del uso de DOR con FTC/TAF, las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF frente a TDF, junto con otros antirretrovirales, en pacientes sin tratamiento previo probablemente son suficientes para recomendar el uso de esta combinación como alternativa a las pautas preferentes.

Una limitación del estudio de Orkin y sus colegas es la ausencia de datos sobre los resultados comunicados por los pacientes, en particular la calidad de vida. En el ensayo DRIVE-AHEAD sólo se notificaron efectos adversos neurocognitivos para la DOR en comparación con el régimen basado en EFV.

Pronto se realizará una comparación directa entre la DOR y INSTI en ensayos clínicos aleatorizados (NCT05924438 y NCT04636437). Además, se están acumulando rápidamente datos reales que demuestran la gran versatilidad de la DOR asociada con diversos fármacos antirretrovirales.

En resumen, después de 192 semanas de tratamiento la DOR mantuvo perfiles favorables de eficacia y seguridad en los participantes que fueron asignados inicialmente al azar a la DOR y en los que cambiaron a la DOR. Estos resultados respaldan la eficacia, la seguridad, la durabilidad y el beneficio terapéutico integral a largo plazo de los regímenes basados en DOR, que pueden ser una opción valiosa de TAR, con un beneficio particular para la salud metabólica de las personas con VIH y contribuyen a entender el posicionamiento de la DOR en la práctica clínica y en el diseño de los regímenes de TAR en el seguimiento a largo plazo.

4.7. Seguridad y eficacia de la terapia triple con dolutegravir y 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa en pacientes sin tratamiento previo contra el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2. Resultados de un estudio de fase 2 de 48 semanas de duración.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Pacheco P, Marques N, Rodrigues P, Mansinho K, Maltez F, Janeiro N, Franco C, Trigo D, Batista J, Duque L, Lopes MJ, Aleixo MJ, Silva A, Tavares R, Alves J, Peres S, Póvoas D, Lino S, Gomes P, Araújo V, and Lopes C. Safety and Efficacy of Triple Therapy With Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 2 Patients: Results From a 48-Week Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases* 2023;77(5):740-8.

Palabras clave: naive, VIH-2, dolutegravir

Resumen

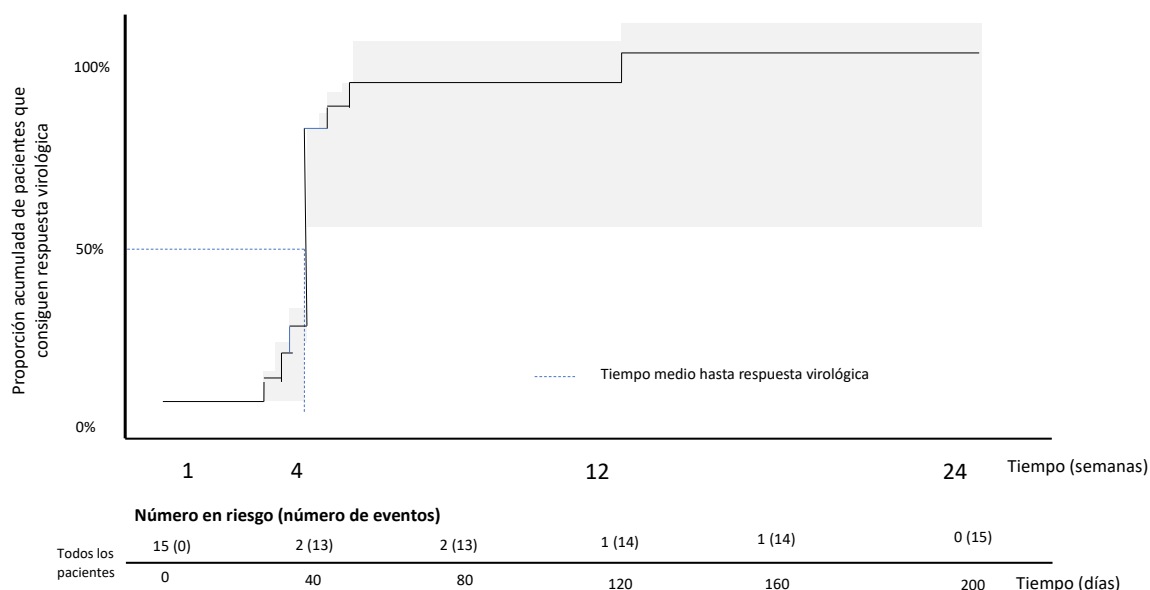
Objetivo. Los regímenes basados en inhibidores de la transferencia de la cadena integrasa se recomiendan como tratamiento de primera línea para el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2 (VIH-2). Sin embargo, se carece de datos de ensayos clínicos con dolutegravir (DTG).

Diseño. Se realizó en Portugal un ensayo de fase 2, de un solo brazo y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de un régimen de terapia triple que incluía DTG en personas con VIH-2 (PVVIH-2). Adultos sin tratamiento antirretroviral previo, recibieron DTG en combinación con 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI). La eficacia del tratamiento se evaluó por la proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral plasmática (CVp) <40 copias/mL y/o por el cambio desde el inicio en el recuento de linfocitos T CD4+ y en el cociente CD4/CD8 en la semana 48.

Resultados/Conclusión. Se incluyeron un total de 30 pacientes (22 mujeres; mediana de edad, 55 años). Al inicio del estudio, 17 (56,7%) individuos eran virémicos (mediana, CVp 190 copias/mL; intervalo intercuartílico [IQR], 99-445). La mediana del recuento de CD4 fue de 438 células/μL (IQR, 335-605), y el cociente CD4/CD8 fue de 0,8. Tres pacientes interrumpieron el estudio. En la semana 48, todos los participantes (27) tenían CVp <40 copias/mL. No se observaron fracasos virológicos (Figura 1). Los cambios medios en el recuento de CD4 y el cociente CD4/CD8 en la semana 48 fueron de 95,59 células/μL (intervalo de confianza [IC] del 95%, 28-163) y 0,32 (IC del 95%, 0,19 a 0,46). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el fármaco fueron dolor de cabeza y náuseas. Un participante interrumpió el tratamiento debido a síntomas del sistema nervioso central. No se notificaron acontecimientos adversos graves.

DTG más 2 ITIN es seguro y eficaz como tratamiento de primera línea para las PVVIH-2, con un perfil de tolerabilidad previamente conocido. No se observaron fracasos virológicos lo que sugiere una elevada potencia de DTG frente al VIH-2 como ocurre con el VIH-1.

Figura 1. Proporción de pacientes con ARN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 en plasma <40 copias/ml desde la semana 1 a la semana 24 en la población por protocolo.



Comentario

Los tipos 1 y 2 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) se identificaron en humanos, ambos pueden causar la aparición de un cuadro clínico diagnóstico de SIDA. Ambos virus comparten similitudes, pero también presentan diferencias importantes entre ellos. El VIH-1 es el más prevalente y se extiende por todo el mundo, mientras que el VIH-2 se limita principalmente a África occidental y a países europeos con vínculos socioeconómicos e históricos con esa región, como Portugal, Francia y España. Se calcula que entre 1 y 2 millones de personas en todo el mundo están infectados por el VIH-2, contabilizando también las coinfectadas por el VIH-1. Además, existen diferencias significativas en cuanto a la progresión de la enfermedad, ya que el VIH-2 presenta un periodo clínico asintomático más prolongado, una depleción de CD4 más lenta y cargas virales plasmáticas (CVp) más bajas, una peor respuesta al tratamiento en comparación con el VIH-1, menores tasas de transmisión sexual y vertical (materno infantil). No obstante, sin terapia antirretroviral (TAR), una proporción significativa de las PVVIH-2 acabará desarrollando sintomatología, con la aparición de una enfermedad en fase avanzada y la posible mortalidad asociada al diagnóstico del SIDA.

Tal vez como consecuencia involuntaria, las PVVIH-2 han sufrido una falta de datos derivados de la medicina basada en la evidencia, con recursos y atención limitados, por lo que infección producida por el VIH-2 podría considerarse una enfermedad tropical desatendida. Sin embargo, las PVVIH-2 se han beneficiado de la riqueza de los conocimientos científicos y de los avances médicos en el tratamiento de las PVVIH-1 desde el inicio de la pandemia del SIDA en 1981. El VIH-2 es intrínsecamente resistente a todos los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y al inhibidor de la fusión enfuirtida. Este tipo de virus VIH también es resistente a algunos inhibidores de la

proteasa (IP), y sólo el saquinavir, el lopinavir y el darunavir (DRV) presentan una potencia similar para la inhibición tanto del VIH-2 como del VIH-1. Las directrices internacionales y nacionales, así como la práctica clínica, para el tratamiento del VIH-2 se basan principalmente en datos *in vitro*, estudios observacionales de cohortes y opiniones de expertos. Dos pequeños ensayos clínicos de un solo brazo sobre la terapia basada en inhibidores de la integrasa (INI) en el VIH-2 han arrojado resultados alentadores: el primero se realizó en Senegal con una combinación de dosis fijas EVG/c/FTC/TDF (NCT02180438) y otro en Francia con raltegravir (RAL) + FTC/TDF (NCT01605890). El régimen recomendado para el tratamiento de primera línea de PVVIH-2 consiste en una combinación de 2 inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITINR) más un inhibidor de la transferencia de la cadena integrasa (INSTI) o 1 IP potenciado activo. La falta de ensayos clínicos aleatorizados en la PVVIH-2 dificulta la determinación del tratamiento óptimo y el mejor momento para iniciar el TAR. Debe tenerse en cuenta que en Estados Unidos no existe ningún fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso específico en la infección frente al VIH-2. A nivel mundial, solo se ha realizado un ensayo controlado aleatorizado de TAR de primera línea para el VIH-2 (FIT-2), en el que se ha comparado un régimen basado en raltegravir con un régimen reforzado basado en lopinavir, cuyos resultados no se han comunicado (NCT02150993).

El DTG es un INSTI con amplia experiencia clínica para el VIH-1. Sin embargo, los datos de estudios *in vitro* y los informes clínicos sobre el DTG para el VIH-2 son escasos. Los experimentos *in vitro* de fenotipado de susceptibilidad al fármaco muestran que DTG tiene una potencia similar para inhibir el VIH-1 y el VIH-2, con una potencia nanomolar baja. Se ha demostrado la supresión viral del VIH-2 en un modelo de ratón humanizado utilizando un régimen basado en DTG, este fármaco también se ha utilizado como terapia de segunda línea y de rescate en personas con VIH-2 con TAR previo y aparición de fracaso virológico con un virus multirresistente. Desde 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una combinación de dosis fija de tenofovir-lamivudina-DTG como tratamiento de primera línea para el VIH en los países de ingresos bajos y medianos, incluidas las regiones donde se producen infecciones duales por VIH-2 y VIH-1. Así pues, existe una necesidad insatisfecha de datos más sólidos sobre la eficacia y la seguridad del TAR basado en DTG en las PVVIH-2. El artículo de Pacheco et al, realizado en Portugal es un ensayo clínico de fase II, de un solo brazo y abierto (NCT03224338) para evaluar la seguridad y eficacia de un régimen basado en DTG en combinación con 2 ITIN (abacavir/lamivudina [ABC/3TC] o TDF/FTC) en el tratamiento de pacientes VIH-2 sin tratamiento antirretroviral previo. Los criterios primarios de valoración de la eficacia fueron la proporción de participantes en el estudio que alcanzaron una carga viral plasmática (CVp) <40 copias/mL y el cambio en el recuento de linfocitos T CD4+ con respecto al valor basal a las 48 semanas. El ensayo es pequeño, con sólo 30 participantes (22 mujeres, mediana de edad de 55 años). Al inicio del estudio, 17 (56,7%) participantes tenían cargas virales plasmáticas detectables de VIH-2 (mediana de CVp 190 copias/mL; intervalo intercuartílico [IQR]: 99-445 copias/mL), y la mediana del recuento de CD4 era de 438 células/ μ L (IQR: 335-605). La mayoría de los participantes estaban asintomáticos al inicio del estudio, aunque 4 pacientes tenían un estadio C de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), y 3 tenían recuentos de CD4 <200 células/ μ L. Durante el seguimiento, 3 participantes interrumpieron el estudio (1 se retiró, 1 perdió el seguimiento y 1 relacionado con la aparición de un acontecimiento adverso). En la semana 48, todos los participantes que permanecían en el estudio (n = 27) presentaban viremia

suprimida. Ningún paciente desarrolló fracaso virológico a diferencia de los otros 2 ensayos clínicos de fase 2 con INSTIs, lo que sugiere una mayor potencia de DTG en VIH-2 en comparación con el VIH-1. La media de cambio en el recuento de CD4 fue de + 95 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 28-163) células/ μ L a las 48 semanas. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso. No se notificaron acontecimientos adversos graves de grado 4 ni acontecimientos clínicos definitorios de SIDA.

Este estudio tiene varias limitaciones principalmente, el reducido número de participantes y la limitada duración del seguimiento, que no permitió determinar la eficacia o la seguridad a largo plazo del tratamiento.

En general, el ensayo de Pacheco et al, es un paso importante para proporcionar más pruebas de que el TAR basado en DTG es seguro y eficaz como tratamiento inicial en la PVVIH-2. Los resultados de este ensayo respaldan y reafirman que el tratamiento antirretroviral basado en DTG como terapia inicial para PVVIH-2, tal y como recomienda la OMS, es seguro y eficaz en términos generales.

A pesar de este importante avance en este campo, todavía queda mucho trabajo por hacer para mejorar la medicina basada en la evidencia y la atención a las PVVIH-2, especialmente en entornos con recursos limitados. Esto incluye no sólo el acceso a un TAR eficaz, sino también a pruebas diagnósticas específicas del VIH-2, la monitorización de la carga vírica del VIH-2 y los estudios de resistencia a los medicamentos.

4.8. Beneficios a largo plazo de la iniciación temprana de la terapia antirretroviral en la infección por VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Lundgren J, Babiker A, Sharma S, Grund B, Phillips A, Matthews G and INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Study Group. Long-term benefits from early antiretroviral therapy initiation in HIV infection. NEJM evidence, 2(3), EVIDoa220030NEJM Evid. 2023 Mar;2(3):10.1056/evidoa2200302. doi: 10.1056/evidoa2200302. Epub 2023 Feb 272.

Palabras Clave: Terapia antirretroviral (TAR), Inicio inmediata, CD4, SIDA, Diagnóstico temprano

Resumen

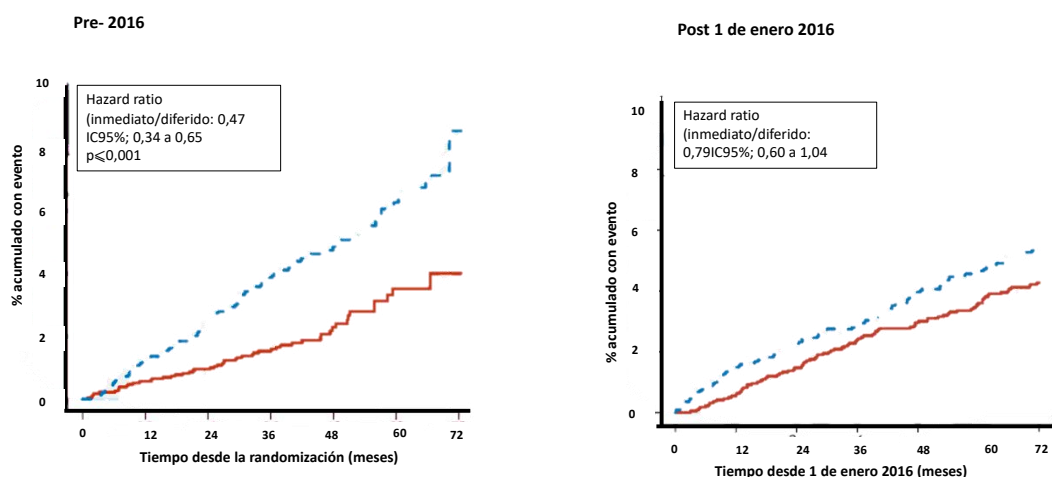
Objetivo. Para las personas con VIH y recuentos de CD4 de >500 células/mm³, el inicio precoz de la terapia antirretroviral (TAR) reduce el riesgo grave de aparición de SIDA y de eventos graves no-SIDA (SNA) en comparación con diferir el tratamiento hasta que los recuentos de CD4 sean < 350 células/mm³. Se desconoce con certeza si el exceso de riesgo de SIDA y de SNA persiste una vez iniciado el tratamiento antirretroviral en los pacientes que lo posponen.

Diseño. El ensayo Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START), como se comunicó previamente, aleatorizó a 4684 adultos VIH-positivos sin TAR previo con recuentos de CD4 de >500 células/mm³ al inicio inmediato del TAR tras la aleatorización ($n=2325$) o a un brazo de tratamiento diferido ($n=2359$). En el año 2015, se comunicó un riesgo un 57% menor de aparición de la variable principal (SIDA, SNA o muerte) para el grupo inmediato, y se ofreció TAR al grupo diferido. Este artículo informa del seguimiento que continuó hasta el 31 de diciembre de 2021. Se utilizan modelos de riesgos proporcionales de Cox para comparar los cocientes de riesgos para el criterio de valoración primario desde la aleatorización hasta el 31 de diciembre de 2015 vs 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2021.

Resultados/Conclusión. Hasta el 31 de diciembre de 2015, aproximadamente 7 meses después de la fecha de corte del informe anterior, la mediana del recuento de CD4 fue de 648 y 460 células/mm³ en los grupos inmediato y diferido. El porcentaje de tiempo de seguimiento con TAR fue del 95% y del 36% para los grupos inmediato y diferido, respectivamente, y la diferencia de CD4 promediada en el tiempo fue de 199 células/mm³. Después del 1 de enero de 2016, el porcentaje de tiempo de seguimiento en tratamiento fue del 97,2% y del 94,1% para los grupos inmediato y diferido, respectivamente, y la diferencia en el recuento de CD4 fue de 155 células/mm³. Después del 1 de enero de 2016, un total de 89 participantes del grupo inmediato y 113 del grupo diferido experimentaron un evento primario (riesgo relativo de 0,79 [intervalo de confianza del 95%, 0,60 a 1,04] frente a un riesgo relativo de 0,47 [intervalo de confianza del 95%, 0,34 a 0,65; $P<0,001$]) antes de 2016 ($P=0,02$ para la diferencia de riesgo relativo) (Figura 1).

En conclusión, entre los adultos con recuentos de CD4 de >500 células/mm³, el exceso de riesgo de aparición de SIDA o SNA asociado al retraso del inicio del tratamiento disminuyó tras el inicio del TAR, pero persistió en el tiempo de seguimiento.

Figura 1. Gráficos de Kaplan-Meier del porcentaje acumulado de participantes con el criterio de valoración principal según el grupo de tratamiento.



Comentario

La terapia antirretrovírica (TAR) ha reducido la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH en todas las fases de la infección y ha reducido la transmisión del virus. En el año 2015, se recomendó iniciar la terapia antirretroviral (TAR) lo antes posible tras el diagnóstico de VIH, independientemente del recuento de CD4. En el ensayo START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment), se incluyeron 4.685 personas infectadas por el VIH-1 (PVVIH) con una cifra de linfocitos CD4+ >500 células/mm³, y fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Se aleatorizaron a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el recuento de linfocitos CD4+ fuera <350 células/mm³. La variable principal fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una complicación grave no asociada a SIDA o muerte por cualquier motivo. Este criterio ocurrió en el 1,8% de los pacientes que iniciaron TAR de forma inmediata y en el 4,1% de los que lo diferieron (una reducción de riesgo del 57% [IC95%: 38% - 70%]).

Se carece de pruebas experimentales que cuantifiquen el exceso de riesgo a largo plazo derivado del retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Por este motivo, tras conocerse los resultados provisionales del ensayo START se aconsejó a los participantes del grupo diferido que iniciaran el TAR, ambos grupos de tratamiento se siguieron hasta finales de 2021, el objetivo principal del seguimiento ampliado a 6 años fue determinar si el exceso de riesgo como resultado del retraso en el inicio del TAR se mantuvo, aumentó o se redujo.

Aunque el exceso de riesgo de aparición de SIDA, eventos no SIDA o muerte se redujo sustancialmente en el grupo diferido después de 2015, siguió habiendo un exceso de

riesgo de 1,27 veces desde 2016 hasta 2021 en la variable primaria del estudio, entre los asignados inicialmente a TAR diferido en comparación con los que iniciaron la terapia inmediatamente después de la aleatorización. Cuando se compara esto con un exceso de riesgo de 2,13 veces durante el período de seguimiento antes de 2016, la disminución del exceso de riesgo fue estadísticamente significativa ($P=0,02$). Una posible explicación del exceso de riesgo es el hecho de que el recuento de CD4 siguió siendo claramente inferior en los participantes del brazo diferido. Esto podría explicarse en parte por el hecho de que el porcentaje de tiempo en TAR desde 2016 hasta 2021 fue menor en el grupo diferido en comparación con el grupo inmediato, aunque solo ligeramente, y especialmente en los dos primeros años posteriores al 1 de enero de 2016, a pesar de la recomendación de las autoridades del ensayo en 2015 de iniciar el TAR para todos los participantes en el estudio y de recomendaciones similares de las directrices de tratamiento. Al menos parte del exceso de riesgo del 27% en el grupo diferido después del 1 de enero de 2016 se pudiera explicar por este aplazamiento continuado en el inicio del TAR. Esta hipótesis es coherente con el descenso gradual observado del exceso de riesgo desde 2016 hasta 2021; sin embargo, otras explicaciones alternativas incluyen los efectos de una recuperación más lenta de la función inmunitaria o que los factores intrínsecos vinculados a la terapia diferida puedan tardar algún tiempo en revertirse.

En los adultos con infección VIH, el retraso en el inicio del TAR se asocia con un exceso de riesgo de padecer SIDA y eventos no SIDA, incluso entre aquellos pacientes con recuentos de CD4 superiores a 500 células/mm³, hallazgo ya conocido por los resultados del estudio TEMPRANO en el que el análisis de los pacientes que entraron en el estudio con una cifra de linfocitos CD4+ > 500 células/mm³, el inicio inmediato se asoció con un descenso del riesgo de presentar alguno de los eventos primarios en los 30 meses siguientes del 44%.

Estos hallazgos apoyan los objetivos actuales del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) que establecen como meta para 2025, que el 95% de las personas con VIH conozcan su estado serológico, que el 95% de los diagnosticados reciban tratamiento independientemente de su recuento de células CD4 y que el 95% de los tratados alcancen la supresión vírica. Existe por lo tanto la necesidad de intensificar aún más los esfuerzos para diagnosticar y hacer que todas las personas seropositivas inicien el TAR lo antes posible después de adquirir la infección por el VIH.

En general podemos decir, que estos resultados refuerzan el beneficio del diagnóstico precoz del VIH y el rápido inicio de la terapia antirretroviral, a lo que se asocia que el inicio del TAR conlleva un menor riesgo de transmisión del VIH-1 y una reducción en la incidencia de nuevas infecciones por este virus.

4.9. Bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida versus dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para el tratamiento inicial de la coinfección por VIH-1 y hepatitis B (ALLIANCE): un ensayo fase 3 de no inferioridad, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Avihingsanon A, Lu, H Leong CL, Hung CC, Koenig E, Kiertiburanakul S, Lee MP, Supparatpinyo K, Zhang F, Rahman S, D'Antoni M, Wang H, Hindman J, Martin H, Baeten J, Li T, on behalf of the ALLIANCE Study Team. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet HIV, 10(10), e640-e652.

Palabras Clave: Coinfección VIH-1/VHB, Tenofovir alafenamida, Bictegravir, Eficacia, Seguridad

Resumen

Objetivo. Para la mayoría de los adultos con coinfección por VIH-1 y virus de la hepatitis B (VHB), el tratamiento inicial recomendado es un régimen antirretroviral que contenga tenofovir, pero ningún estudio aleatorizado ha comparado tenofovir disoproxil fumarato con tenofovir alafenamida. El objetivo es investigar si bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son no-inferiores a dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para alcanzar la supresión viral en personas coinfectadas por VIH-1 y VHB a las 48 y 96 semanas.

Diseño. Realizamos este ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado, de no-inferioridad en 46 centros ambulatorios de China, Corea del Sur, España, Estados Unidos, Hong Kong, Japón, Malasia, República Dominicana, Taiwán, Tailandia y Turquía. Los participantes elegibles eran adultos sin tratamiento (de edad ≥ 18 años) con un ARN del VIH-1 en plasma de al menos 500 copias por mL y un ADN del VHB en plasma de al menos 2000 UI/mL. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir diariamente por vía oral bictegravir 50 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 25 mg, o dolutegravir 50 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, cada uno con su correspondiente placebo equivalente. La aleatorización se estratificó según el estado del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) (positivo vs negativo), el ADN del VHB (<8 vs ≥ 8 log₁₀ UI/mL) y el recuento de CD4 (<50 vs ≥ 50 células por μ L) en el momento del cribado. Todos los investigadores, participantes y personal que proporcionó el tratamiento, que evaluó los resultados y recopiló los datos estuvieron enmascarados respecto al tratamiento del estudio durante 96 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de participantes con un ARN del VIH-1 en plasma inferior a 50 copias por mL (definido por el algoritmo snapshot de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.) y un ADN del VHB en plasma inferior a 29 UI/mL (perdido = fracaso) en la semana 48, con un margen de no inferioridad preespecificado de -12%. Los criterios de valoración co-primarios se evaluaron en el análisis completo, que incluyó

a todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y tuvieron al menos un resultado post-basal del ARN del VIH-1 o del ADN del VHB mientras tomaban el fármaco del estudio. Los criterios de valoración de seguridad se evaluaron en todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03547908.

Resultados/Conclusión. Entre el 30 de mayo de 2018 y el 16 de marzo de 2021, se seleccionaron 381 participantes, de los cuales 243 iniciaron el tratamiento (121 en el grupo de recibir bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida; 122 en el grupo de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato). En la semana 48, ambos criterios de valoración cumplieron los criterios de no inferioridad: 113 (95%) de 119 participantes del grupo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y 111 (91%) de 122 participantes del grupo de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato tenían un ARN del VIH-1 inferior a 50 copias por ml (diferencia 4,1, IC 95% -2,5 a 10,8; $p=0,21$), y 75 (63%) de 119 participantes del grupo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida frente a 53 (43%) de 122 participantes del grupo de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato presentaron supresión del DNA del VHB (diferencia 16,6, 5,9 a 27,3; $p=0,0023$ nominal) (Tabla 1). Se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco hasta la semana 96 en 35 (29%) de 121 participantes del grupo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y en 34 (28%) de 122 participantes del grupo de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Uno (1%) de los 121 participantes del grupo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida sufrió un acontecimiento adverso grave (meningitis criptocócica atribuida al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria) que se consideró relacionado con el tratamiento.

La interpretación de estos resultados fue que el comprimido coformulado de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un tratamiento eficaz para los adultos coinfectados por VIH-1 y VHB que inician una terapia antiviral.

Tabla 1. Resultados virológicos e inmunológicos.

	B/E/TAF (n=119)	D/E/TDF (n=112)	Diferencia (IC95%)	p-valor
S48				
Respuesta virológica ARN VIH-1, copias por ml				
<50	113 (95%)	111 (95%)	4,1% (-2,5-10,8)	0,21
≥50	5 (4%)	7 (6%)	-	-
Sin datos	1(1%)	4(3%)	-	-
Respuesta virológica ADN VHB				
<29	75 (63%)	53(43%)	16,6% (5,9-27,3)	0,0023
≥29	44(37%)	69(57%)	-	-
Recuento CD4				
Cambios desde basal, céls/μL	200 (139,3)	175 (124,7)	24 (-10-58)	0,17
Cambios desde basal, %	8,4%/4,14)	7,8% (4,35)	0,6% (-0,5-1,7)	0,28
Normalización niveles ALT	44/60 (73%)	26/47(55%)	17,1% (-1,5-35,7)	0,066
Pérdida AgHBs	15(13%)	7/121(6%)	7,1% (-0,8-15)	0,059
Pérdida AgHBe	23/90(26%)	14/97(14%)	11,3% (-0,4-22,9)	0,055
Seroconversión AgHBe	21/90(23%)	11/97(11%)	11,9%(0,9-23)	0,031
Seroconversión AgHBs	10(8%)	4/121(3%)	2,2%(-1,411,8)	0,088
S96				
Respuesta virológica ARN VIH-1, copias por ml				
<50	104(87%)	107(88%)	-0,3%(-8,9-8,3)	0,94
≥50	3(3%)	8(7%)	-	-
Sin datos	12(10%)	7(6%)	-	-
Respuesta virológica ADN VHB				
<29	89(75%)	86(70%)	2,6%(-8,3-13,4)	0,64
≥29	30(25%)	36(30%)	-	-
Recuento CD4				
Cambios desde basal, céls/μL	261(161,6)	229(174,0)	30(-14-74)	0,19
Cambios desde basal, %	10,7%(5,05)	10,4%(5,10)	0,1%(-1,2-1,5)	0,85
Normalización niveles ALT	43/60(72%)	27/47(57%)	14,1%(-4,3-32,6)	0,13
Pérdida AgHBs	27(23%)	17/121(14%)	9,3%(-0,7-19,2)	0,066
Pérdida AgHBe	34/90(38%)	19/97(20%)	18,1%(5,2-31)	0,0064
Seroconversión AgHBe	29/90(32%)	15/97(15%)	16,4%(4,2-28,6)	0,0084
Seroconversión AgHBs	11(9%)	8/121(7%)	2,7%(-4,6-10)	0,44

B: Bictegravir; D: Dolutegravir; E: Emtricitabina; TAF: Tenofovir alafenadima; TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

Comentario

El VIH y de la hepatitis B (VHB) se transmiten por vías similares y por lo tanto ambas infecciones pueden coexistir en el mismo paciente. Aproximadamente entre 2 y 7 millones de personas están infectadas tanto por el VIH-1 como por el VHB. Las tasas de coinfección varían en todo el mundo, estimándose que el 8,3% de las personas con VIH presentan seropositividad del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). En España la tasa de coinfección según la cohorte de GESIDA se mantiene en los últimos años alrededor del 2-3% de los infectados por VIH. En comparación con la monoinfección por el VHB, la coinfección por el VIH-1 y el VHB sigue estando asociada a una progresión acelerada de la enfermedad hepática (desarrollo de cirrosis, cáncer de hígado y la necesidad de un trasplante hepático) y por lo tanto a una mayor utilización de los servicios sanitarios y aumento del gasto sanitario. Dado el riesgo de una evolución acelerada y la necesidad de terapia antivírica de por vida debido a las tasas típicamente bajas de curación funcional (es decir, pérdida del HBsAg), las personas con coinfección por VIH-1 y VHB representan una importante población, en la que es necesario investigar cómo mejorar su abordaje y tratamiento.

Algunos antirretrovirales utilizados para tratar el VIH -lamivudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF)- tienen actividad frente al VHB. Estos tratamientos antivirales con actividad dual contra el VHB y el VIH-1 han mejorado el control de la viremia por VHB y reducido el riesgo de fibrosis hepática y de desarrollo de mutaciones de resistencia al VHB. Las directrices de terapia antirretroviral (TAR) recomiendan que las personas coinfectadas por VIH y VHB se traten con estas combinaciones antirretrovirales con actividad frente a ambos virus. Para la mayoría de los adultos con coinfección por VIH-1 y VHB, el tratamiento inicial recomendado es un TAR que contenga un profármaco a base de tenofovir en las personas con monoinfección crónica por VHB (TDF o TAF) ambos muy eficaces en estudios de fase 3, para alcanzar la supresión viral sin aparición de resistencias. Cuando se utiliza TDF, el tenofovir farmacológicamente activo está ampliamente distribuido en distintos tejidos, mientras que en el caso del TAF su distribución es mucho más limitada, lo que se traduce en una mayor concentración intracelular en hepatocitos y linfocitos, con unas concentraciones circulantes de tenofovir aproximadamente un 90% menores y una seguridad renal y ósea más favorable que cuando se utiliza TDF. No se han realizado estudios aleatorizados que comparen TAF con TDF en personas coinfectadas por el VIH-1 y el VHB.

Para el tratamiento de la infección por VIH-1, los inhibidores de la integrasa bictegravir (BIC) y dolutegravir (DTG) se recomiendan como integrantes del régimen TAR de inicio, por otra parte, BIC coformulado con emtricitabina (FTC) y TAF ha demostrado no ser inferior a DTG más dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI) para el control de la infección por VIH-1. En la coinfección por VIH-1 y VHB, los datos sobre BIC o DTG se limitan a pequeños estudios de personas que ya están virológicamente suprimidas y que cambian de régimen. Teniendo en cuenta la no inferioridad de un régimen basado en TAF vs un régimen basado en TDF en la monoinfección por VIH-1 o en la monoinfección por VHB, los beneficios de TAF frente a TDF en términos de seguridad renal y ósea y la mejora de los resultados con los regímenes de un único comprimido frente a los de varios comprimidos, el estudio Alliance se propuso investigar si un régimen de TAF/FTC/BIC no era inferior a otro de TDF/FTC/DTG para

alcanzar la supresión del ARN del VIH-1 y del ADN del VHB en personas coinfectadas por VIH-1 y VHB que están inicia un tratamiento antiviral.

El porcentaje de participantes que lograron la supresión del ADN del VHB a < 29 UI/mL fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con TAF/FTC/BIC que en el grupo de TDF/FTC/DTG tras 48 semanas de tratamiento (criterio de valoración primario), cumpliendo la definición de superioridad definida por el protocolo. A las 48 semanas, la supresión del ARN del VIH-1 fue similar entre los grupos, TAF/FTC/BIC demostró no ser inferior a TDF/FTC/DTG. A las 96 semanas, una gran proporción de participantes de ambos grupos de tratamiento había conseguido la supresión del ADN del VHB y del ARN del VIH-1.

El hallazgo de que los participantes que recibieron TAF presentaban una tasa de supresión del VHB más rápida, que los que recibieron el régimen basado en régimen basado en TDF, con superioridad en el criterio de valoración primario a las 48 semanas y algunos signos de mejor evolución en otros marcadores de actividad anti VHB a las 96 semanas, fue inesperado y subraya la importancia de realizar ensayos en las poblaciones con coinfección. Los resultados podrían estar modulados por el elevado porcentaje de pacientes con HBeAg positivo (78%) con una tasa esperable de supresión del VHB inferior a la población HBeAg negativo. Las tasas de seroconversión del HBeAg en la semana 96 fueron significativamente superiores en los grupos de TAF/FTC/BIC que en el grupo de TDF/FTC/DTG observándose diferencias significativas en cada periodo analizado a partir de la semana 36. Las tasas de pérdida de HBsAg en la semana 96 fueron numéricamente superiores en el grupo de TAF/FTC/BIC que en el grupo de TDF/FTC/DTG; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La proporción de individuos con niveles de transaminasas elevadas al inicio del estudio que alcanzaron la normalización de este parámetro fue significativamente mayor en los diferentes periodos estudiados, entre los participantes que recibieron TAF, aunque de nuevo sin alcanzar significación estadística, este hallazgo puede estar sesgado por el pequeño porcentaje de pacientes con elevación basal del nivel de transaminasas. Desde el punto de vista de seguridad, los dos grupos de tratamiento mostraron un perfil similar.

Un hallazgo importante de este estudio fue la elevada proporción de pacientes que negativizaron el HBsAg (23% en el grupo de TAF/FTC/BIC y 14% en el grupo de TDF/FTC/DTG) y una tasa de seroconversión del HBsAg (9% y 7%) a las 96 semanas. La pérdida de HBsAg y la seroconversión son infrecuentes en los ensayos clínicos y en la vida real de la monoinfección por VHB, en este escenario TAF se asoció a tasas de pérdida o seroconversión del HBsAg del 1% o menos a las 96 semanas, en pacientes HBeAg-negativo o HBeAg-positivo. Este hallazgo pone de manifiesto las diferencias en la respuesta al tratamiento entre personas coinfectadas por VIH-1 y VHB en comparación con la monoinfección por VHB, en parte justificable por el porcentaje inferior de pacientes con elevación de transaminasas en el estudio Alliance (44%) vs los ensayos clínicos de monoinfección, aunque la ausencia de cuantificación del HBsAg en el estudio Alliance limita las conclusiones que se puedan extraer de estos datos.

La superioridad de TAF a las 48 semanas con respecto a la supresión del VHB, podría estar relacionada con unos niveles intracelulares mayores, debido a que TAF libera difosfato de tenofovir farmacológicamente activo, más eficientemente en los hepatocitos

y linfocitos que el TDF, a lo que se uniría el efecto de la reconstitución inmune asociada a la supresión viral del VIH y al aumento correspondiente en la cifra de CD4, todo esto conjuntamente puede aumentar las posibilidades de aclaramiento del HBsAg.

Evidentemente lograr la pérdida o seroconversión del HBeAg y el HBsAg en una fase más temprana del tratamiento son hallazgos muy beneficiosos. La seroconversión del HBeAg marca una transición a un estado de portador y la pérdida de HBsAg representa la curación funcional, que reduce el riesgo de progresión de la enfermedad hepática o de aparición de carcinoma hepatocelular. Por otra parte, la normalización temprana y sostenida de los niveles de transaminasas confiere un beneficio clínico, en los pacientes con monoinfección por VHB la elevación persistente de estas enzimas es un factor independiente de riesgo de aparición eventos hepáticos incluyendo el carcinoma hepatocelular.

En conclusión, el ensayo Alliance proporciona datos clínicos importantes para las personas coinfectadas por VIH-1 y VHB. Demostró que TAF/FTC/BIC no era inferior a TDF/FTC/DTG para la supresión de los niveles de RNA del VIH-1 a <50 copias/ml, y fue superior a TDF/FTC/DTG para alcanzar un ADN del VHB < 29 UI/mL a las 48 semanas. Los mismos criterios de valoración a las 96 semanas mostraron que ambos regímenes tuvieron una eficacia similar para ambas medidas. En comparación con los individuos del grupo TDF/FTC/DTG, las personas que reciben TAF/FTC/BIC presentaron tasas más elevadas de pérdida de HBeAg y de seroconversión durante el estudio.

En combinación con los beneficios de salud ósea y renal a largo plazo, los datos de este ensayo indican beneficios clínicos del régimen de un solo comprimido de TAF/FTC/BIC para el tratamiento de la coinfección por VIH-1 y VHB lo que representa un paso importante hacia la definición de una terapia óptima de estos pacientes coinfectados. Comprender los posibles beneficios clínicos a largo plazo de TAF/FTC/BIC en la coinfección por el VIH-1 y el VHB debería ser en un futuro un área importante de investigación futura.

4.10. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/TAF) en personas con VIH (PVVIH) sin tratamiento antirretroviral (TN) previo y con tratamiento antirretroviral previo (TE): resultados de eficacia y seguridad a 3 años en la cohorte observacional BICSTaR.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Sabranski M, Vassallo M, de Wet J, Rieke A, Wong A, Thorpe D, Cassidy T, Marongiu A, Robineau O. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in antiretroviral treatment-naïve (TN) and -experienced (TE) people with HIV (PWH): 3-year effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR observational cohort. EACS2023: 291

Palabras Clave: Efectividad, Adherencia, Resistencia, Seguridad, VIH.

Resumen

Objetivo. El estudio BICSTaR es un estudio prospectivo, multinacional y observacional de cohortes con una duración de 2 años, diseñada para evaluar la efectividad y seguridad de B/F/TAF en personas con VIH con o sin tratamiento previo. Recientemente, algunos países han extendido el período de seguimiento por 3 años adicionales. Este análisis evaluó la efectividad y seguridad de B/F/TAF en grupos clave de personas que viven con VIH (PVVIH).

Diseño. Los datos se recogieron de personas inscritas en Alemania, Francia y Canadá. Los resultados incluyeron efectividad virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL; datos no disponibles = excluidos [M=E] y discontinuación = fracaso [D = F]), continuidad, eventos adversos (EA) relacionados con el medicamento y parámetros de laboratorio.

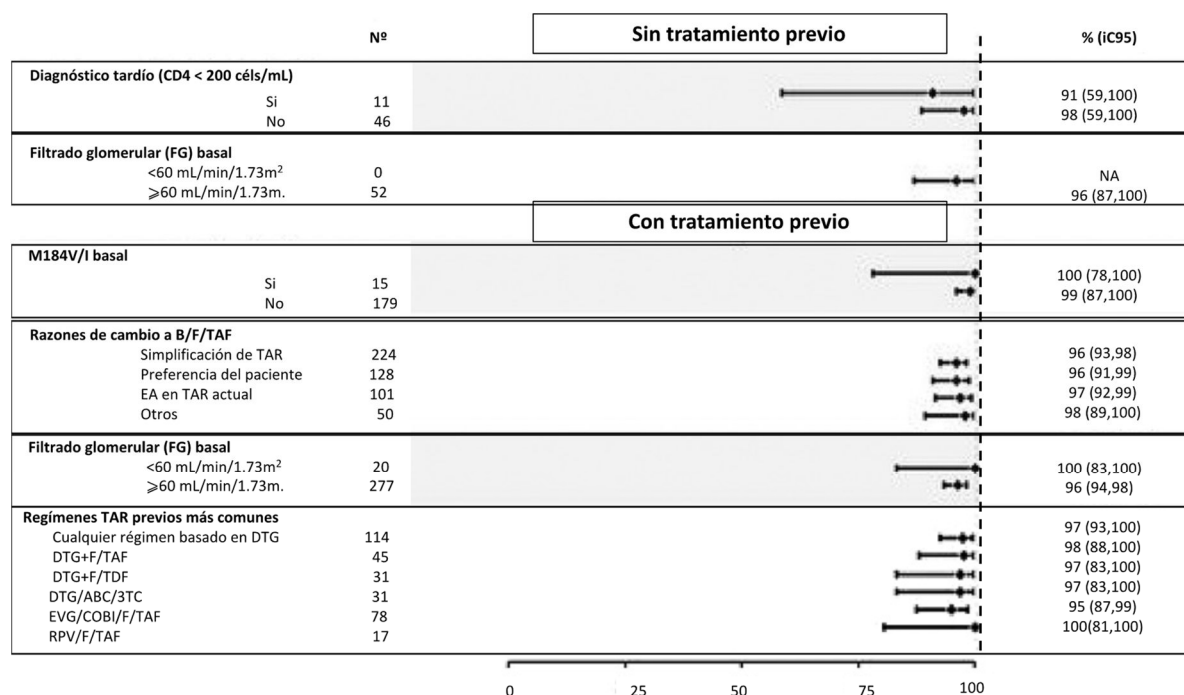
Resultados. Se incluyeron 781 (122 TN/659 TE) PVVIH del estudio principal, de los cuales 449 (67 TN/382 TE) dieron su consentimiento a la extensión. De los participantes en TE, el 68% /18% /14% cambiaron de regímenes basados en INSTI-/NNRTI-/PI y el 50%/ 34%/ 14% de regímenes basados en TAF-/TDF-/ABC, respectivamente. Las características iniciales fueron similares entre aquellos que no eran elegibles y aquellos que aceptaron la extensión. La eficacia fue alta a los 3 años (M=E/D=F), 97%/76% en los participantes TN y 97%/ 78% en los participantes TE, observándose tasas similares en todos los grupos clave (Figura 1). La continuidad en el estudio fue del 88 % durante el estudio principal y se mantuvo alta (81 %) para aquellos con un seguimiento de 3 años. No se reportó ningún caso de detección de resistencias a los componentes del régimen de B/F/TAF.

Se produjeron efectos adversos (EA) en el 10 % (82/781), el 2% (15/670) y <1% (1/444) de los participantes en los años 1, 2 y 3, respectivamente. Las discontinuaciones debidas a EA fueron bajas (7%). En general, el aumento de peso (4%) y la depresión (2%) fueron los EA más comunes, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en el 2% y el 1% de los

participantes, respectivamente. Los EA graves fueron raros (0,3%; 2 participantes TE con depresión).

En conclusión, B/F/TAF se asoció con altos niveles de eficacia a los 3 años en todos los grupos, sin aparición de resistencia y sin hallazgos de seguridad nuevos o inesperados. Estos datos del mundo real continúan respaldando el amplio uso de B/F/TAF en la práctica clínica.

Figura 1. Proporción de participantes con ARN del VIH <50 copias/mL a los 36 meses, % (IC95%)



Comentario

Los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) han conducido a un aumento de la esperanza de vida de las personas con VIH. Debido a que el tratamiento antirretroviral se toma de por vida, un régimen óptimo debería mantener la supresión viral a largo plazo con un bajo riesgo de aparición de resistencias, ser bien tolerado, un número reducido de comprimidos, pocas interacciones medicamentosas y mejorar la calidad de vida.

Las recomendaciones actuales de TAR incluyen regímenes de dos y tres fármacos para personas VIH-positivas para el inicio del tratamiento de la infección VIH. Los regímenes de tres fármacos son los más utilizados (sobre todo en los países occidentales) y suelen consistir en dos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIN) más un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI). B/F/TAF es una coformulación de tres fármacos compuesta por bictegravir (B), emtricitabina (F) y tenofovir alafenamida (TAF). El Bictegravir es un potente INSTI no potenciado que se administra una vez al día y con una elevada barrera a la aparición de resistencia. Emtricitabina en combinación con

tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o TAF se recomienda como terapia de base ITIN. El TAF es un profármaco del tenofovir y se asocia a un mejor perfil de seguridad ósea y renal. Múltiples ensayos clínicos han demostrado que el B/F/TAF como un tratamiento eficaz y bien tolerado en personas VIH-positivas sin TAR previo. B/F/TAF ha sido aprobado en muchos países de todo el mundo y es un tratamiento de primera línea recomendado en las directrices internacionales.

Un número creciente de estudios en el mundo real en varios de países han evaluado el régimen B/F/TAF, aportando pruebas de su eficacia, tolerabilidad y seguridad en la práctica clínica habitual. La mayoría de estos datos proceden de estudios con pocos pacientes y/o retrospectivos, específicos de cada país.

El recuento de células CD4 y el cociente CD4/CD8 mejoraron de forma estadísticamente significativa en los participantes sin terapia TAR previa, en consonancia con los conocidos beneficios del TAR, lo que indica un cambio hacia la restauración de la función inmunológica. La permanencia en el tratamiento con B/F/TAF fue elevada, la interpretación de estos resultados está en consonancia con los resultados de la cohorte estadounidense OPERA, en la que los participantes que iniciaron B/F/TAF tuvieron menos probabilidades de interrumpir o modificar su régimen en comparación con otros regímenes. No se observó desarrollo de mutaciones de resistencia emergentes a los componentes de B/F/TAF a los 12 meses.

La reducción observada en el filtrado glomerular estimado fue la esperada, en consonancia con el conocido efecto inhibitor de B (y otros TAR) sobre la secreción tubular renal de creatinina, sin afectar a la tasa de filtración glomerular real. El régimen B/F/TAF demostró altos niveles de eficacia y en general fue bien tolerado en una amplia población de personas con VIH en atención clínica rutinaria. Los datos fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de B/F/TAF establecido en ensayos clínicos y observado en otros estudios de cohortes, sin hallazgos de seguridad nuevos o inesperados.

Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco se produjeron durante los primeros 6 meses. La interrupción de la B/F/T debido a efectos adversos fue infrecuente. No hubo casos de tubulopatía renal proximal ni interrupciones debidas a efectos adversos renales u óseos. En relación con el aumento de peso notificado durante los 3 años de seguimiento, se produjo mayoritariamente en los 6 primeros meses de tratamiento con B/F/TAF. Se observaron pequeños cambios lipídicos, y la mediana de la relación colesterol total:HDL se mantuvo estable durante 3 años.

En resumen, esta comunicación presenta un análisis conjunto de la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad a los 3 años de B/F/TAF en cohortes observacionales de 12 países que participan en BICSTaR. El régimen B/F/TAF consiguió altos niveles de supresión vírica en todos los grupos de personas investigados lo que respalda los datos publicados anteriormente tanto de ensayos clínicos controlados aleatorizados como en otros estudios de B/F/TAF en el mundo real, lo que hace que sea una opción eficaz para un amplio abanico de PVVIH, incluidas aquellas con un diagnóstico tardío de la infección, las mujeres, las personas de edad avanzada, función renal disminuida, las personas de raza negra y aquellas con indicios de resistencia viral preexistente (principalmente M184V/I).

**Tratamiento de la infección VIH.
Parte II: Simplificación, Rescate
y situaciones especiales**

CAPÍTULO

5

Autora: Dra. Carmen Hidalgo

Capítulo 5.

Tratamiento de la infección VIH.

Parte II: Simplificación, Rescate y situaciones especiales.

Dra. Carmen Hidalgo

5.1. Cambio a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) más darunavir/cobicistat en adultos infectados por VIH con gran experiencia antirretroviral y supresión virológica que reciben regímenes complejos.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Podzamczar D, Imaz A, Lopez-Lirola A, Knobel H, Masiá M, Fanciulli C. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) plus darunavir/cobicistat in heavily antiretroviral-experienced, virologically suppressed HIV-infected adults receiving complex regimens. J Antimicrob Chemother. 2023; 78: 2696-2701.

Palabras Clave: bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, suppressed HIV-infected

Resumen

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad del régimen antirretroviral (TAR) compuesto por bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) más darunavir/ cobicistat como estrategia de cambio en personas con VIH pretratados con muchas líneas de tratamiento previo.

Diseño y métodos. Ensayo clínico, piloto, multicéntrico, prospectivo, de un solo brazo. Los participantes incluidos eran adultos con VIH-1 y supresión virológica en el momento de inclusión con fracaso virológico previo y/o cambios de TAR debido a toxicidad, que recibían tres o más clases de fármacos antirretrovirales, mediante tres o más pastillas al día, con o sin resistencia documentada a los análogos de nucleósidos, no análogos o inhibidores de la proteasa, excepto darunavir (definido el fracaso a Darunavir como ≥ 15 puntos en la Stanford HIV-Stanford). Los pacientes con resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de la integrasa eran excluidos. Los participantes pertenecían a 19 unidades de VIH de toda España. Se realizaron evaluaciones clínicas y de laboratorio a las 0, 4, 12, 24, 36 y 48 semanas. El ADN proviral del VIH-1 fue amplificado y secuenciado por Illumina al inicio del estudio. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de bictegravir en 22 pacientes mediante UHPLC-MS/MS. El objetivo principal del estudio fue determinar el porcentaje de participantes que conseguían carga viral (CV) < 50 copias/mL en la semana 48 según el análisis por intención de tratar (ITT).

Resultados. Se incluyeron 63 individuos (92% hombres), con una mediana de CD4 de 515 células/mm³ (P25-P75: 334,5-734,5), y 24 años en tratamiento antirretroviral (P25- P75: 15,9-27,8). La mediana del número de pastillas que tomaban antes de ser incluidos era de 4 (intervalo: 3-10). Al inicio del estudio, se amplificó el ADN proviral en 39 participantes: 33/39 tenían mutaciones de resistencia. Tres participantes interrumpieron el tratamiento debido a la toxicidad. A las 48 semanas, el 95% tenía una CV < 50 copias/mL según el ITT y el 100% según el análisis por protocolo (PP). Por último, se observó un modesto aumento de la concentración plasmática de bictegravir, y una disminución significativa de la tasa de filtración glomerular estimada, que ocurrió sólo en

la semana 4, probablemente relacionada con la interacción con los transportadores renales.

Las principales limitaciones del estudio fueron el pequeño tamaño muestral; la no randomización y el que fuese abierto, no comparativo. Por otra parte, hay que destacar que ha sido el primer estudio publicado, con pacientes que reciben TAR complejos, endemonstrar la eficacia y tolerabilidad de una estrategia de simplificación basada en este régimen de dos pastillas.

Conclusiones. BIC/FTC/TAF junto a darunavir/cobicistat resultó ser un régimen eficaz, bien tolerado y de simplificación en persona con VIH (PVIH) virológicamente suprimidas que tomaban regímenes complejos, a pesar de que otros tratamientos contuviera menos antirretrovirales y podrían haber sido adecuados en algunos de los participantes, aunque con mayor número de comprimidos; por otra parte, esta simplificación del TAR ayudó a mejorar la comodidad y, potencialmente, el éxito a largo plazo en pacientes pretratados diagnosticados hacía más de dos décadas y con fracaso a TAR previos. Se necesitan estudios más amplios para confirmar estos resultados.

Comentario

Gracias al TAR la esperanza de vida de las PVIH se ha incrementado de forma exponencial, y en consecuencia los pacientes han experimentado una disminución de las enfermedades definitorias de SIDA y un aumento de las NO-SIDA como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la diabetes o la hipertensión arterial. Una parte no despreciable de las cohortes actualmente la componen PVIH mayores de 50 años con una larga historia de TAR, lo que conlleva en muchas ocasiones el haber sufrido fracasos virológicos que no permiten utilizar los nuevos combos de antirretrovirales, ni de triple, ni Biterapia, y lo que les deja solo la opción de TAR con múltiples pastillas y en ocasiones incluso en diferentes tomas. Es conocido que el uso de TAR con pastilla múltiple lleva a una deficiente adherencia y en consecuencia mayor riesgo de fracaso. Con el resultado de este ensayo se pone de manifiesto que PVIH muy pretratados, con incluso mutaciones de resistencia a antirretrovirales que no afectan ni a Bictegravir ni a darunavir, la combinación de esos dos combos ha demostrado ser eficaz y simplifica en número de comprimido con respecto al TAR previo que recibían estas personas.

5.2. Datos de vida real sobre niveles de lípidos y transaminasas en personas seropositivas con experiencia en el tratamiento antirretroviral, que cambian a un régimen basado en doravirina frente a otro basado en rilpivirina.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Maggi P, Ricci ED, Martinelli CV, De Socio GV, Squillace N, Molteni C, et al. Lipids and Transaminase in Antiretroviral-Treatment-Experienced People Living with HIV, Switching to a Doravirine-Based vs. a Rilpivirine-Based Regimen: Data from a Real-Life Setting. *Viruses*. 2023; 15: 1612. doi: 10.3390/v15071612.

Palabras Clave: ART-experienced; HIV infection; adverse events; doravirine; hepatic safety; metabolic safety; rilpivirine.

Resumen

Objetivos. La doravirina (DOR) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo denucleósido (ITINN) recientemente aprobado. El objetivo era investigar, en un entorno real, cómo afectaba a la seguridad metabólica y hepática el cambio a un régimen basado en DOR en lugar de un régimen basado en rilpivirina (RPV).

Material. El estudio incluyó a 551 PVIH con experiencia en el tratamiento antirretroviral (TAR) que iniciaban un régimen basado en RPV o en DOR con una carga viral < 200 copias/mL, al inicio (T0) y al menos una visita de control (a los 6 meses, T1).

Resultados. Se incluyeron 295 PVIH en la cohorte de RPV y 256 en la cohorte de DOR. En T1, el colesterol total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los triglicéridos disminuyeron significativamente tanto en la cohorte DOR como en la RPV, mientras que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) sólo disminuyó en las personas tratadas con RPV. De forma consistente, el cociente CT/HDL-C disminuyó de forma más marcada en la cohorte DOR (-0,36, $p < 0,0001$) que en la cohorte RPV (-0,08, $p = 0,25$) (comparación $p = 0,39$). Se observaron tendencias similares cuando se excluyeron del análisis las PVIH en tratamiento hipolipemiante. Las personas con niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT) mostraron un ligero aumento de ALT en ambas cohortes, y aquellas con ALT basal > 40 UI/L experimentaron un descenso significativo (-14 UI/L, $p = 0,008$) sólo en la cohorte DOR. El perfil lipídico mejoró en ambas, y en la cohorte de DOR se produjo una reducción significativa de la ALT en aquellas personas con niveles basales superiores a los normales. Finalmente, en la vista de los 6 meses (T1) el 5,6% de las PVIH en tratamiento con DOR tenían >200 cop/mL y 6,4% en aquellas con RPV.

Conclusiones. En conclusión, el perfil lipídico mejoró en ambas cohortes, de forma más marcada en las personas con regímenes basados en DOR, pero sin significación estadística. Además, el grupo DOR mostró una reducción significativa de los niveles de ALT con valores superiores a los normales al inicio del estudio, sin diferencias en cuanto

a eficacia. Este hallazgo parece digno de un análisis más profundo, dada la escasez de información disponible sobre el tema.

Discusión. El estudio tenía algunas limitaciones. En primer lugar, las clínicas de enfermedades infecciosas que participaron en el estudio SCOLTA no eran formalmente representativas de los hospitales italianos (es decir, a nivel nacional), ya que no fueron seleccionadas aleatoriamente, sino que participaron en el estudio de forma voluntaria. En segundo lugar, los participantes no eran totalmente representativos de todas las PVIH seguidas en las unidades de enfermedades infecciosas, sino sólo de aquellas que necesitaban iniciar un nuevo TAR en el periodo estudiado. Por estas razones, los resultados del estudio pueden modificarse por sesgo de confusión no medida y de selección. Otro sesgo potencial puede estar representado por los diferentes años en los que las PVIH entraron en las dos cohortes, los regímenes de TAR previos en el grupo RPV eran principalmente a base de inhibidores de la proteasa y tenofovir disoproxil difumarato, y en el de la DOR eran inhibidores de la integrasa. En cuanto al análisis de la coinfección por virus hepatotropos, fue la falta de información sobre la duración de esta infección viral. A pesar de dichas limitaciones, tiene la ventaja de describir una cohorte bastante grande y real de PVIH con TAR basados en DOR seguidos prospectivamente en múltiples centros de Italia, en una red de investigación (SCOLTA) diseñada específicamente para mejorar la vigilancia post-comercialización de las reacciones adversas a los antirretrovirales, y con una experiencia precisa en la monitorización de efectos adversos.

5.3. Título: Tolerabilidad y eficacia de albuvirtida combinada con dolutegravir en personas hospitalizadas con VIH/SIDA.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Liu H, He S, Yang T, Lu C, Yao Y, Zhou R, et al. Tolerability and effectiveness of albuvirtide combined with dolutegravir for hospitalized people living with HIV/AIDS. *Medicine (Baltimore)*.2023; 102: e35344.

Palabras Clave: advanced HIV; AIDS; albuvirtide; CD4+ T-cell; dolutegravir; HIV RNA

Resumen

Objetivo. Las opciones de tratamiento son limitadas para las personas hospitalizadas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con infecciones oportunistas y comorbilidades; y esto es debido entre otras causas a las interacciones medicamentosas, toxicidades superpuestas, elevada carga de comprimidos y posibilidad de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. El albuvirtide (ABT) es un péptido modificado químicamente que se dirige a la proteína de envoltura gp41 del VIH-1 e inhibe la formación de la estructura en haz de 6 hélices (6-HB) de la gp41, necesaria para la fusión de las membranas vírica y celular. ABT es un inhibidor de la fusión del VIH de acción prolongada, inyectable una vez a la semana, con escasas interacciones medicamentosas y una semivida de 11 a 12 días, que ha demostrado tener un amplio espectro de actividad frente al VIH-1. El presente estudio tenía como objetivo investigar en un entorno real los resultados clínicos y la seguridad de la combinación de ABT más dolutegravir (DTG) en PVIH naive y pretratadas.

Métodos y diseño del estudio. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo utilizando registros electrónicos de pacientes del Centro Médico Clínico de Salud Pública de Chengdu. Se revisaron los registros de tratamiento antirretroviral de las personas con el VIH/SIDA (PVIH) hospitalizadas desde abril a diciembre de 2020 y se incluyeron a todos los pacientes del centro que recibieron ABT combinado con DTG durante la hospitalización. Los criterios para administrar esta combinación fueron: infecciones oportunistas, y/o exacerbación de comorbilidades en PVIH que se encontraban en estado crítico, mayores de 18 años.

Resultados. 151 PVIH fueron incluidos, con edad media de $47,6 \pm 15,9$ años, 140 (93%) tenían al menos 1 episodio de infección bacteriana y/o fúngica, y 64 (42%) presentaban otras comorbilidades, como sífilis, hepatitis B y/o hipertensión. Se administró ABT más DTG a 87 personas naive y 64 con experiencia al tratamiento. Los niveles medios de la carga viral plasmática a las 2, 4 y 8 semanas del tratamiento disminuyeron significativamente de $4,32 \log_{10}$ copias/mL a $2,24 \log_{10}$ copias/mL (2 sem), $2,10 \log_{10}$ copias/mL (4 sem) y $1,89 \log_{10}$ copias/mL (8 sem) ($p < 0,0001$). En comparación con los recuentos medios basales de células CD4 + T que aumentaron de 122,72 células/ μ L, a 207,87 células/ μ L ($P = 0,0067$) (4 semanas) y 218,69 células/ μ L ($P = 0,0812$) (8 semanas). No se registraron reacciones en el lugar de inyección, ni acontecimientos adversos clínicos.

relacionados con la ABT entre todos los pacientes durante la hospitalización, ni tampoco se registró ninguna queja autodeclarada durante el tratamiento. Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente detectadas entre los pacientes fueron la hiperuricemia, aumento del nivel de creatinina e hiperglucemia tras 4 y 8 semanas. Todas las anomalías hematológicas y bioquímicas fueron manejables. No se notificaron casos de interrupción emergente del tratamiento con ABT. Se comunicaron eventos adversos de grado 5 en nueve pacientes, todos ellos relacionados con la evolución de las infecciones oportunistas y no con el fármaco del estudio.

Conclusiones. Los datos sugieren que ABT más DTG es seguro y eficaz para las PVIH hospitalizadas en estado crítico. En vista de la rápida supresión de la carga viral y el restablecimiento del recuento de CD4 en las 8 semanas siguientes al tratamiento, su aplicación clínica justifica una investigación más exhaustiva.

Comentario

El resultado del tratamiento y el perfil de seguridad deben interpretarse cuidadosamente y deben señalarse varias limitaciones. Este estudio no responde a la pregunta sobre la eficacia y la seguridad de ABT más DTG frente a los tratamientos de atención estándar porque se trató de un estudio de un solo brazo. Los datos de los pacientes sólo se registraron hasta 8 semanas o menos, y para la atención clínica habitual sin seguimiento a largo plazo. Se necesita un estudio bien controlado para investigar qué poblaciones pueden obtener el beneficio óptimo del tratamiento basado en ABT, así como la duración óptima del tratamiento combinado de ABT más DTG para lograr y prolongar los resultados terapéuticos. Una revisión ampliada sobre los resultados de supervivencia de los pacientes tratados con ABT podría ayudar a determinar el impacto del tratamiento a largo plazo. Dichas investigaciones también podrían incluir la eficacia del ABT en individuos con resistencia al péptido T20.

5.4. Estudio sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas con VIH y supresión virológica.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Zhang H, Hindman JT, Lin L, Davis M, Shang J, Xiao D, et al. A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV. AIDS. 2024; 38: F1-F9.

Palabras Clave: efficacy, neonate, pharmacokinetics, pregnancy, protein binding, safety. **Resumen**

Objetivo. El objetivo de este estudio era evaluar en mujeres con VIH embarazadas la farmacocinética, seguridad y la eficacia de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (B/F/T) una vez al día, así como confirmar la dosis óptima en esta población especial

Diseño del estudio. estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, de fase 1b (NCT03960645) compuesto por 33 mujeres embarazadas suprimidas virológicamente. Las participantes recibieron B/F/TAF (50/200/25 mg) desde el segundo o tercer trimestre hasta 16 semanas post-parto. Se recogieron muestras de farmacocinética plasmática materna de BIC, FTC y TAF en estado estacionario en el segundo y tercer trimestre, y a las 6 y 12 semanas posparto. Se realizó un seguimiento de los neonatos (n= 29) desde el nacimiento hasta las 4-8 semanas, con un muestreo farmacocinético de lavado disperso para BIC y TAF. Se evaluó la proporción de participantes con un carga viral del VIH-1 inferior a 50 copias/ml en el momento del parto (faltantes = excluidos).

Resultados. En total, se inscribieron 33 mujeres embarazadas, de República Dominicana (n = 3), Tailandia (n = 25) y EE.UU. (n = 5); 32 participantes completaron el estudio. Una mujer interrumpió prematuramente el tratamiento con B/F/TAF después de tres dosis debido a una violación de los criterios clave de elegibilidad. Las participantes recibieron tratamiento con B/F/TAF durante aproximadamente 38 semanas desde el embarazo hasta una mediana de 16,1 (intervalo, 15,7-18,0) semanas después del parto. Las áreas medias bajo la curva de concentración-tiempo a lo largo del intervalo de dosificación (AUC tau) para BIC, FTC y TAF fueron inferiores durante el embarazo en comparación con el posparto, pero se aproximaron más a los valores de AUC tau para adultos no embarazados con VIH, comunicados en otros estudios. Las concentraciones mínimas medias de BIC durante el embarazo fueron 6,5 veces superiores a la concentración efectiva del 95% ajustada a proteínas. En los recién nacidos, la mediana de la semivida del BIC fue de 43 h. Los cocientes medios del AUC tau de BIC, FTC y TAF durante el embarazo frente al posparto oscilaron entre el 41- 45%, 64-69%, y 57-78%, respectivamente. La supresión virológica se mantuvo en todos los participantes adultos a lo largo del estudio, sin que se produjeran fallos virológicos ni resistencia emergentes del VIH-1 al tratamiento, ni interrupciones debidas a acontecimientos adversos, ni transmisión perinatal.

Conclusiones. Este estudio demostró que las mujeres embarazadas con VIH-1 tratadas con B/F/TAF una vez al día a la dosis estándar mantuvieron la supresión virológica en el embarazo (2º y 3º trimestre), y posparto sin aparición de resistencias emergentes al tratamiento, ni indicios de transmisión intrauterina y ni durante el parto. Aunque la exposición a BIC fue menor durante el embarazo que después del parto, los niveles medios de BIC siguieron siendo superiores al valor de la IC95. Además, B/F/TAF fue en general bien tolerado en las embarazadas y los neonatos. En resumen, los resultados indican que B/F/TAF una vez al día sin ajuste de dosis es una opción de tratamiento adecuada durante todo el embarazo.

Comentario

Las limitaciones de este estudio incluyen la naturaleza no controlada y abierta del diseño y el tamaño relativamente pequeño de la muestra. Sin embargo, los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos independientes del estudio IMPAACT (n = 27) [1]. También es habitual que se utilicen tamaños muestrales más pequeños para orientar las recomendaciones de dosificación entre subpoblaciones. Debido a los trastornos causados por la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los autores señalan que no se realizaron algunas evaluaciones; éstas se trataron como desviaciones del protocolo, pero no afectaron a la calidad general ni a la interpretación del estudio.

1. Powis KM, Pinilla M, Bergam L, Stek A, Brooks KM, Shapiro D, et al. Pharmacokinetics and virologic outcomes of bictegravir in pregnancy and postpartum. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Seattle, Washington. 2023.

5.5. Resultados a 12 meses (SOLAR) de un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3b, de no inferioridad sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del cambio a cabotegravir más rilpivirina de acción prolongada frente al combo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en adultos con VIH virológicamente suprimidos,

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Ramgopal MN, Castagna A, Cazanave C, Diaz-Brito V, Dretler R, Oka S, Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. The Lancet HIV. 2023; 10: e566- e577. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00136-4

Palabras Clave: cabotegravir, rilpivirina, bictegravir, SOLAR.

Resumen

Objetivos. Cabotegravir más rilpivirina de acción prolongada (CAB/RPV-AP) es el único régimen completo que se administra cada 2 meses vía intramuscular aprobado para el mantenimiento de la supresión virológica del VIH-1. Objetivo del estudio comparar CAB/RPV-AP cada 2 meses con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) una vez al día, para el mantenimiento de la supresión virológica en adultos con VIH (PVIH)

Métodos. El estudio SOLAR es un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase 3b de no inferioridad. Se realizó en 118 centros de 14 países. Los participantes con un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml fueron asignados aleatoriamente (2:1), estratificados por sexo al nacer e IMC, a cabotegravir de acción prolongada (600 mg) más rilpivirina (900 mg) en dosis intramuscular cada 2 meses o a continuar con bictegravir oral diario (50mg), emtricitabina (200 mg) y tenofovir alafenamida (25 mg). Los participantes asignados aleatoriamente a la terapia de acción prolongada pudieron elegir entre recibir cabotegravir (30 mg) más rilpivirina (25 mg) una vez al día como tratamiento oral opcional durante aproximadamente 1 mes o pasar directamente al inyectable. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de participantes con falta de respuesta virológica (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias por ml; algoritmo de referencia de la US FDA, margen de no inferioridad del 4%; población expuesta modificada por intención de tratar) en el mes 11 (grupo de inicio de acción prolongada con inyecciones), y en el mes 12 (grupo de acción prolongada con introducción oral y grupo de bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida). ClinicalTrials.gov, NCT04542070

Resultados. Se seleccionó a 837 participantes entre el 9 de noviembre de 2020 y el 31 de mayo de 2021, y 687 fueron asignados aleatoriamente para cambiar de tratamiento o continuar con el previo. De los 670, 447 (67%) cambiaron a un tratamiento de acción prolongada (274 de 447 [61%] empezaron con inyecciones; 173 de 447 [39%] con introducción oral), y 223 (33%) continuaron con bictegravir/emtricitabina/tenofovir

alafenamida. Las características basales fueron similares; la mediana de edad fue de 37 años (rango 18-74), 18% eran de sexo femenino al nacer, y la mediana del IMC fue de 25,9 kg/m² (IQR 23,3-29,5). En el mes 11-12, CAB/RPV-AP mostró una eficacia no inferior frente a BIC/FTC/TAF (ARN del VIH-1 ≥ 50 copias por ml, 5 de 447 [1%] frente a 1 de 223 [$<1\%$]), con una diferencia de tratamiento ajustada de 0,7 (IC del 95%: 0,7- 2). Excluyendo las reacciones en el lugar de inyección, los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves fueron similares entre ambos grupos. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Más participantes del grupo de acción prolongada tuvieron acontecimientos adversos que provocaron la retirada (25 de 454 [6%] frente a 2 de 227 [1%]). 316 de 454 (70%) participantes del grupo de acción prolongada notificaron reacciones en el lugar de la inyección; la mayoría, 98% fueron de grado 1 o 2.

Conclusión. Los datos del estudio SOLAR apoyan el uso de CAB/RPV-AP en pacientes pretratados y suprimidos previamente al menos 6 meses con BIC/FTC/TAF sin mutaciones de resistencia a ambos antirretrovirales.

Comentario

En la actualidad se está produciendo un doble cambio de paradigma en el tratamiento antirretroviral (TAR), de la triple a la doble terapia y del TAR oral al inyectable. Con este ensayo se constata la eficacia de CAB/RPV-AP como terapia de simplificación en pacientes que recibían previamente BIC/FTC/TAF. Además, esta terapia aporta una triple simplificación por una parte en cuanto al número de antirretrovirales que forman parte de este tratamiento, tan solo dos; por otra, por el menor número de dosis, y de concentración de antirretroviral administrado; y finalmente, por la forma de administración que libera a la PVIH de tener que estar pendiente diariamente de la toma del tratamiento.

5.6. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida más doravirina en hombres con VIH multirresistente, con mucha experiencia al TAR.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Sterman FL, Lalezari JP, Kowalczyk UM, Main DW, Grant EM, Caro L, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus doravirine in highly treatment-experienced men with multidrug-resistant HIV. AIDS. 2023; 37: 1057-1064.

Palabras Clave: antiretroviral agents, Biktarvy (bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide), HIV, multidrug-resistant virus, optimizing HIV treatment, Pifeltro (doravirine)

Resumen

Objetivo. Evaluar en personas con VIH (PVIH) altamente experimentadas en tratamiento antirretroviral, la seguridad y eficacia del cambio de rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida (RPV/FTC/TAF) más dolutegravir (DTG) a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) más doravirina (DOR). Se realizó un análisis farmacocinético (PK) para evaluar la posible interacción entre BIC y DOR.

Diseño del estudio. ensayo abierto realizado en Estados Unidos. Los participantes eran varones, ≥ 45 años, con resistencia viral documentada a los inhibidores de la proteasa, inhibidores de nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa, pero sin resistencia a RPV o DOR, y sin un genotipado previo con las mutaciones K65R o T69. Se incluyeron PVIH suprimidos con ≤ 50 copias/ml seis meses o más, durante el tratamiento con RPV/FTC/TAF más DTG. El criterio de valoración principal del estudio fue la supresión virológica (< 50 y < 200 copias/ml) a las 48 semanas tras el cambio a BIC/FTC/TAF + DOR. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, tolerabilidad, cambios en el índice de masa corporal (IMC) e identificación de los parámetros PK de BIC y DOR.

Resultados. 20 sujetos fueron incluidos, la mayoría eran varones blancos no hispanos. Cabe destacar que todos los participantes estaban diagnosticados con VIH desde hacía una década o más, con un tiempo medio de 34,8 años. A todos los participantes se les había prescrito previamente RPV/FTC/TAF más DTG por razones de simplificación del régimen y resistencia a múltiples familias de antirretrovirales. A la semana 48 del cambio el 100% de los sujetos tenían carga viral (CV) < 50 cop/mL. Se notificaron un total de 16 efectos adversos (EA) a lo largo del estudio: 14 leves, 1 moderado (diabetes mellitus de nueva aparición), y 1 grave (extirpación de carcinoma de células renales). En relación a los EA se consideró que era poco probable que se relacionaran con los fármacos del estudio. El dolor de cabeza intermitente fue el único EA notificado por más de un participante. El cambio medio (desviación estándar) en el IMC desde el inicio hasta la semana 48 fue de 0,2 (0,85) kg/m². Los parámetros PK para BIC y DOR fueron consistentes con datos históricos, lo que sugiere que no se produjeron interacciones clínicamente significativas entre BIC y DOR. La mediana (intervalo) de la puntuación global del PSQI (calidad de vida) fue de 7 (1-15) tanto en la visita de cribado como en la semana 48 al final del estudio; la puntuación global

disminuyó entre dos puntos en ocho participantes del estudio, aumentó en ocho y permaneció igual en cuatro.

Conclusiones. En este estudio se observó que el cambio de una pauta estable de RPV/FTC/TAF más DTG a BIC/FTC/TAF más DOR en pacientes de ≥ 45 años con virusmultirresistente era seguro y eficaz; que ofrecía una opción de tratamiento para esta población de pacientes, sin interacciones con inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores H₂, activa frente a la coinfección por VHB, con una carga de comprimidos baja, bien tolerada y que podía tomarse sin restricciones alimentarias. Además, los participantes en este estudio no mostraron indicios de efectos preocupantes sobre el IMC o las medidas de calidad de vida

Comentario

En PVIH pretratadas, en supresión virológica con TAR de múltiples pastilla sin mutaciones de resistencia a bictegravir ni doravirina, la combinación de BIC/TAF/FTC más DOR representa una buena opción de tratamiento sencilla, con un perfil de interacciones y efectos adversos muy bajo.

5.7. Título: Doravirina más inhibidores de la integrasa como estrategia de cambio de tratamiento con dos fármacos en personas que viven con el VIH: El estudio de vida real de la cohorte multicéntrica DORINI.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Polisen M, Mazzitelli M, Narducci A, Ferrara SM, Resnati C, Gervasoni C, Cattelan AM, Lo Caputo S. Doravirine Plus Integrase Strand Transfer Inhibitors as a 2-Drug Treatment-Switch Strategy in People Living with HIV: The Real- Life DORINI Multicentric Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2023; 94: 235-243.

Palabras Clave: lenacapavir, doravirine, bictegravir.

Resumen

Objetivo. Se disponen de pocos datos sobre la eficacia, durabilidad y tolerabilidad de la doravirina (DOR) en combinación con inhibidores de la integrasa (INI) como estrategia de cambio en personas con el VIH y experiencia previa a la terapia antirretroviral (TAR). El objetivo era analizar la durabilidad, eficacia y tolerabilidad de la doble terapia de DOR más INI entre PVIH pretratados.

Diseño del estudio. Estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo realizado en Italia, que incluyó a PVIH que cambiaron a DOR (100mg al día) combinado con raltegravir (RAL) 1200mg al día o dolutegravir (DTG) 50mg al día, entre el 1 de junio de 2020 y el 31 de diciembre de 2021, con al menos 1 visita de seguimiento. Se evaluaron los parámetros virológicos, biométricos y metabólicos al inicio (T0), y a los meses 1-3(T1), 6 (T2) y 12 (T3). Los análisis de supervivencia univariante y multivariante evaluaron la probabilidad de mantener el tratamiento en la semana 28. La satisfacción de los pacientes se midió mediante un Cuestionario de Satisfacción específico.

Resultados. Se incluyeron 95 PVIH, 64% hombre (n=61) con edad media de 58 años; la mediana de TAR previos fue de 6 (3-8) y llevaban diagnosticados una media de 22 años; el 53% eran hipertensos, 60% tenían dislipemia y 34% estaban coinfectados por el VHC. En el 86% de las ocasiones el motivo de iniciar este tratamiento era evitar complicaciones metabólicas o toxicidad. De los 54 pacientes (57%) para los que se disponía de test de resistencia genotípico basal, 36 (67%) tenían RAM para la clase de análogos de nucleósidos (ITINN), 15 (28%) para los no análogos (ITINN) y 25 (37%) para los inhibidores de la proteasa (IP). La prevalencia de pacientes con RAM basales no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron DOR más RAL y DOR más DTG. En cuanto al FV previo al tratamiento, 25 de 95 pacientes (41%) informaron de al menos uno, y 8 (8,4%) estaban en FV en el momento del cambio de TAR. Ambos grupos de tratamiento eran equiparables en edad, género, situación virológica e inmunológica basal, 52 con DOR más RAL y 43 con DOR más DTG. Se notificaron seis interrupciones del tratamiento a las 37 (± 17) semanas de seguimiento (incidencia de $2,7 \times 1000$ personas-semanas). Sólo 2 fueron consecuencia de un fracaso virológico,

pero no tuvieron mutaciones de resistencia. DOR más DTG demostró una persistencia a las 28 semanas significativamente mayor que DOR más RAL (HR 1,90; IC 95%: 1,24-2,90; $p = 0,003$). Se notificó FV durante el tratamiento con DOR más DTG en un paciente con una larga historia de infección por VIH y tratamientos antirretroviral. En el momento del cambio, el paciente tomaba DTG/3TC + maraviroc + DOR + DRV/potenciado, y tenía una carga viral detectable; en el test de resistencias genotípico (TRG) previo al cambio se detectó resistencia a los ITIN y a los IP (M41L, L210W, T215Y); y aunque la supresión virológica nunca se consiguió con DOR más DTG, el TRG realizado tras el FV no mostró nuevas RAM adquiridas, y el sujeto reconocía adherencia plena al tratamiento.

Al analizar las variables antropométricas de los pacientes el peso, y perímetro de abdominal, y los lípidos en ayunas se encontró una reducción significativa entre la visita T0 y la T3.

En general, se informó de una alta satisfacción con el nuevo tratamiento, especialmente en el grupo DOR más RAL (68 (64-72)/72), en comparación con el grupo DOR más DTG (58 (50-65)/72, $P < 0,001$).

Conclusiones. Entre las PVIH pretratadas en TAR que cambiaron a DOR junto a INI hubo pocas interrupciones del tratamiento, mejores parámetros metabólicos y una elevada satisfacción de los pacientes independientemente del INI específico utilizado.

Comentario

Esta combinación de antirretrovirales en paciente pretratados representa otra opción más en el amplio arsenal terapéutico del que disponen en la actualidad las PVIH, y se encuentra en la línea actual del cambio de paradigma de la triple terapia a la terapia dual. Esta estrategia puede constituir una opción en paciente con factores de riesgo cardiovascular, insuficiencia renal, hiperlipidemia, o polimedicación.

El estudio tiene ciertas limitaciones como su carácter retrospectivo, lo que impacta en la recogida de datos, y el pequeño tamaño muestral. Por último, la prescripción de estas dos combinaciones de fármacos en PVIH con carga viral detectable en el momento del cambio, antecedentes de mala adherencia o FV con presencia de RAM, debe considerarse cuidadosamente, ya que los datos relativos a la eficacia en estas situaciones no son concluyentes.

5.8. Título: Eficacia y seguridad del nuevo inhibidor de la cápside lenacapavir para tratar el VIH multirresistente: resultados en semana 52 de un ensayo de fase 2/3.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, Avihingsanon A, Brinson C, Workowski K, et al. Efficacy and safety of the novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. 2023; 10: e497-e505.

Palabras clave: lenacapavir, multidrug-resistant HIV.

Resumen

Objetivos. Los antirretrovirales con mecanismos e intervalos de dosificación novedosos podrían ampliar las opciones de tratamiento para las personas con VIH. El lenacapavir, un inhibidor de la proteína de la cápside que hace uso de un mecanismo único, puede administrarse por vía oral o subcutánea. El objetivo era evaluar la eficacia y seguridad en semana 52 de la combinación de lenacapavir con un régimen antirretroviral optimizado en adultos con VIH-1 multirresistente.

Diseño del estudio. Ensayo clínico, internacional, de fase 2/3, realizado en 42 hospitales de todo el mundo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: personas con VIH-1 multirresistente, con edad ≥ 18 años (en todos los centros), o adolescente de edad ≥ 12 y peso ≥ 35 kg (en los centros de Norteamérica y República Dominicana); estar recibiendo un régimen antirretroviral en fracaso virológico estable durante > 8 semanas; ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/mL en el momento del cribado; tener resistencia a múltiples fármacos (resistencia a ≥ 2 agentes, de ≥ 3 de las 4 clases principales de ARV); no tener más de 2 ARV totalmente activos de las 4 clases principales que puedan combinarse eficazmente para formar un régimen viable; ser capaz y estar dispuesto a recibir un tratamiento antirretroviral optimizado junto con lenacapavir; y no estar infectado por el virus de la hepatitis C (VHC).

En la cohorte 1, 36 participantes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a añadir lenacapavir oral (600 mg, días 1 y 2; 300 mg, día 8) o placebo a un TAR que estaban recibiendo y que estaba en fracaso. En el día 15, los que tomaban lenacapavir oral recibían lenacapavir subcutáneo 927 mg cada 26 semanas; los que tomaban placebo empezaban con lenacapavir (2 semanas de oral y luego subcutánea). La cohorte 1 empezó un régimen de base optimizado el día 15.

En la cohorte 2 (no aleatorizada), 36 participantes iniciaron un TAR optimizado simultáneamente con lenacapavir (de oral a subcutáneo).

Se analizaron los resultados de la carga viral plasmática en semana 52: <50 cop/mL inferior a 200 cop/mL/mL (según el algoritmo de la FDA) en la cohorte 1, junto con los resultados de las cohortes 1 y 2 combinadas.

Resultados. De los 72 participantes incluidos, 46 (64%) tenían recuentos de CD4 inferiores a 200cél/uL y 38 (53%) no tomaban más de un fármaco antirretroviral totalmente activo al inicio del estudio.

En la cohorte 1 en semana 52, 30 de 36 participantes (83%, IC 95% 67-94) tenían < 50cop/mL de ARN del VIH-1 y 31 de 36 participantes (86%, 71-95) < 200 cop/mL.

En total, nueve participantes (cuatro en la cohorte 1, cinco en la cohorte 2) presentaron resistencia emergente al lenacapavir; cuatro se resuprimieron (ARN del VIH-1 <50 copias por ml) mientras mantenían el uso de lenacapavir. Un participante suspendió el fármaco del estudio debido a una reacción en el punto de inyección.

Conclusiones. En personas con VIH-1 multiresistente, el lenacapavir subcutáneo en combinación con un régimen antirretroviral optimizado dio lugar a una elevada tasa de supresión virológica en semana 52.

Comentario

En la actualidad lenacapavir está aprobado en Europa y en España solo en PVIH con multiresistencia al tratamiento antirretroviral y en fracaso. Esta situación es afortunadamente una excepción en las cohortes de nuestro país y por lo tanto la experiencia en vida real prácticamente es anecdótica por el momento. En el futuro posiblemente formará parte de regímenes antirretrovirales tanto en pacientes naive como pretratados.

Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, Benson P, Ramgopal M, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2023; 10: e15-e23.

Martínez E. Lenacapavir plus two bNAbs: feasible, with some caveats. *Lancet HIV* 2024: s2352-3018.

5.9. Título: Resultados en semana 240 sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con fostemsavir más un esquema antirretroviral optimizado en adultos con VIH-1 muy pretratados.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga JV, Mendo Urbina F, et al. Week 240 Efficacy and Safety of Fostemsavir Plus Optimized Background Therapy in Heavily Treatment-Experienced Adults with HIV-1. *Infect Dis Ther.* 2023; 12: 2321-2335.

Palabras Clave: Advanced HIV disease; Attachment inhibitor; CD4+/CD8+ ratio; CD4+T- cell count; Virologic response.

Resumen

Objetivos. La eficacia y la seguridad del inhibidor de la adhesión fostemsavir junto al tratamiento antirretroviral optimizado (TARop) se evaluaron en semana 48 y 96 semanas en el ensayo de fase 3 BRIGHTE realizado en adultos con gran experiencia al TAR y que estaban en fracaso virológico con un TAR previo. En este artículo se muestran los datos de eficacia y seguridad en semana 240 de la combinación de fostemsavir más TARop en adultos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 multirresistente pertenecientes al ensayo BRIGHTE.

Diseño del estudio. Se incluyeron adultos con gran experiencia al TAR que estaban en fracaso virológico, unos en la cohorte aleatorizada (CA) (con 1-2 antirretrovirales totalmente activos disponibles), y otros en la cohorte no aleatorizada (CNA) (sin antirretrovirales totalmente activos disponibles); y a ambas cohortes se les prescribió fostemsavir más TARop (en el día 8 a los que tenían 1 ó 2 antirretrovirales sensibles, y en el día 1 a los que no). Los criterios de valoración en semana 240 fueron la proporción de PVIH que presentaron respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 40 copias/mL, Snapshot), la eficacia inmunológica y la seguridad.

Resultados. 371 participantes se inscribieron en BRIGHTE, 272 en el CA y 99 en la CNA. En la semana 240, según el análisis por intención de tratar, el 45% y el 22% del CA y el CNA, respectivamente, presentaban respuesta virológica (instantánea); faltaban datos en el 7% del CA y el 5% del CNA debido a visitas afectadas por COVID-19. En el análisis de datos observados, el 82% de los CA y el 66% de los CNA presentaron respuesta virológica. En la semana 240, el cambio medio desde el inicio en el recuento de células T CD4+ fue de 296 células/mm³ (CA) y 240 células/mm³ (CNA); el cociente medio CD4+/CD8+ aumentó entre las semanas 96 y 240 (CA 0,44 a 0,60; CNA 0,23 a 0,32). Entre las semanas 96 y 240, cuatro participantes interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos, un participante experimentó un acontecimiento adverso grave relacionado con el fármaco. Hasta la semana 240, se produjeron 35 muertes, seis de las cuales ocurrieron al finalizar el estudio, y una el mismo día. Después de la semana 96 se produjeron seis muertes (tres por cohorte): cinco estaban relacionadas con el SIDA (cáncer rectal, shock séptico pulmonar, disnea, síndrome consuntivo por

VIH y progresión de la enfermedad del SIDA), y la sexta se debió a una infección aguda (neumonía). Los eventos relacionados con la COVID-19 ocurrieron en 25 de 371 participantes; todos se resolvieron sin incidentes. Seis mujeres se quedaron embarazadas, dos de ellas entre las semanas 96 y 240. De acuerdo con el protocolo y tras una evaluación realizada por el investigador sobre los beneficios y riesgos, se permitió a las participantes seguir tomando fostemsavir. Tres embarazos dieron lugar a nacimientos normales de bebés sanos sin complicaciones, dos tuvieron complicaciones (un retraso del crecimiento fetal y un parto prematuro) pero dieron lugar a nacimientos normales de bebés sin anomalías congénitas, y uno terminó en un aborto electivo.

Conclusiones. Los participantes con gran experiencia al TAR, con VIH-1 multirresistente, que completaron unos cinco años aproximadamente de terapia con regímenes basados en fostemsavir, experimentaron respuestas virológicas duraderas y mejoras clínicamente significativas en el recuento de células T CD4+ y en el cociente CD4+/CD8+. El perfil de seguridad y tolerabilidad de los regímenes antirretrovirales basados en fostemsavir se mantuvo estable durante 96 semanas, y no surgieron nuevos efectos adversos. En conjunto, estos hallazgos proporcionan mayor apoyo a fostemsavir como una opción clave en algunas personas con VIH-1 multirresistente.

Comentario

Las limitaciones del estudio incluían la falta de un grupo de comparación; las interrupciones en el acceso a la atención relacionadas con la COVID-19; y que no se midió la adherencia y por lo que no se podía analizar la influencia de esta en las tasas de respuesta virológica y en otros resultados.

5.10. Título: DOLAMA 200: Efectividad y seguridad de una Biterapia con Dolutegravir y Lamivudina en pacientes con VIH pretratados.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Sequera-Arquelladas S, Hidalgo-Tenorio C, López-Cortés L, Gutiérrez A, Santos J, et al. DOLAMA 200: Effectiveness and safety of a dual therapy with Dolutegravir plus Lamivudine in treatment-experienced HIV patients. *Viruses* 2024; 16: 259.

Palabras Clave: HIV, simplification, ART, dolutegravir, lamivudine, cost-effective.

Resumen

Objetivo. En la actualidad se está produciendo un cambio del paradigma en el tratamiento antirretroviral (TAR), ante la creciente evidencia de la efectividad de algunas combinaciones de antirretrovirales (ARV) en Biterapia, para tratar personas con el VIH (PVIH) tanto naïve como pretratadas. El objetivo de este estudio fue analizar en PVIH pretratados y suprimidos al menos seis meses, la efectividad y seguridad del cambio de TAR a la combinación de Dolutegravir (DTG) más lamivudina (3TC).

Diseño del estudio. Estudio retrospectivo, multicéntrico, español, en el que se incluyeron de forma consecutiva a 200 PVIH mayores de 18 años que estaban recibiendo un TAR y tenía carga viral plasmática <50 cop/mL al menos seis meses antes del cambio a la Biterapia con DTG más 3TC, entre octubre de 2014 y diciembre de 2018, con seguimiento mínimo de 48 semanas. Se excluyeron aquellos sujetos con mutaciones a la integrasa o la M184V.

Resultados. La mediana de edad de los participantes fue de 51 años, 77,5% hombres, diagnosticados hacía 15 años (P25-P75: 7-22), con una cifra de CD4 nadir de 262 células/ μ L (P25-P75: 112-551), en TAR desde hacía 13 años (P25-P75: 4-18), y 4 (P25-P75: 2-8) líneas de TAR previas. De ellos, el 96% tenía una carga viral basal de 50 copias/mL y una media de 708 células/ μ L de linfocitos CD4. Los principales motivos del cambio fueron los relacionados con toxicidad o intolerancia al TAR anterior (42,5%), seguidas de la simplificación (39,5%) y evitar interacciones medicamentosas (13%). En semana 48, 98,3% (298/303) estaban indetectables (según datos observados). En cuanto a la media de linfocitos CD4, del cociente CD4/CD8 y perfil lipídico se produjo una mejora significativa de las cifras durante el año de seguimiento. Cinco (2,54%) PVIH experimentaron fracaso virológico, a uno de ellos se le realizó estudio de resistencia, pero no amplificó la muestra; a otros 3 no se les llegó a realizar; y en el último, se detectaron las siguientes mutaciones: K103R y S147G, que no conferían resistencia frente a los Inhibidores de la Integrasa, ni la lamivudina. Todos fueron re-suprimidos con el TAR previo. Ninguno de ellos reconoció problemas de adherencia.

Conclusiones. Los datos de este estudio en vida real vuelven a confirmar los resultados de trabajos previos sobre la eficacia, seguridad y rentabilidad de la simplificación a

DTG/Lamivudina en PVIH en tratamiento antirretroviral y sin antecedentes de fracaso virológico a estos dos fármacos.

Comentario

El estudio tiene las limitaciones derivadas de su diseño (abierto y retrospectivo). En cuanto al análisis del fracaso virológico (FV), no se dispone de información completa sobre la evolución y consecuencias de los cinco fracasos virológicos, sólo se realizó en dos de ellos test de resistencias genotípico. No se registraron, ni comunicaron problemas de seguimiento en estos sujetos, faltaron datos sobre los tratamientos de rescate y la respuesta a largo plazo.

En la actualidad disponemos de una amplia variedad de regímenes antirretrovirales en PVIH pretratadas cuya eficacia y efectividad son superponibles, por lo que nos corresponde a los facultativos responsables redefinir el éxito terapéutico. Debemos de individualizar los TAR adaptándolos a cada PVIH, teniendo en cuenta sus preferencias, toxicidad inmediata y a largo plazo, interacciones, barrera a la resistencia y todo esto enmarcado en el cuarto noventa que incluye mejorar la calidad de vida percibida, así como el estigma.

**Tratamiento de la infección VIH.
Parte III: Tolerabilidad y
Efectos adversos**

CAPÍTULO

6

**Autores: Dr. Ignacio Pérez Valero
Dra. Diana Corona**

Capítulo 6.

Tratamiento de la infección VIH.

Parte III: Tolerabilidad y Efectos adversos.

Dr. Ignacio Pérez Valero

Dra. Diana Corona

6.1. Cabotegravir (CBV) y rilpivirina (RPV) de acción prolongada administrados cada 2 meses en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1: Resultados a 152 semanas del ATLAS-2M, un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3b, de no inferioridad.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. Clin Infect Dis. 2023 May 3;76(9):1646-1654. doi: 10.1093/cid/ciad020. PMID: 36660819; PMCID: PMC10156123.

Palabras claves: Cabotegravir, terapia antirretroviral, rilpivirina, duración prolongada.

Resumen

Objetivo: Comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de CAB+RPV long-acting (LA) cada 8 semanas (Q8W) versus cada 4 semanas (Q4W).

Diseño: El ATLAS-2M es un estudio de fase 3b, aleatorizado y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de CAB+RPV LA Q8W versus Q4W. Individuos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) fueron aleatorizados para recibir CAB+RPV LA Q8W o Q4W. Los puntos finales incluyeron la proporción de participantes con ARN plasmático del VIH-1 ≥ 50 copias/mL y <50 copias/mL, incidencia de fracaso virológico confirmado (FVC; 2 mediciones consecutivas ≥ 200 copias/mL), seguridad y tolerabilidad. La publicación se centra en los datos a largo plazo (semana 152) y la presente revisión en los resultados de seguridad y tolerabilidad del estudio.

Resultados: Un total de 1045 participantes fueron tratados con CAB+RPV LA (Q8W, n = 522; Q4W, n = 523). Los EA relacionados con el medicamento (según la evaluación del investigador) fueron comunes y comparables entre los grupos (Q8W, n = 427 [82%]; Q4W, n = 427 [82%]). La mayoría 64% (n = 545/854) de estos efectos adversos fueron reacciones en el sitio de la inyección (RSI). Excluyendo las RSI, el 27% (n = 142) de los participantes en el grupo Q8W y el 32% (n = 167) en el grupo Q4W experimentaron un EA relacionado con el medicamento. La mayoría de las RSI fueron de grado 1 o 2 (n = 9558/9662 [99%]), con una duración mediana de 3 días (RIC: 2-5 días) para ambos grupos de tratamiento, y el 84% (n = 8071/9663) se resolvieron en un plazo de 7 días. No hubo RSI de grado 4 o 5. El dolor en el sitio de la inyección fue la RSI más frecuente en ambos grupos de tratamiento (Q8W, 77% de RSI [n = 3189/4168]; Q4W, 76% de RSI [n = 4180/5494]). La ganancia de peso mediana (RIC) desde el inicio hasta la semana 152 fue de +2.0 kg (-0.6 a 6.0 kg) en el grupo Q8W y +1.7 kg (-1.2 a 5.0 kg) en el grupo Q4W, de los cuales +0.2 kg y +0.35 kg se ganaron entre la semana 96 y la semana 152, respectivamente. La mayoría de los EA fueron de grado 1 o 2 (n = 848/1011 [84%]). Un total de 23 (4%) participantes en el grupo Q8W y 25 (5%) participantes en el grupo Q4W tuvieron EA que llevaron a la retirada. De estos participantes, 5 se retiraron del grupo Q8W y 6 del grupo Q4W después de la semana 96.

Comentario

En el estudio ATLAS-2M el perfil de seguridad y de tolerabilidad de las pautas Q8W y Q4W fueron comparables tanto a corto como a largo plazo. Los resultados no mostraron señales de toxicidad a largo plazo (semana 152) diferentes a las reportadas en semana 48 y 96. Desde la semana 96, se produjeron 4 muertes, ninguna relacionada con los medicamentos del estudio. Los tipos y la gravedad de los eventos de RSI fueron similares entre los grupos de tratamiento, excepto por los nódulos en el sitio de la inyección, que ocurrieron con más frecuencia en el grupo Q4W. El número de participantes que informaron RSI en cada visita disminuyó durante las primeras 48 semanas y se mantuvo estable hasta la semana 152. Desde la semana 96, cuatro participantes abandonaron el estudio debido a RSI.

Otros aspectos de seguridad relevantes que analizó el estudio fueron la ganancia de peso, las alteraciones electrocardiográficas y la toxicidad hepática. No se evidenció una señal de toxicidad significativa para ninguno de estos parámetros: La mayoría de los participantes permanecieron en la misma categoría de IMC desde el inicio (Q8W, n = 332/522 [64%]; Q4W, n = 343/523 [66%]), no se identificaron, desde el análisis de semana 96, diferencias a nivel de ningún parámetro del electrocardiograma o signos vitales y solo dos participantes, tuvieron que abandonar el estudio, desde semana 96, por aumento de las enzimas hepáticas no relacionado con el tratamiento (cáncer de páncreas y alcoholismo).

En resumen, podemos concluir que CBV+RPV LA administrada Q8W es un tratamiento seguro y bien tolerado. En base a los datos presentados, el uso de CBV+RPV LA Q8W a largo plazo parece una opción segura y bien tolerada, salvo por la persistencia de un número significativo de RSI, que podrían condicionar abandonos del tratamiento a más largo plazo.

6.2. Reacciones adversas a medicamentos atribuidas a la sustitución genérica de medicamentos antirretrovirales entre pacientes en tratamiento para el VIH y profilaxis previa a la exposición en Columbia Británica, Canadá.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Lepik KJ, Hunt OL, Bacani N, et al. Adverse drug reactions attributed to generic substitution of antiretroviral medications among HIV treatment and pre-exposure prophylaxis clients in British Columbia, Canada. *Antivir Ther.* 2024 Feb;29(1):13596535241233128. doi: 10.1177/13596535241233128. PMID: 38375582.

Palabras claves: Reacción adversa a medicamentos, tratamiento antirretroviral, sustitución genérica, profilaxis pre-exposición, tenofovir.

Resumen

Objetivo: Evaluar la incidencia y el tipo de efectos adversos asociados con la sustitución por toxicidad de antirretrovirales genéricos.

Diseño: El estudio incluyó pacientes ≥ 19 años adheridos a los programas de tratamiento con financiación pública de British Columbia, tratados con ARVs genéricos (ABC/3TC, TDF/FTC, EFV/FTC/TDF, ATV o DRV) entre el 01 de junio de 2017 y el 30 de junio de 2022). Los datos demográficos, los ARV y las reacciones adversas relacionadas con medicamentos se extrajeron directamente de la base de datos de la cohorte y se resumieron mediante estadísticas descriptivas. La incidencia de cambios de ARVs genéricos se calculó para cada producto durante el año siguiente a las transiciones de marca a genérico y de genérico a genérico (primer año posterior a la implementación), y se comparó entre versiones genéricas utilizando ecuaciones de estimación generalizada. Además, para contextualizar, se calculó la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con ARV en los mismos períodos de 1 año.

Resultados: Durante el primer año posterior a la implementación, 5339 pacientes (83% hombres, mediana de edad 52 años) recibieron ARV genéricos y reportaron 78 cambios de ARV genéricos. La incidencia de cambio de ARVs genéricos fue $<1\%$ para la mayoría de ellos. Los principales síntomas identificados fueron leve-moderados e incluyeron malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, mareos, fatiga, malestar general y erupción cutánea. El ARV genérico que asoció más cambios, en relación con otros ARVs, fue EFV (2.2%, $p = .004$), debido a más reacciones adversas neuropsiquiátricas. La incidencia de efectos adversos se mantuvo estable a lo largo del tiempo y los cambios de fármacos genéricos solo supusieron 1/3 del total de los cambios del TAR.

Comentario

Estudio diseñado para evaluar si, en vida real, el uso de ARVs genéricos se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos y de cambios del TAR asociados a problemas de seguridad y tolerabilidad. En base a los resultados de esta cohorte, que incluyó

participantes con características similares a las que podrían tener los pacientes en nuestro medio, el uso de ARVs genéricos es seguro y no asocia un aumento en el riesgo de toxicidad, efectos adversos, cambios de tratamiento o problemas de seguridad a largo plazo, siempre que exista una comunicación adecuada sobre su uso tanto a pacientes como a los profesionales sanitarios.

6.3. Farmacocinética, seguridad y eficacia de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas con VIH virológicamente suprimido.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Zhang H, Hindman JT, Lin L, et al. A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV. AIDS. 2024 Jan 1;38(1):F1-F9. doi: 10.1097/QAD.0000000000003783. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37939141; PMCID: PMC10715703.

Palabras claves: Eficacia, neonato, farmacocinética, embarazo, unión a proteínas, seguridad.

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida una vez al día durante el embarazo.

Diseño: Estudio fase 1b, abierto, multicéntrico, de un solo brazo que incluyó a 33 mujeres embarazadas que recibieron B/F/TAF (50/200/25 mg) desde el segundo o tercer trimestre hasta aproximadamente 16 semanas después del parto. Durante el seguimiento, se recogieron muestras para evaluar los niveles plasmáticos estacionarios de BIC, FTC y TAF en el segundo y tercer trimestre, y a las 6 y 12 semanas después del parto. Los neonatos (n = 29) fueron seguidos desde el nacimiento hasta las 4-8 semanas, obteniéndose también en ellos niveles de BIC y TAF.

Resultados: En el estudio se objetivó una reducción de los niveles de BIC, FTC, TAF durante el embarazo, en relación con el periodo postparto, sí bien los niveles durante el embarazo fueron similares a los reportados en mujeres no embarazadas y las concentraciones medias de BIC siempre estuvieron muy por encima de la concentración efectiva 95% ajustada a proteínas (>6.5 veces). En los neonatos, la mediana de la vida media de BIC fue de 43 horas. Centrándonos en aspectos de seguridad, el porcentaje de efectos adversos maternos fue del 79% y del 41% a nivel neonatal. La mayoría de estos efectos adversos fueron de grado 1 o grado 2. Solo se reportaron 2 efectos adversos grado 3 o superior (diabetes gestacional y fiebre) y se consideraron no relacionados. Seis participantes (18%) tuvieron efectos adversos graves. No se informaron discontinuaciones debido a efectos adversos. Seis participantes presentaron anomalías de laboratorio grado 3 (hematuria postparto; 15% y glucosuria asociada diabetes gestacional; 3%). Entre los neonatos, la mayoría de efectos adversos fueron de grado 1 o 2. Un neonato presentó un efecto adverso grado 4 (asfixia neonatal al nacer), que no se consideró relacionado con el medicamento del estudio y se resolvió el día 9. Se informaron efectos adversos graves en cinco neonatos (17%), ninguno relacionado con el tratamiento. Todas las anomalías de laboratorio en neonatos fueron de grado 1.

Comentario

El uso de BIC/FTC/TAF durante el embarazo es un tema controvertido por la falta de datos sobre su seguridad y eficacia. Este estudio, aunque incluye un número relativamente bajo de mujeres embarazadas, demuestra la eficacia y seguridad de BIC/FTC/TAF, tanto para la madre como para el neonato. Aunque como era esperable, los niveles de fármacos se ven reducidos durante el segundo y tercer trimestre, los niveles mínimos alcanzados de BIC están muy por encima de los niveles necesarios para garantizar el mantenimiento de la supresión virológica. Respecto a la seguridad y tolerabilidad, en el estudio no se identifican señales que sugieran un perfil de seguridad diferente al esperado fuera del embarazo. Además, tampoco se han identificado complicaciones obstétricas ni neonatales relacionadas con el tratamiento, sí bien la exclusión de pacientes durante el primer trimestre no nos permite emitir ninguna valoración sobre la existencia de riesgo de malformaciones. En resumen, el estudio sugiere que BIC/FTC/TAF es seguro en las fases finales del embarazo, pero sus resultados son insuficientes para modificar la recomendación de uso de este régimen durante el embarazo.

6.4. Impacto de los inhibidores de la integrasa en los eventos de enfermedad cardiovascular en personas con virus de la inmunodeficiencia humana que inician terapia antirretroviral.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Surial B, Chammartin F, Damas J, et al; Swiss HIV Cohort Study. Impact of Integrase Inhibitors on Cardiovascular Disease Events in People With Human Immunodeficiency Virus Starting Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2023 Sep 11;77(5):729-737. doi: 10.1093/cid/ciad286. PMID: 37157869; PMCID: PMC10495132.

Palabras claves: tratamiento antirretroviral, inhibidores de la integrasa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, pacientes sin tratamiento previo.

Resumen

Objetivo: Investigar el impacto del inicio del TAR con inhibidores de la integrasa en la enfermedad cardiovascular en personas con VIH sin tratamiento previo.

Diseño: Se incluyeron personas con VIH, sin tratamiento previo, en seguimiento a partir de mayo de 2008 en la *Swiss HIV Cohort*. Los individuos se categorizaron en función de su primer TAR (integrasas vs no integrasas) y fueron seguidos desde el inicio del TAR hasta el primer evento de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o procedimiento cardiovascular invasivo), pérdida de seguimiento, muerte o última visita a la cohorte. Los análisis estadísticos incluyeron el cálculo de las razones de riesgo y las diferencias de riesgo, utilizando modelos de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 5362 participantes (edad mediana 38 años, 21% mujeres, 15% de origen africano); 1837 (34,3%) que iniciaron un TAR basado en un inhibidor de la integrasa y 3525 (65,7%) basado en otros terceros fármacos. Los paciente fueron seguidos una mediana de 4.9 años (RIC: 2,4-7,4). Durante ese periodo se identificaron 116 eventos de enfermedad cardiovascular. El uso de inhibidores de la integrasa no se asoció con un mayor riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ORa 0,80; IC95% 0,46-1,39). Las diferencias de riesgo ajustadas entre individuos que comenzaron con inhibidor de integrasa y los que no fueron: -0,17% (IC95%: -0,37 a 0,19) después de 1 año; -0,61% (-1,54 a 0,22) después de 5 años; y -0,71% (-2,16 a 0,94) después de 8 años.

Comentario

Estudio importante que aporta nueva evidencia en relación con un posible aumento del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares en pacientes que inician TAR con inhibidores de la integrasa. Estudios previos como el de la cohorte REPRIEVE habían identificado un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en personas que iniciaban TAR con inhibidores de la integrasa. El presente estudio sugiere que el aumento de riesgo evidenciado en otros estudios podría deberse más, a una prevalencia aumentada de cofactores asociados con aumento del riesgo cardiovascular entre los pacientes que inician TAR con inhibidores de la integrasa, que a un efecto real atribuible al tratamiento.

Aunque los autores podrían estar en lo cierto, el estudio tiene limitaciones a nivel metodológico que no permiten descartar completamente que la asociación entre el inicio del TAR con inhibidores de la integrasa y el aumento de los eventos cardiovasculares observado en otros estudios (y en este estudio de forma cruda), no pueda deberse a la existencia de un cofactor intermedio (como el desarrollo de diabetes mellitus o hipertensión) que aumente debido al uso de inhibidores de la integrasa y que, al incluirlo en el modelo al tener un mayor peso, desplace al inhibidor de la integrasa en el análisis multivariante. Por este motivo, en ausencia de un ensayo clínico que aporte una evidencia de mayor calidad, no recomendamos trasladar estos hallazgos a la práctica clínica.

6.5. Manifestaciones neuropsiquiátricas y trastornos del sueño con terapia antirretroviral basada en dolutegravir versus tratamiento estándar en niños y adolescentes: un análisis secundario del ensayo ODYSSEY.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Turkova A, White E, Kekitiinwa AR, et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Oct;7(10):718-727. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00164-5. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37562418.

Palabras claves: Dolutegravir, manifestaciones neuropsiquiátricas, trastornos del sueño, TAR, niños y adolescentes.

Resumen

Objetivo: Evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas en niños y adolescentes tratados con un tratamiento basado en dolutegravir en comparación con otras terapias antirretrovirales alternativas.

Diseño: Este análisis representa un estudio secundario del ensayo ODYSSEY, un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad. En este estudio, a los adolescentes y niños que iniciaban terapia antirretroviral de primera o segunda línea se les asignaba aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento basado en dolutegravir o tratamiento estándar de atención. Se evaluaron eventos adversos neuropsiquiátricos (reportados por los clínicos) y respuestas a los cuestionarios sobre el estado de ánimo y el sueño (reportados por el participante o su cuidador) en ambos grupos. Se realizaron comparaciones de las proporciones de pacientes con eventos adversos neuropsiquiátricos (neurológicos, psiquiátricos y totales), así como el tiempo hasta el primer evento adverso neuropsiquiátrico y las respuestas reportadas por el participante a los cuestionarios que capturaban problemas con el estado de ánimo, pensamientos suicidas y trastornos del sueño.

Resultados: Estudio realizado entre septiembre de 2016 y junio de 2018. Se incluyeron 707 participantes, de los cuales 345 (49%) eran mujeres y 362 (51%) eran hombres. De ellos, el 88 eran de origen sub-sahariano. 350 participantes fueron asignados a recibir un TAR basado en DTG y 357 a recibir otras pautas de TAR. Durante el seguimiento (mediana: 142 semanas; RIC 124-159), 23 participantes tuvieron 31 eventos adversos neuropsiquiátricos (15 con dolutegravir y 8 con otros TAR; $p=0.13$). Once participantes tuvieron ≥ 1 eventos neurológicos (6 vs. 5; $p=0.74$) y 14 participantes tuvieron ≥ 1 eventos psiquiátricos (10 vs. 4; $p=0.097$). Entre los 14 participantes con eventos psiquiátricos, 8 participantes en el grupo de dolutegravir y 4 en el grupo control tuvieron ideación o comportamiento suicida. Los participantes en el grupo de dolutegravir (vs. grupo control) presentaron una mayor proporción de síntomas de autolesión (8 vs. 1; $p=0.025$), de sentir que la vida no valía la pena (17 vs. 5; $p=0.0091$) o pensamientos suicidas (13 vs. 0; $p=0.0006$) en una o más visitas de seguimiento. La mayoría de los informes fueron

transitorios. No hubo diferencias por grupo de tratamiento en el estado de ánimo bajo o tristeza, problemas de concentración, sentirse preocupado o sentirse enojado o agresivo, problemas de sueño o calidad del sueño.

Comentario

Este estudio es especialmente relevante porque muestra, por primera vez, un aumento en el riesgo de suicidabilidad en niños y adolescentes tratados con DTG que en niños y adolescentes tratados con otras pautas de TAR. Un aspecto que refuerza la importancia del dato es el hecho de que un 42% de los participantes en el grupo control fueran tratados con efavirenz, un fármaco también asociado con un riesgo aumentado de suicidabilidad. El estudio incluyó mayoritariamente niños y adolescentes de raza africana. Desconocemos si el efecto encontrado podría ser mayor o no en una población mayoritariamente caucásica como la nuestra. En base a estos resultados, y a la espera de estudios que evalúen el riesgo de suicidabilidad en nuestro entorno, creemos indispensable valorar el riesgo de suicidabilidad antes de iniciar dolutegravir en niños y adolescentes.

6.6. Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en personas mayores con VIH: Resultados de un ensayo de cambio abierto de fase 3b de 96 semanas de duración en personas con supresión virológica ≥65 años de edad.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Maggiolo F, Rizzardini G, Molina JM, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: Results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥65 years of age. HIV Med. 2023 Jan;24(1):27-36. doi: 10.1111/hiv.13319. Epub 2022 May 8. PMID: 35527425; PMCID: PMC10083930.

Palabras claves: Edad; bictegravir; ensayo clínico; emtricitabina; tenofovir alafenamida.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del cambio a BIC/FTC/TAF en personas con VIH ≥65 años.

Diseño: Ensayo clínico fase 3b a 96 semanas, abierto y de un brazo único diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la adherencia de personas con VIH ≥65 años en tratamiento con EVG/COBI/FTC/TAF o FTC/TDF + otro tercer fármaco a BIC/FTC/TAF.

Resultados: Se incluyeron 86 participantes. Ningún participante presentó carga viral ≥50 cop/ml (FDA Snapshot) en semana 96. Las tasas de supresión virológica en semana 96 fueron del 74,4% (64/86; CI95% 63,9-83,2). No se observaron resistencias y los recuentos de CD4 se mantuvieron estables. A nivel de seguridad, el 95,3% de los participantes tuvieron efectos adversos. De ellos, solo 11 (12,8%) se relacionaron con el TAR (principalmente efectos adversos gastrointestinales y neuropsiquiátricos). La mayoría de los EAE fueron de grado 1 o 2. Quince (17,4%) participantes experimentaron un efecto adverso grado 3-4. De ellos, 2 grado 3 se relacionaron con el TAR (aumento de peso, irritabilidad y trastorno del sueño). Nueve (10,5%) participantes experimentaron al menos un efecto adverso grave, ninguno de ellos estuvo relacionado con el TAR. Se reportaron 5 (5,8%) discontinuaciones por efectos adversos (3 asociadas con el TAR (aumento de peso, irritabilidad y trastorno del sueño). Un participante con antecedentes de depresión falleció por suicidio. Finalmente, no se observaron cambios clínicamente relevantes en los parámetros lipídicos ni en el cambio de peso (cambio en semana 96: 0,0 kg (RIC -2,3, 2,0).

Comentario

El presente estudio evalúa la seguridad y tolerabilidad de BIC/FTC/TAF en adultos de edad avanzada. A pesar de no disponer de un brazo control con el que comparar, los resultados obtenidos sugieren que BIC/FTC/TAF es una pauta de TAR segura y bien tolerada en estos pacientes. Aunque el número de pacientes incluidos fue pequeño, no hay ninguna señal

que nos sugiera la existencia de problemas de seguridad no identificados por falta de potencia. Los resultados observados son similares a los reportados en otros ensayos clínicos de cambio en adultos jóvenes. Los efectos adversos reportados, en especial los relacionados con el tratamiento son los esperables, siendo los relacionados con el sistema nervioso central los más relevantes. La aparición de un único caso de suicidio, no permite establecer conclusiones, pero de nuevo nos debe hacer estar alerta ante esta eventualidad en pacientes que cambian a inhibidores de integrasa de segunda generación.

6.7. Lenacapavir administrado cada 26 semanas o diariamente en combinación con terapia antirretroviral oral diaria para el tratamiento inicial del VIH: ensayo fase 2 aleatorizado, abierto, controlado activo.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2023 Jan;10(1):e15-e23. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00291-0. PMID: 36566079.

Palabras claves: Lenacapavir, ensayo clínico, seguridad, eficacia.

Resumen

Objetivo: Explorar la eficacia de lenacapavir en varios regímenes de combinación como terapia inicial y de mantenimiento para el VIH.

Diseño: Ensayo fase 2, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de cuatro regímenes de TAR en personas con VIH sin tratamiento previo (2:2:2:1). La aleatorización se estratificó por la carga plasmática de ARN del VIH ($\leq 100\,000$ o $> 100\,000$ copias por mL). Los grupos 1 y 2 recibieron lenacapavir (927 mg) subcutáneamente cada 26 semanas (después de 2 semanas de carga oral [600 mg en los días 1 y 2, seguido de 300 mg en el día 8]) con emtricitabina oral diaria (200 mg) y tenofovir alafenamida (25 mg) durante 28 semanas, seguido de lenacapavir subcutáneo (927 mg) más tenofovir alafenamida oral diaria (25 mg, grupo 1) o bictegavir (75 mg, grupo 2). El grupo 3 recibió lenacapavir oral diario (600 mg en los días 1 y 2, seguido de 50 mg diarios) con emtricitabina (200 mg) y tenofovir alafenamida (25 mg). El grupo 4 recibió bictegavir oral diario (50 mg), emtricitabina (200 mg) y tenofovir alafenamida (25 mg). Los participantes e investigadores no fueron enmascarados para la asignación de grupos. El endpoint principal fue el porcentaje de participantes con supresión virológica (carga viral < 50 cop/mL) en la semana 54. Las medidas de resultado de seguridad fueron las incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento y anomalías de laboratorio clasificadas, analizadas en el conjunto de análisis completo.

Resultados: Entre noviembre de 2019 y agosto de 2020, 52 participantes fueron incluidos en el grupo 1, 53 en el grupo 2, 52 en el grupo 3 y 25 en el grupo 4. De ellos, 22 no completaron el estudio (grupo 1: 5, grupo 2: 12, grupo 3: 4 y grupo 4: 1). En la semana 54, la supresión virológica fue: grupo 1: 90% (47/52); grupo 2: 85% (45/53); grupo 3: 85% (44/52) y grupo 4: 92% (23/25). Los efectos adversos no relacionados con el sitio de inyección más frecuentes con lenacapavir (subcutáneo u oral) fueron dolor de cabeza (13%) y náuseas (13%). Las reacciones en el sitio de inyección relacionadas con lenacapavir más comunes fueron eritema (27%), hinchazón (23%) y dolor (19%), que generalmente fueron leves o moderadas. No ocurrió ningún evento adverso grave relacionado con el tratamiento del estudio. Tres participantes interrumpieron la administración de lenacapavir subcutáneo debido a reacciones en el sitio de inyección de grado 1 (dos por induración y uno por eritema o hinchazón).

Comentario

El presente estudio es interesante porque evalúa la seguridad y la tolerabilidad de lenacapavir en asociación con alguno de sus potenciales socios futuros. Aunque las n son pequeñas, vemos que de forma general, la tolerabilidad y la seguridad de lenacapavir es buena. Como ocurre con la combinación de CAB/RPV LA los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la inyección del fármaco. En este sentido, a pesar de tratarse de una medicación subcutánea, el porcentaje de efectos adversos es significativo. No obstante, dado que el tiempo entre administraciones es prolongado, el porcentaje de participantes que abandonan el estudio por este motivo es bajo.

6.8. Eficiencia y seguridad de tres regímenes de terapia antirretroviral iniciados durante el embarazo y continuados hasta 50 semanas después del parto: ensayo fase 3 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Chinula L, Ziemba L, Brummel S, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral therapy regimens started in pregnancy up to 50 weeks post partum: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet HIV. 2023 Jun;10(6):e363-e374. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00061-9. Epub 2023 May 8. PMID: 37167996; PMCID: PMC10280394.

Palabras claves: Embarazo, seguridad, eficacia, dolutegravir, efavirenz, post-parto.

Resumen

Objetivo: Comparar la seguridad (materna y fetal/neonatal) y eficacia virológica de tres pautas de TAR (DTG + FTC/TAF, DTG/FTC/TDF y EFV/FTC/TDF) iniciadas durante el embarazo y seguidas hasta la semana 50 post-parto.

Diseño: Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado que reclutó, entre enero de 2018 y febrero de 2019, mujeres con VIH, ≥ 18 años, con un embarazo en curso (semanas 14 y 28 de gestación). Las participantes fueron aleatorizadas (1:1:1) a DTG + FTC/TAF, DTG/FTC/TDF o EFV/FTC/TDF. Todas las mujeres debían haber recibido al menos 14 días de TAR antes del parto y se excluyeron aquellas con gestación múltiple conocida, anomalías fetales, enfermedades agudas significativas, hipertransaminasemia ($>2,5$ veces límite superior) o insuficiencia renal grado 3-5. El objetivo principal del estudio fue comparar, de forma pareada, entre los grupos de TAR, la proporción de eventos adversos maternos e infantiles grado ≥ 3 hasta la semana 50 post-parto. Como objetivo secundario se evaluó la eficacia de las pautas con DTG vs. EFV en semana 50 post-parto (endpoint <200 cop/mL).

Resultados: Se incluyeron 643 mujeres embarazadas (DTG + FTC/TAF, 217. DTG/FTC/TDF, 215 y EFV/FTC/TDF, 211). La mediana de edad gestacional basal fue de 21,9 semanas (RIC: 18,3-25,3), la de CD4 de 466 cel/ μ L (RIC: 308-624) y la mediana carga viral de 903 cop/mL (RIC: 152-5183). El estudio fue completado por 607 (94%) mujeres y 566 (92%) de los 617 niños nacidos vivos. El porcentaje de efectos adversos grado ≥ 3 fue similar en los tres grupos de TAR: 25% para DTG + FTC/TAF, 31% para DTG/FTC/TDF y 28% para EFV/FTC/TDF. Entre los lactantes, la probabilidad de tener un efecto adverso grado ≥ 3 similar para los tres grupos de TAR (28%). El número de lactantes fallecidos en semana 50 fue de 14 (7%) en el grupo de EFV y 6 (1%) en los grupos combinados de DTG. A nivel virológico no se encontraron diferencias entre los grupos de TAR (96% de cargas virales <200 cop/mL en los tres grupos).

Comentario

Interesante estudio, realizado mayoritariamente en población africana, sobre la seguridad del uso de pautas basadas en DTG durante el embarazo y el post-parto en comparación

con la combinación clásica de EFV/FTC/TDF. Los resultados del estudio muestran un perfil similar de seguridad y eficacia con las tres pautas de TAR utilizadas, sí bien el mayor número de muertes infantiles evidenciadas con la pauta de EFV, decantan la balanza hacia las pautas basadas en DTG y refuerzan las recomendaciones actuales de las guías clínicas durante el embarazo. Aunque la población difiere de la de nuestro entorno, consideramos que las conclusiones del estudio serían aplicables a las mujeres embarazadas en nuestro medio.

6.9. Seguridad y Eficacia de Dolutegravir + 2 inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos en personas con VIH-2 sin tratamiento previo: Resultados de un estudio fase 2 a 48 Semanas.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Pacheco P, Marques N, Rodrigues P, et al. Safety and Efficacy of Triple Therapy With Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus Type 2 Patients: Results From a 48-Week Phase 2 Study. Clin Infect Dis. 2023 Sep 11;77(5):740-748. doi: 10.1093/cid/ciad339. PMID: 37288954.

Palabras claves: VIH-2, naïve, dolutegravir, seguridad, eficacia, ensayo clínico.

Resumen

Objetivo: Evaluar la seguridad y la eficacia de una triple terapia basada en DTG en personas con VIH-2.

Diseño: Ensayo clínico fase 2, de brazo único y abierto diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un régimen convencional basado en DTG en personas con VIH-2 que nunca habían recibido TAR, en Portugal. La eficacia del tratamiento se evaluó en semana 48 mediante un endpoint compuesto, con un valor de eficacia predefinido en >55% de cumplimiento de este endpoint. Este endpoint incluía la consecución de una carga viral <40 cop/mL y un aumento de CD4 >100 (sí el paciente partía de un recuento <500 cel/mm³) o >50 (sí partía de un recuento >500). La seguridad fue evaluada como un objetivo secundario que incluyó el porcentaje de efectos adversos y de discontinuaciones.

Resultados: El estudio incluyó 30 pacientes (22 mujeres; mediana de edad, 55 años). A las 48 semanas del estudio todos los pacientes una carga viral <40 cop/mL, sin evidencia de fallos virológicos. El porcentaje de pacientes que cumplieron el endpoint principal compuesto fue de 55,6% (CI95%: 36,8 – 72,9). La principal razón para el incumplimiento de este endpoint fue la baja recuperación inmunológica observada en los participantes con unos CD4 basales >500 cel/mm³ (tasa de éxito 33%).

A nivel de los parámetros de seguridad, 3 pacientes interrumpieron el estudio. Se documentaron 118 efectos adversos en 24 participantes, de los cuáles 42 se consideraron relacionados con el TAR. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea (20%) seguido de la náusea (13,3%). La mayoría de los efectos adversos fueron grado 1-2. Solo se documentaron 2 efectos adversos grado 3. De ellos, uno llevó a la discontinuación y fue considerado relacionado con el TAR (ansiedad, insomnio y alteración cognitiva). No se reportaron efectos adversos graves durante el estudio. A nivel del peso, no se evidenciaron incrementos significativos (IMC basal: 29,2 kg/m². IMC semana 48: 29,6 kg/m²).

Comentario

Estudio importante, a pesar de las limitaciones inherentes a su tamaño muestral reducido, en el que se demuestra que DTG + 2 análogos es una pauta eficaz para el tratamiento de personas con VIH-2. La relevancia del estudio radica en la falta de datos previos en relación al tratamiento de esta población. A nivel de seguridad vemos que en estos pacientes, la tolerabilidad de dolutegravir es similar a la observada en personas con VIH-1, sin que se aprecien señales que pongan en duda la seguridad de la pauta en estos perfiles de pacientes. Aunque el estudio presenta limitaciones, creemos que sus resultados justifican el uso de DTG en personas con VIH-2.

6.10. BEING: Salud ósea en mujeres mayores con VIH: Impacto del cambio de terapia antirretroviral en la densidad mineral ósea durante el período perimenopáusico.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Walmsley S, Clarke R, Lee T, et al. BEING: Bone Health in Aging Women with HIV: Impact of Switching Antiretroviral Therapy on Bone Mineral Density During the Perimenopausal Period. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2023 Apr;39(4):204-210. doi: 10.1089/AID.2022.0106. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36511389.

Palabras claves: Perimenopausia, toxicidad ósea, densidad mineral ósea, TDF, TAF.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto del cambio de TDF por TAF en la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con VIH perimenopáusicas o en la primera etapa de la postmenopausia.

Diseño: Ensayo estratégico, multicéntrico, aleatorizado y abierto a 96 semanas que incluyó a mujeres con VIH durante la perimenopausia tratadas con TDF. Las pacientes fueron aleatorizadas a cambiar TDF por TAF inmediatamente o a las 48 semanas. Se excluyeron candidatas con un FRAX >20 a 10 años, con un aclaramiento de creatinina <50ml/min o que recibían tratamiento frente a la osteoporosis, corticoides o terapia hormonal quimioterapia o inhibidores de la aromatasa. El objetivo primario del estudio fue evaluar el cambio de la DMO lumbar en semana 48 y 96. Como objetivos secundarios de seguridad se incluyeron la DMO en cadera, cambios en la funcionalidad física, el cambio en la función renal y el desarrollo de efectos adversos.

Resultados: El estudio fue terminado de forma precoz por futilidad, tras el cambio masivo de TDF a TAF en la práctica clínica habitual. Hasta ese momento, se habían incluido a 34 mujeres, 19 en el brazo del cambio precoz y 15 en el brazo del cambio diferido. La edad mediana de las pacientes era de 51 años (RIC: 47-53), con una mediana de 16,5 años desde el inicio del TAR y de 8,6 años de TDF. El estado funcional basal mostró que el 21% de las mujeres habían tenido una fractura previa y el 21% caídas en los 6 meses previos. El riesgo de fractura por FRAX fue era del 4,4%. El cambio en la DMO en semana 96 fue del 2,33% (RIC: 0-4,51) en el brazo inmediato vs del 0,7% en el brazo diferido. Durante el seguimiento no se evidenciaron diferencias a nivel renal ni se reportaron efectos adversos serios.

Comentario

La razón para incluir este estudio está basada en varios aspectos. El primero, a pesar de ser un estudio incompleto, nos parece relevante que los autores hayan decidido publicarlo y presentar los resultados disponibles. El segundo, el estudio pone de manifiesto la dificultad existente en la actualidad para evaluar a largo plazo en vida real las diferencias entre el uso de TDF y de TAF, especialmente en poblaciones especialmente vulnerables a las comorbilidades como esta. Como se ve en el estudio el cambio de TDF por TAF tiene repercusión a nivel del cambio de la DMO. Sin embargo el impacto clínico real que esto

puede tener a nivel del desarrollo de fracturas sigue siendo muy limitado. En una situación como la actual, en la que se están describiendo efectos adversos asociados al uso de TAF (hiperglucemia, peso), sería especialmente relevante poder analizar el impacto que podría tener el uso de TDF vs. TAF en poblaciones como la incluida en el estudio.

**Long-acting:
nuevo paradigma del TAR**

CAPÍTULO

7

Autora: Dra. Luz Martín-Carbonero

Capítulo 7.

Long-acting: nuevo paradigma del TAR.

Dra. Luz Martin-Carbonero

7.1. Cabotegravir+Rilpivirina inyectable como tratamiento antirretroviral en USA: datos en vida real de la cohorte OPERA.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Sension M, Brunet L, Hsu R et al. Cabotegravir+Rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther* 2023;12:2807-17. doi: 10.1007/s40121-023-00890-2

Palabras clave: cabotegravir, rilpivirina, vida real, cohorte OPERA.

Introducción

Cabotegravir (CAB) + Rilpivirina (RPV) im de liberación prolongada (LP) se aprobó en EEUU para su uso en práctica clínica en enero del 2021. En este estudio se presentan los resultados de una de las primeras cohortes que evaluaron la eficiencia de CAB+RPV im administrados mensualmente en vida real.

Métodos. OPERA (Observational Pharmaco-Epidemiology Research & Analysis) es una Cohorte de personas que viven con VIH (PVIH) que se siguen de forma prospectiva en 84 clínicas de 18 Estados de EEUU. Los pacientes son tratados en dichos centros según práctica clínica habitual y sus datos son introducidos en un registro para posterior explotación. Alrededor del 14% de las PVIH en EEUU están incluidas en esta cohorte. Para este estudio se incluyeron participantes de la cohorte OPERA que habían iniciado tratamiento con CAB+RPV LP entre enero 2021 y febrero 2022. Se analizaron datos de adherencia al tratamiento (recibir la dosis pautada con un intervalo +/- 7 días) y de respuesta viral.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 321 personas (edad mediana 39 años, 16% mujeres, 37% raza negra, 28% IMC mayor a 30 Kg/m² y 7,2 años de mediana desde el diagnóstico de VIH). Llama la atención que un 14% de los participantes tenían la carga viral detectable al iniciar este tratamiento.

Tras un seguimiento medio de 4,2 meses y una mediana de inyecciones de 3, un 23 % de las visitas de seguimiento se retrasó algún día. Sin embargo, el 90% de ellas estuvo en el periodo ventana permitido (+/-7 días).

Entre las 221 PVIH que iniciaron tratamiento con carga viral <50 cp/ml y tenían datos de seguimiento, el 95% mantuvo la carga viral indetectable al fin del seguimiento. Tan sólo hubo cuatro fracasos virológicos (CV>200 cp/ml confirmada). Entre los 36 PVIH que iniciaron con CV> 200 cp/ml, el 94% tenía la CV < 200 cp/ml al final de seguimiento. Los autores concluyen que el uso de CAB-RPV LP en vida real es efectivo.

Comentario

El presente estudio evalúa la adherencia al tratamiento inyectable y la efectividad a corto plazo de CAB-RPV im en vida real, en una cohorte donde participan hospitales muy diversos (grandes, pequeños, rurales, metropolitanos).

Los estudios en vida real son necesarios para confirmar la efectividad del fármaco en situaciones no ideales. Esto es especialmente relevante en el tratamiento con CAB-RPV, ya que se trata de una formulación diferente que cambia la práctica clínica habitual. Los autores observaron que la dosificación del fármaco fue correcta en la mayoría de los pacientes. No hubo retrasos significativos en la administración de la pauta ni falta de asistencia de los PVIH para recibir su tratamiento. Esto es crucial para la eficacia de la pauta, y preocupa a los clínicos por el efecto “cola” que pueda tener el fármaco al interrumpir el tratamiento, con el consiguiente desarrollo de resistencias. Además, este estudio confirmó la eficiencia virológica de la pauta en vida real.

La principal debilidad del estudio es su seguimiento muy corto, sin embargo, se tratan de resultados preliminares que se irán actualizando en el futuro.

Además, aquí la pauta se daba mensual, y actualmente la estamos administrando cada dos meses. Sin embargo, hay que pensar que la adherencia al tratamiento será aún mejor con pautas más espaciadas de administración.

En conclusión, esta es una de las primeras cohortes que confirma que la nueva pauta de liberación sostenida im se puede implantar de forma segura y eficaz en vida real.

7.2. Proyecto de implementación de tratamiento antirretroviral de liberación prolongada en una población diversa de personas que viven con VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Gandhi M, Hickey M, Imbert E, et al. Demonstration project of long-acting antiretroviral therapy in a diverse population of people with HIV. *Ann Intern Med* 2023;176(7):969-974. Doi:10.7326/M23-0788.

Palabras clave: Cabotegravir, rilpivirina, adherencia, vulnerabilidad.

Introducción

Cabotegravir (CAB) + rilpivirina (RPV) en liberación prolongada (LP) está aprobado como estrategia de cambio en personas con VIH (PVIH) con carga viral (CV) indetectable y sin fracasos previos. Sin embargo, el hecho de que se trate de un fármaco de liberación prolongada que se administra cada dos meses ofrece una ventaja para poblaciones marginales en las cuales la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) puede ser un problema. En este sentido la Dra Mónica Gandhi y su equipo diseñaron este estudio para evaluar la respuesta de dicha pauta en una población con problemas de adherencia al TAR, independientemente de que en el momento del cambio tuviesen la carga viral (CV) del VIH indetectable o detectable.

Métodos. La clínica de VIH “Ward 86” pertenece al Hospital General de San Francisco. Se encarga del seguimiento y tratamiento de más de 2600 PVIH, muchas de ellas en situación socioeconómica de vulnerabilidad (personas sin casa, con altos índices de enfermedad mental, consumo de drogas y/o con bajo nivel adquisitivo). En total un 13% de los pacientes tienen CV detectable, siendo frecuente en estas personas los problemas de adherencia al TAR. A finales del 2020 se diseñó un programa para la administración de CAB/RPV-LP en este centro.

Se incluyeron PVIH con CV indetectable y deseo de iniciar tratamiento inyectable prolongado y PVIH con CV detectable, pero con dificultades para mantener una adherencia óptima al tratamiento oral. Se excluyeron los pacientes con mutaciones de resistencia a RPV o CAB. Además del tratamiento se ofrecía un gran soporte social consistente en seguimiento personalizado, recuerdo activo de las visitas programadas, realización de analíticas y administración de tratamiento a domicilio y programas de reducción de daño, entre otros. Durante los tres primeros meses las inyecciones fueron mensuales. A partir de entonces, si había adherencia a las visitas, se ofrecía cambiar a la pauta administrada cada 8 semanas.

En este estudio se describen las características basales de los participantes, el porcentaje de PVIH con supresión viral ($CV < 30$ copias/ml), así como el porcentaje de administración apropiada de la pauta (28 ± 7 días o 56 ± 7 días, según corresponda).

Resultados/Conclusiones. Entre junio del 2021 y noviembre del 2022, 303 PVIH pertenecientes a esta clínica fueron evaluados para el programa de tratamiento con CAB+RPV LP. De ellos 157 se incluyeron en el programa. Un 88% eran hombres-cis, la mediana de edad era 45 años, un 42% no tenían vivienda fija o vivían en la calle y un 34% consumían drogas.

El seguimiento mediano fue de 33 semanas (rango 10 y 83 semanas).

En total 76 PVIH iniciaron tratamiento con CV < 30 cp/ml. De ellos 8 cambiaron de nuevo a tratamiento oral (5 por toxicidad y 3 por problemas logísticos). El resto de los pacientes permanecieron con CV indetectable.

57 pacientes iniciaron CAB-RPV LP con CV detectable (todos estaban sin TAR por problemas de tolerancia o adherencia). La CV media fue de 4.21 log₁₀. En total 4 pacientes tuvieron FV (en dos el FV fue temprano y seleccionaron mutaciones de resistencia, el primero la L100I y Y181I que confieren resistencia a NNRTI y segundo paciente seleccionó E138K que confiere resistencia a NNRTI y R263K que confiere resistencia a INSTIs).

Un 25% de las dosis se pusieron fuera del rango temporal establecido. Pero la retención al programa fue muy alta, sólo en 13 casos se interrumpió el tratamiento.

En conclusión, CAB-RPV LP, puede ser una opción de tratamiento eficaz en poblaciones vulnerables con mala adherencia al TAR.

Comentario

Este trabajo es una prueba de concepto que evalúa la eficiencia del tratamiento con CAB-RPV LP en vida real y en PVIH con situaciones muy desfavorables (personas sin hogar, consumidoras de drogas, bajo nivel socioeconómico). Los resultados son muy buenos. En 4/157 PVIH se produce fracaso virológico y sólo en 2 de estos casos se generan MR. Esto supone un FV algo mayor del 2%, muy similar a lo observado en los ensayos clínicos. Lo más novedoso del trabajo es que en 57 personas se inició el tratamiento a pesar de tener la CV detectable. En ensayos clínicos esta estrategia no se ha probado y por tanto esta actuación está fuera de ficha técnica. En 2 pacientes se produjo rebote tras lograr una CV indetectable y se seleccionaron MR. En otros 2 no se logró la indetectabilidad con CAB/RPV por lo que hubo que cambiar el tratamiento (uno a pauta oral y otro se intensificó con lenacapavir) con lo que se logró la respuesta virológica. Esto supone un fracaso virológico del 7% (4/57), mayor a lo obtenido en ensayos clínicos. Ahora bien, teniendo en cuenta que al inicio de la pauta un 100% de ellos tenían la CV detectable, la estrategia se muestra como claramente útil. Los autores estiman que a las 33 semanas el 97,5% de estas personas presentaría la CV indetectable.

La retención en el programa fue alta. Y esto también es un dato importante a tener en cuenta en una población tan marginal donde la adherencia al TAR y a las visitas se ve muchas veces penalizada. Además, a pesar de que un 25% de las inyecciones se pusieron fuera de la ventana prevista, la eficacia se mantuvo.

En conclusión, CAB-RIL LP acompañado de un seguimiento individualizado, puede ser una buena opción en PVIH que presentan barreras para realizar de manera correcta un TAR oral (problemas de adherencia, tolerancia, estigma o problemas logísticos que le dificulten el cuidado de la medicación). El hecho de lograr la indetectabilidad en poblaciones marginales con dificultades para el tratamiento oral puede ayudar a lograr los objetivos de ONUSIDA para el año 2030 del 95-95-95.

7.3. Uso de cabotegravir + rilpivirina de liberación prolongada en personas con VIH y carga viral detectable al inicio en vida real: hallazgos de la Cohorte OPERA.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Hsu R, Sension M, Fusco J, et al. Real world use of long-acting cabotegravir+rilpivirine in people with HIV with detectable viral loads at initiation: findings from the OPERA Cohort. IDWeek 2023; October 11-15;2023. Boston

Palabras clave: Cabotegravir, Rilpivirina, vida real, carga viral detectable, cohorte OPERA.

Introducción

A pesar de no estar aprobado en ficha técnica el inicio de cabotegravir (CAB) más rilpivirina (RPV) de liberación prolongada (LP) en personas que viven con VIH (PVIH) con carga viral (CV) detectable, en vida real se está utilizando. El objetivo de este subestudio de la Cohorte estadounidense OPERA fue evaluar la efectividad de esta pauta en personas que la iniciaron con CV>50 cp/ml.

Métodos. Como se ha descrito previamente la Cohorte OPERA es una cohorte longitudinal, observacional donde participan más de 84 clínicas distribuidas por todo EEUU. En un estudio previo se describió la eficiencia y seguridad de CAB+RPV LP en las 321 primeras personas que iniciaron la pauta en esta cohorte¹. El presente estudio actualizó estos datos centrándose en PVIH que iniciaron esta pauta presentando una CV>50 cp/ml.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron en total 229 personas (12% del total de PVIH que iniciaron la pauta). De ellos 93 tenía CV>200 cp/ml. La edad mediana era de 41 años, el 31% eran mujeres y un 57% de raza negra. El tiempo mediano desde el diagnóstico de VIH fue de 9 años.

El seguimiento mediano fue de 6 meses. En total un 82% de los PVIH con CV>50 cp/ml tuvieron alguna CV indetectable y un 75% de los casos tenía la última determinación indetectable. En las personas que iniciaron CAB+RPV con CV mayor 200 cp/ml estos valores eran 74% y 74%, respectivamente. En conclusión, más del 75% de las PVIH que inician CAB+RPV LP con carga viral detectable responden al tratamiento.

Comentario

El presente estudio demuestra la eficacia de esta pauta en un escenario fuera de ficha técnica. Se trata de PVIH con CV detectable al inicio. Desconocemos si se debe a que estaban sin tratamiento o a que tenían mala adherencia. Tampoco sabemos la historia previa de tratamiento antirretroviral, ni si tenían mutaciones de resistencia. Aun así, $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes logran la indetectabilidad. CAB+RPV LP se convierte por tanto en una estrategia útil para lograr CV indetectable en personas que previamente no la tenían, en las personas muchas veces más difíciles de tratar.

Estos datos además son en vida real. En una gran población de PVIH seguidas en múltiples y diferentes clínicas por todo EEUU. Muchas veces los médicos no son especialistas en

VIH sino médicos de primaria y de zonas donde el acceso es complicado. Además, la población es muy diferente a la de los ensayos clínicos (mayor porcentaje de mujeres, mayor porcentaje de personas afroamericanas y mayor duración de la infección por VIH). Estos datos confirman que este tratamiento se puede implantar en diferentes tipos de clínicas y que se puede rescatar al menos a $\frac{3}{4}$ partes de las PVIH que tienen la CV detectable. Esto es importante para conseguir los objetivos de 95-95-95 de ONUSIDA para el año 2030.

Las limitaciones del estudio es que se trata de una recogida de datos electrónica no muy exhaustiva, faltan datos de historia previa, mutaciones previas, motivos del cambio de TAR y causa de tener la CV detectable al inicio. Además, sería interesante saber cómo se han comportado los fracasos: si se han seleccionado mutaciones y si han podido ser rescatados.

Este estudio, junto con el de Gandhi et al²; replantea la utilización de CAB+RPV LP en poblaciones difíciles de tratar, demostrando que es posible lograr la indetectabilidad en personas que por problemas de adherencia o tolerabilidad permanecen con la CV detectable.

Bibliografía

¹Sension M, Brunet L, Hsu R et al. Cabotegravir+Rilpivirine long-acting injections for HIV treatment in the US: Real world data from the OPERA cohort. *Infect Dis Ther* 2023;12:2807-17. doi: 10.1007/s40121-023-00890-2

²Gandhi M, Hickey M, Imbert E, et al. Demonstration project of long-acting antiretroviral therapy in a diverse population of people with HIV. *Ann Intern Med* 2023;176(7):969-974. Doi:10.7326/M23-0788.

7.4. Beneficios estimados de tratamiento antirretroviral de liberación prolongada en PVIH no suprimidas con problemas de adherencia.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Chen W, Gandhi M, Sax P, et al. Projected benefits of Long-acting antiretroviral therapy in nonsuppressed people with HIV experiencing adherence barriers. *Open Forum Infect Dis* 2023;10(():ofad390. Doi:10.1093/ofid/ofad390.

Palabras clave: Adherencia, antirretrovirales de acción prolongada, modelo de simulación.

Introducción

En los trabajos presentados previamente^{1,2} se observó que la combinación de acción prolongada (LP) con cabotegravir (CAB) y rilpivirina (RPV) puede tener un papel en personas que viven con VIH (PVIH), carga viral (CV) detectable y mala adherencia. La principal limitación de estos estudios es su corto seguimiento. Por este motivo el presente estudio simula los beneficios que podría tener el tratamiento con CAB+RPV LP en PVIH con CV detectable y problemas de adherencia a largo plazo.

Métodos. Los autores utilizan un modelo validado previamente como pronóstico de supervivencia y evolución de PVIH: “Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC)”. El modelo tiene en cuenta la edad, el sexo, los CD4, la carga viral y la adherencia al seguimiento, entre otras cosas. Se compararon tres situaciones ficticias: tratamiento estándar (TE) basado en inhibidores de la integrasa (INSTI), TE basado en INSTI con soporte social (SS) y CAB-RPV LP con soporte social. La simulación se realizó con una población similar a la del estudio de Mónica Gandhi en población vulnerable de San Francisco¹ (Edad media 47 años, 90% hombres, media de CD4 150/ml). Se estimó adherencia y supresión viral según estudios previos. La supresión viral con CAB-RPV se estimó como la estimación más baja en el estudio de San Francisco (60%).

Resultados/Conclusiones. La supresión viral estimada a los 3 años fue del 16% en el grupo de TE, 38% en TE+SS y 44% CAB-RPV +SS. La esperanza de vida sería por tanto de 7,4 años, 9 y 9,4 años para cada grupo, respectivamente. Las PVIH que más se beneficiaría serían aquellos con los CD4 más bajos. En conclusión, el tratamiento de LP junto con medidas de apoyo social, podría mejorar la supresión viral y alargar la esperanza de vida en PVIH con CV detectable en situación de vulnerabilidad.

Comentario

Los resultados de este modelo apoyan el uso de CAB-RPV de LP en PVIH con carga viral detectable y problemas de adherencia al tratamiento. Los beneficios a largo plazo incluyen mayor porcentaje de PVIH con CV indetectable y mayor supervivencia a largo plazo.

Aunque estos resultados son indirectos y hace falta ensayos clínicos, estos datos son muy relevantes. Tanto es así, que junto con los resultados de los dos estudios

anteriormente expuestos^{1,2}, han cambiado las guías IAS-USA de tratamiento antirretroviral. CAB+RPV LP, está actualmente indicado en PVIH con CV indetectable, sin historia previa de resistencias a CAB ni RPV ni hepatitis crónica B. En esta reciente actualización se añade que esta combinación puede utilizarse en personas con viremia detectable que no puedan tomar tratamiento antirretroviral, con alto riesgo de progresión (CD4<200 células/ml o historia previa de enfermedades definitorias de SIDA) y virus susceptible a CAB y RPV. Estos pacientes deberán además tener un soporte social para no fallar a las visitas concertadas³.

En ausencia de TAR efectivo, las PVIH, especialmente aquellas con CD4 bajos, tienen un gran riesgo de progresión de la enfermedad y muerte. El beneficio de estrategias de tratamiento que mejoren la supresión virológica como es el uso de CAB+RPV LP con SS es claramente mayor al riesgo que pueda suponer que en estas personas con CV detectable se produzca un fracaso virológico con selección de mutaciones de resistencia.

¹Gandhi M, Hickey M, Imbert E, et al. Demonstration project of long-acting antiretroviral therapy in a diverse population of people with HIV. *Ann Intern Med* 2023;176(7):969-974. Doi:10.7326/M23-0788.

²Hsu R, Sension M, Fusco J, et al. Real world use of long-acting cabotegravir+rilpivirine in people with HIV with detectable viral loads at initiation: findings from the OPERA Cohort. *IDWeek 2023*; October 11-15;2023. Boston

³Sax P, Thompson M, Saag M, et al. Updated treatment recommendation on use of Cabotegravir and Rilpivirine for people with HIV from the IAS-USA guidelines panel-

7.5. Ampliación del estudio de modelos multivariantes para seleccionar a los pacientes ideales para el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina de liberación prolongada: Utilidad clínica de la combinación del tipo de paciente, concentración del fármaco y factores virales asociados con fracaso virológico.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Orkin C, Schapiro J, Perno C, et al. Expanded multivariable models to assist patients selection for long-acting cabotegravir+rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patients, drug concentration, and viral factors associated with virological failure. Clin Infect Dis 2023;17;77:1423-31. DOI: [10.1093/cid/ciad370](https://doi.org/10.1093/cid/ciad370)

Palabras clave: cabotegravir, rilpivirina, fracaso virológico.

Introducción

Cabotegravir (CAB) más rilpivirina (RPV) en acción prolongada (LP) ha demostrado su eficacia como terapia de cambio en personas que viven con VIH (PVIH) con carga viral (CV) indetectable y sin fracasos previo a inhibidores de la integrasa (INSTIs) ni inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (NNRTI). El fracaso virológico (FV) en estas circunstancias es muy bajo (alrededor del 1%), pero hay preocupación porque el virus que emerge tras el fracaso selecciona mutaciones de resistencias a NNRTI y/o INSTI.

Un estudio multivariante previo utilizando datos de los participantes de los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M, asoció el fracaso virológico con la presencia de mutaciones asociadas a resistencia (RAM) previas a RPV, estar infectado por el subtipo A6/A1, tener un IMC alto y presentar una concentración mínima de RPV baja a las 4 semanas de iniciar el tratamiento¹.

El presente estudio amplía estos datos incluyendo más pacientes y durante mayor tiempo de seguimiento, con el fin de seguir investigando qué PVIH tienen más riesgo de fracaso con CAB-RPV LP.

Métodos. Se incluyeron datos de 1651 participantes de los estudios ATLAS, ATLAS 2M y FLAIR. El seguimiento fue entre 96 y 152 semanas según los estudios. Se analizaron posibles variables predictoras de FV en dos modelos diferentes. En el primero se incluyeron las variables conocidas en el momento basal de cada estudio (sexo al nacimiento, IMC, polimorfismo L74I, RAMs a CAB u otros INSTIs, RAMs a RPV u otros NNRTI, dosificación cada 4 o cada 8 semanas). En el segundo, además de las variables descritas se añadieron los niveles farmacológicos de CAB y RPV (concentración mínima en semana 4 y semana 44). Se realizaron análisis multivariantes para cada modelo para determinar las variables predictoras de fracaso virológico.

Resultados/Conclusiones. De 1651 pacientes, 23 tuvieron FV (1.4%).

En el primer modelo (sin niveles farmacocinéticos de CAB ni RPV). El FV se asoció con presentar RAMs a RPV, tener un subtipo A6/A1 y tener un IMC mayor de 30 Kg/m². Ahora bien, no todas las variables basales afectaban por igual. En personas con sólo un IMC mayor a 30 Kg/m² el FV fue del 0.5% (similar a PVIH sin FR basales). En personas con RAMs a RPV el FV fue del 3.2% y con subtipo A1/A6 fue de 3.8%. Cuando realmente se dispara el fracaso es ante la presencia de dos o más FR. En este caso el FV fue del 19.3%. Y además tener 2 o más FR predecía el FV con un valor predictivo positivo (VPP) del 19.3% y un valor predictivo negativo de 99.1%.

En el segundo modelo que incluye los niveles farmacológicos, la concentración mínima de CAB a las 4 semanas predijo FV. Sin embargo, tener unos niveles bajos no aumentó la predicción del modelo. Por otro lado, los niveles se asociaban de forma inversa con el IMC.

Las conclusiones del estudio son en primer lugar, que los principales FR para el FV con CAB RPV LP son las resistencias previas a RPV y el subtipo A1-A6; en segundo lugar que la obesidad por ella misma no supone un riesgo aumentado de FV; en tercer lugar que el hecho de tener dos FR dispara el riesgo de FV; y por último, que los niveles farmacológicos no aportan más información de cara al riesgo de FV que los FR descritos previamente.

Comentario

Este estudio nos da información clínica valiosa para nuestra práctica clínica habitual.

En primer lugar, nos dice que son necesarios dos o más FR para que el FV sea clínicamente significativo (19,3%). Y que estos FR los podemos saber en la visita basal (subtipo A1/A6, resistencias previas a RPV e IMC mayor a 30 Kg/m²). Si no tienes 2 FR tienes muy poca probabilidad de fracasar, con un VPN del 99%. Cuando sólo tenemos un FR, el riesgo de FV aumenta de 1 a 3% si estos son tener el subtipo A1/A6 o tener resistencias previas a RPV. Si el único FR es la obesidad no se produce mayor FV.

En ocasiones no sabemos el subtipo, o la historia previa de resistencias a NNRTI. En este contexto el clínico decidirá según las características del paciente (posible FV previo, país de origen, etc) el riesgo que está dispuesto a asumir si inicia tratamiento con CAB+RPV. En este sentido debemos saber que el subtipo A1/A6 es más frecuente en Rusia y otros países del entorno y que se asocia con fracaso por presentar el polimorfismo L74I que produce disminución de la sensibilidad al CAB.

En el segundo modelo, aunque los niveles bajos de CAB en la semana 4 se asociaron con FV, no se observó que incluir esta variable en el modelo final aportase más información que la obtenida con FR basales. Esto es interesante, ya que es técnicamente muy complejo realizar niveles farmacocinéticos en práctica clínica habitual. Si los niveles se hubiesen mostrado fundamentales para el manejo de esta pauta terapéutica su implantación en clínica habría sido muy compleja. Además, casi todos los pacientes con niveles por debajo del primer cuartil de CAB o RPV, no fracasaron.

Otro mensaje importante del estudio es que el FR más frecuente ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$) por sí sólo afecta poco en la eficacia de la combinación. En estos pacientes si debemos ser más cuidadosos a la hora de filiar bien el subtipo VIH del paciente y la historia previa de RAMs a RPV.

¹Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS* 2021;35:1333-42.

7.6. Concentraciones mínimas y efectividad de cabotegravir + rilpivirina en liberación prolongada en vida real: estudio multicéntrico observacional prospectivo de la Cohorte Suiza.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Thouelle P, Alves Saldanha S, Schaller F, et al. Real-world trough concentrations and effectiveness of long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multicenter prospective observational study in Switzerland. Lancet Reg Health Eur 2024; 36: 100793. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100793

Palabras clave: cabotegravir, rilpivirina, vida real, niveles farmacocinéticos.

Introducción

Casi todos los datos que tenemos actualmente sobre la combinación inyectable de cabotegravir (CAB) y rilpivirina (RPV) de liberación prolongada (LP) provienen de los ensayos clínicos. Los datos en vida real aportan información necesaria y complementaria en situaciones no ideales. Por otro lado, el peso que pueden tener los niveles farmacológicos de CAB y/o RPV en el fracaso virológico (FV) con esta pauta no está bien establecido. Este estudio nos da información sobre ambos aspectos, datos en vida real de una cohorte europea y factores asociados con niveles bajos de CAB y/o RPV y la repercusión que pueden tener en el FV.

Métodos. Seguimiento prospectivo de todos los PVIH mayores de 18 años, que comenzaron con CAB+RPV en la cohorte suiza desde marzo 2022. Antes del inicio de la pauta y posteriormente cada 2 meses (antes de recibir la dosis) se les sacaba una muestra de sangre para determinar los niveles mínimos de fármaco.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron en el estudio 186 PVIH (18% mujeres, edad mediana 45 años, 57% caucásicos, 15% obesos) obteniéndose un total de 725 muestras plasmáticas. Se observó una gran variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas tanto de CAB como de RPV. Mientras que la concentración mínima de RPV era consistente con lo observado en los estudios Fase III, las concentraciones mínimas de CAB fueron mucho más bajas, observando que el 30% de las mediciones estaban por debajo del nivel de seguridad establecido. Además, se observó que los hombres tuvieron concentraciones mínimas más bajas que las mujeres y que el peso no se relacionó con los niveles de fármacos. El seguimiento mediano fue de 25 semanas en hombres y 16 en mujeres. El 92% de los pacientes permanecieron indetectable. Solo se observaron 3 fracasos virológicos (1.6%), en dos casos los niveles de fármacos eran muy bajos. En ningún caso se desarrollaron mutaciones de resistencia. En el análisis estadístico el hecho de tener niveles bajos no se asoció con FV, ya que la mayor parte de los PVIH con niveles bajos de CAB o RPV no tuvo FV. En conclusión, la combinación CAB+RPV en LP es eficiente en vida real. Los niveles farmacológicos no se asociaron con fracaso en este estudio.

Comentario

Un estudio reciente hecho con los participantes de los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS 2-M confirmó que los factores asociados con FV al utilizar la combinación CAB+RPV eran tener subtipo A6/A1, IMC por encima de 30 Kg/m¹ y las resistencias basales a RPV. Las concentraciones mínimas de RIL y/o CAB a las 4 semanas del inicio del tratamiento, se asociaron también presentar FV¹. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica habitual era controvertida al no aportar mayor predicción al fracaso si se incluían la concentración mínima de cada uno de estos fármacos en el análisis multivariante.

Si las concentraciones mínimas de ambos fármacos intervienen en el fracaso terapéutico es un tema relevante y más porque existe una gran variabilidad interpersonal. El IMC y el sexo se han relacionado con los niveles de CAB pero no con los de RPV. En este estudio se confirmó que las mujeres tenían niveles más altos mantenidos de CAB, pero el IMC no se relacionó con los niveles farmacocinéticos de CAB. Posiblemente, debido a la gran variabilidad interpersonal observada y al tamaño de la muestra no se pudo establecer esta asociación.

Las concentraciones de CAB fueron más bajas en vida real que lo previamente descrito. A pesar de esto, la mayor parte de los pacientes mantuvieron la CV indetectable, encontrando niveles de FV similar a lo observado en los estudios de registro (<2%). Algunas PVIH, sobre todo hombres, mantuvieron niveles bajos de CAB de manera mantenida sin poder explicar el motivo. Los investigadores especulan que factores como el ejercicio físico intenso, los masajes, los transportadores de medicamentos del tejido muscular o la grasa subcutánea, podrían afectar la absorción del fármaco.

Este estudio, junto con el de Orkin et al, confirma la enorme variabilidad de los niveles PK de CAB y RPV LP y la poca utilidad que tienen actualmente como predictores de FV, tanto en ensayos clínicos como en vida real.

¹Orkin C, Schapiro J, Perno C, et al. Expanded multivariable models to assist patients selection for long-acting cabotegravir+rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patients, drug concentration, and viral factors associated with virological failure. Clin Infect Dis 2023;17;77:1423-31. DOI: [10.1093/cid/ciad370](https://doi.org/10.1093/cid/ciad370)

7.7. Predictores de viremia después del cambio a Cabotegravir/rilpivirina inyectable en personas con VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Hill L, Kenney S, Pharm d, et al. Predictors of post-switch viremia in people with HIV on injectable Cabotegravir/rilpivirine. J Acquir Immune Defic Syndr; 2024;95:90-06. doi: 10.1097.

Palabras clave: viremia no suprimible, cabotegravir, rilpivirina, acción prolongada.

Introducción

En los ensayos de registro de cabotegravir (CAB) más rilpivirina (RPV) inyectable entre un 3 y un 13% de los participantes desarrollaron blips y entre un 1 y 6% viremia de bajo grado (VBG)¹. Ni la aparición de blips ni la VBG se relacionó con el fracaso virológico. En este trabajo los autores estudian los factores que se asocian con presentar viremia no suprimida tras iniciar este régimen de liberación prolongada.

Métodos. Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes que habían recibido al menos tres meses de CAB/RPV. Estudian la incidencia y factores asociados con presentar ARN-VIH >20 cp/ml, >50 cp/ml y > 200 cp/ml tras el cambio. Los blips se definieron como tener una CV entre 50 y 200 cp/ml seguida de una CV <50 cp/ml y la VBG como tener al menos dos CV entre 50 y 200cp/ml de manera consecutiva.

Resultados/Conclusiones. 144 personas con VIH (PVIH) participaron en el estudio. Tras un seguimiento mediano de 187 días, 34,7%, 15,3% y 2.8% de los participantes tuvieron al menos 1 nivel de ARN-VIH mayor a 20, de 50 y de 200 cp/ml, respectivamente. Un 10.4% tuvieron un blip y un 6.9% VBG. Las PVIH con VBG previo al cambio de tratamiento tuvieron 24 veces más riesgo de tener una carga viral detectable al cambio. Además, el 44% (6/9) de los participantes que tenían VBG previo al cambio continuaron con VBG con el tratamiento inyectable, frente a sólo un 3,6% del resto de pacientes. Sólo 4 pacientes presentaron CV > 200 y 3 de ellos resuprimió con el mismo tratamiento. Los autores concluyen que las PVIH con VBG antes del inicio de CAB/RPV inyectable tienen más probabilidad de tener VBG tras el cambio. Esto sugiere que esta viremia no suprimida ocurre en algunas personas a pesar de los beneficios de absorción y adherencia de la pauta inyectable. Además, ni la VBG ni los blips se asociaron con fracaso virológico.

Comentario

Tanto los blips (mediciones aisladas de CV por encima de 50 cp/ml) como la VBG (varias viremias detectables consecutivas, normalmente por debajo de 200 cp/ml) aparecen con relativa frecuencia en la práctica clínica habitual. En concreto, la VBG constituye un fenómeno de estudio frecuente. Múltiples mecanismos se han asociado con su aparición y posiblemente todos contribuyen en diferente medida: mala adherencia, interacciones medicamentosas, problemas de absorción al antirretroviral, mala llegada del tratamiento

a los santuarios virales, etc. En los últimos años se han propuesto mecanismos como la expansión clonal de células T infectadas. En estas personas la intensificación o cambios de tratamiento no tendrían ningún efecto en lograr la indetectabilidad del VIH.

El presente estudio refuerza las teorías de que la VBG y la aparición de blips no siempre se producen por falta de adherencia. Un estudio reciente describió la evidencia de la expansión clonal de células T con expresión proviral como responsable de la VBG. Este virus no tendría replicación y por tanto no evolucionaría genéticamente². El hecho de que casi la mitad de los PVIH que tenían VBG con un tratamiento oral la siguen teniendo tras el cambio a tratamiento inyectable con buena adherencia al mismo, avala esta teoría.

Un 10,4% de los PVIH tratados con CAB/RPV tuvieron blips y un 6.9% tuvieron VBG. Sin embargo, sólo 4 pacientes tuvieron CV > 200 cp/ml y 3 resuprimieron con el mismo tratamiento. El hecho de tener blips o VBG no se asoció con fracaso. Este dato es importante de cara a nuestra práctica clínica habitual. Tener una viremia baja durante el seguimiento no implica fracaso virológico posterior. Podemos mantener el mismo tratamiento y seguir vigilando las CV.

La principal debilidad del estudio es el hecho de no poseer niveles farmacocinéticos dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Hipotéticamente, las viremias no suprimidas podrían deberse a niveles subterapéuticos de uno o los dos fármacos.

¹Cutrell A, Schapiro J, Perno C, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariate analysis. *AIDS* 2021;35:1333-1342.

²Jacobs J, Halvas E, Tosiano M, et al. Persistent HIV-1 viremia on antiretroviral therapy: measurement and mechanisms. *Front Microbiol.* 2019;10:2383.

7.8. Eficacia, seguridad y farmacocinética según el índice de masa corporal en los estudios fase 3/3b de Cabotegravir más rilpivirina de liberación prolongada.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Elliot E, Polli J, Patel P, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics by body mass index category in phase 3/3b long-acting cabotegravir plus rilpivirine trials. J Infect Dis 2023 Dec22; doi:10.1093.

Palabras clave: Cabotegravir, Rilpivirina, IMC, niveles farmacocinéticos.

Introducción

Un IMC mayor a 30 kg/m² se asoció en los primeros estudios exploratorios con fracaso virológico (FV) con la combinación de cabotegravir (CAB) más rilpivirina (RPV) en liberación prolongada (LP)¹. El mayor FV se postuló que podía deberse a niveles plasmáticos más bajos de ambos fármacos.

El presente estudio explora la asociación que puede tener el IMC en el FV, la seguridad y los niveles farmacocinéticos de CAB y RPV en LP, utilizando datos de los estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M.

Métodos. Se compararon la respuesta al tratamiento (CV < 50 cp/ml en la semana 48), el FV confirmado (2 cargas virales > 200 cp/ml hasta la semana 152), la seguridad y tolerabilidad y la concentración mínima inhibitoria de CAB y RPV entre participantes que cambiaron a CAB+RPV con IMC <30 Kg/m² y IMC ≥30 Kg/m².

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 1245 pacientes (213 con IMC ≥30 Kg/m²). En la semana 48, 92% vs 93% de los participantes con menor y mayor IMC tenían ARN-VIH < 50 CP/ML. 8 de 18 participantes que tuvieron FV durante todo el seguimiento tenían IMC ≥30 Kg/m². Todos ellos presentaban otro factor de riesgo (FR) para FV además del sobrepeso (resistencias archivadas frente RPV o subtipo A6/A1).

La tolerancia y seguridad al fármaco fue muy buena y similar en ambos grupos. 3% y 1% de los pacientes con IMC bajo o alto, respectivamente, interrumpieron el TAR por efectos secundarios.

En cuanto a los niveles farmacocinéticos, independientemente del IMC, la concentración mínima estuvo siempre por encima de la concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI 90%). Las concentraciones de CAB fueron algo menores en personas con sobrepeso los primeros meses de tratamiento, pero entre las semanas 16 y 28 se igualaron a las de las personas con normopeso, además, cuando se usaban agujas más largas (> 5 cm) no se observaba esta diferencia. En contra de lo observado con las concentraciones de CAB, las concentraciones de RPV fueron similares independientemente del IMC. En conclusión, el tener un IMC mayor de 30 kg/m² como único FR no predice fracaso en PVIH que cambian a CAB+RPV LP.

Comentario

La obesidad puede afectar la absorción de los fármacos que se administran de manera intramuscular y tener por tanto efecto en su eficacia. En concreto, estudios previos indicaron una absorción más lenta de CAB LP en personas con IMC > 30 Kg/m², pero no de RPV. Esta disminución de niveles farmacológicos se asoció con la relación entre FV y sobrepeso encontrado en el estudio de Cutrell et al¹. Dentro de los FR que se asociaron primariamente con el FV con CAB-RPV LP, el sobrepeso constituía el más limitante a la hora de prescribir el fármaco, ya que es un problema frecuente en las PVIH. Este estudio, así como el estudio presentado previamente de Orkin et al², demuestran que en personas con IMC >30 Kg/m², CAB+RPV LP es tan eficaz como en personas más delgadas. Y que si sólo presentas este FR la probabilidad de FV es menor al 1%.

En cuanto a los niveles farmacocinéticos, se confirma que los niveles de RPV son similares independientemente del IMC. Los niveles de CAB sí se ven afectados ya que durante las primeras semanas los niveles son más bajos en personas con más peso. Esta diferencia se solventa con la utilización de agujas más largas, como se recomienda en la ficha técnica. La principal limitación del estudio, según mi punto de vista, es el pequeño número de gente más obesa, tan sólo 25 personas tenían IMC mayor a 40 Kg/m². La extrapolación de estos resultados a personas con muy alto IMC debe ser cautelosa.

En conclusión, las personas con IMC > 30 Kg/m² pueden beneficiarse también del tratamiento de LP con CAB+RPV, teniendo en cuenta que es recomendable el uso de agujas más largas y descartando otros FR como subtipo A6/A1 o presencia de resistencias previas a RPV.

¹Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS* 2021;35:1333-42.

² Orkin C, Schapiro J, Perno C, et al. Expanded multivariable models to assist patients selection for long-acting cabotegravir+rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patients, drug concentration, and viral factors associated with virological failure. *Clin Infect Dis* 2023;17;77:1423-31. DOI: [10.1093/cid/ciad370](https://doi.org/10.1093/cid/ciad370)

7.9. Seguridad de Teropavimab y Zinlirvimab con Lenacapavir una vez cada 6 meses para el tratamiento del VIH: estudio de prueba de concepto randomizado, Fase 1B.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Eron J, Little S, Crofoot G, et al. Safety of teropavimab and zinlirvimab with lenacapavir once every 6 months for HIV treatment: a phase 1b, randomised, proof-of-concept study. Lancet HIV 2024; Jan 30. DOI: [10.1016/S2352-3018\(23\)00293-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00293-X)

Palabras clave: Lenacapavir, anticuerpos ampliamente neutralizantes, acción prolongada.

Introducción

Dentro de la investigación del tratamiento antirretroviral (TAR) cada vez están tomando mayor protagonismo los fármacos de liberación prolongada (LP). Su uso podría mejorar la adherencia al TAR, mejorar la calidad de vida de las personas con VIH (PVIH) y reducir el estigma. Además, podrían tener un beneficio a nivel poblacional al reducir el virus circulante y por tanto la transmisión. Cuanto mayor vida media tengan estos tratamientos el beneficio podría ser mayor. El presente estudio es una prueba de concepto para una nueva estrategia de TAR que se administraría cada 6 meses, combinando el inhibidor de la cápside lenacapavir con dos anticuerpos ampliamente neutralizantes frente al VIH: teropavimab y zinlirvimab.

Métodos. Se trata de un estudio randomizado, ciego, fase 1b. Los criterios de inclusión fueron PVIH en TAR con carga viral indetectable, más de 500 CD4, que llevaran más de 18 meses en tratamiento y fueran sensibles a los anticuerpos neutralizantes. Los participantes fueron aleatorizados a recibir una dosis de 10 o 30 mg de zinlirvimab iv. Además, recibieron una dosis de 30 mg de teropavimab iv y 927 mg sc de lenacapavir. El seguimiento fue a las 26 semanas y el principal objetivo fue la incidencia y gravedad de efectos adversos.

Resultados/Conclusiones. En total 21 personas participaron en el estudio, 10 en cada grupo y uno retiró el consentimiento antes de recibir todo el tratamiento. Tras 26 semanas de la primera y única dosis del estudio no hubo efectos adversos graves. 17 de los 20 participantes tuvieron toxicidad en el sitio de inyección del lenacapavir siendo en 3 de ellas de grado III. Sólo un paciente (que recibió la dosis baja de zinlirvimab) tuvo rebrote virológico y fue suprimido de nuevo con terapia oral. En este paciente no se pudo hacer estudio de resistencias al fracaso porque el virus no amplificó.

Los autores concluyen que esta pauta, lenacapavir subcutáneo + zinlirvimab (10 o 30 mg iv) + teropavimab iv, fue bien tolerada y eficaz en PVIH seleccionados. Por tanto, se continuará con el desarrollo de esta estrategia.

Comentario

El presente estudio combina tres fármacos con mecanismos de actuación diferentes a los actuales y que tienen la ventaja de poder ser administrados cada 6 meses. Lenacapavir es un inhibidor de la cápside que ha demostrado su eficacia cuando se administra de manera subcutánea cada 6 meses junto con otros fármacos ART¹. Actualmente sólo está aprobado como rescate en PVIH con virus multirresistentes². Además, de intravenoso tiene formulación oral diaria y está en desarrollo una administración oral semanal que se combinaría con Islatravir. Teropavimab y zinlirvimab son anticuerpos ampliamente neutralizantes que se unen al lugar de unión del VIH al CD4 y a la proteína gp-120, respectivamente, y se pueden administrar cada 6 meses de manera intravenosa.

La combinación de estos tres fármacos fue segura y eficaz. Los anticuerpos monoclonales ya han demostrado un excelente perfil de seguridad en ensayos previos y lenacapavir presentó su efecto secundario característico que son las reacciones en el sitio de inyección. No hubo que interrumpir la pauta por efectos secundarios en ningún caso.

Es pronto para decir si esta estrategia de tratamiento se va a convertir en algo factible para la infección por VIH. El presente estudio es muy precoz, tan sólo una fase 1b. Los anticuerpos neutralizantes son caros y no aptos para todas las PVIH. Previo al inicio del tratamiento se requiere un estudio fenotípico en ADN para evaluar la susceptibilidad a estos fármacos y en concreto, en este estudio menos del 50% de los candidatos cumplieron los criterios de sensibilidad y pudieron participar. Sin embargo, los resultados de este pequeño estudio fueron buenos. Sólo hubo un fracaso virológico y no hubo que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios en ningún caso. La posibilidad de utilizar una medicación bianual conllevaría muchos beneficios tanto a nivel individual como poblacional.

La presente combinación tiene también la ventaja de utilizar fármacos con diferente mecanismo de actuación de los ART actuales. Por un lado, podría ser útil en PVIH con fracasos a tratamientos previos y aparición de resistencias y, por otro, el fracaso con este régimen podría ser rescatado con cualquier pauta de TAR, ya que ninguno de los tres fármacos tiene resistencias cruzadas con los regímenes actuales.

El presente estudio demuestra que la supresión del VIH-1 durante al menos 26 semanas puede lograrse con una única dosis de la combinación de lenacapavir+ teropavimab y zinlirvimab en PVIH seleccionadas. Tal vez este no sea el tratamiento definitivo de LP, pero allana el camino para la búsqueda de regímenes que puedan administrarse con intervalos de dosificación cada vez más largos.

¹Gupta S, Berhe M, CrofootG, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomized, open-label, active-controlled, phase 2 trial. Lancet HIV 2023;10:E15-23.

²<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-233-Sunlenca-lenacapavir.pdf>

7.10. Avances en tratamiento de liberación prolongada para el tratamiento y prevención de la infección por VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Nayan M, Sillman B, Hasan M, et al. Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of VIH infection. Adv Drug Deliv Rev 2023;200:115009. Doi:10.1016/j.addr.2023.115009.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral de acción prolongada, polímeros, lenacapavir, dapivirina.

Resumen

El futuro del tratamiento de la infección y prevención del VIH pasa por los tratamientos de liberación prolongada (LP). Actualmente están aprobadas formulaciones que asocian polímeros compatibles con cabotegravir (CAB), rilpivirina (RIL) y lenacapavir (LEN). LEN es el primer inhibidor de la cápside aprobado. Se puede dar como formulación oral o subcutánea cada 6 meses. Los principales problemas de la LP son el volumen grande de inyección que produce efectos secundarios a nivel local y el no existir de momento otro fármaco para usar conjuntamente. Para prevención frente VIH está aprobado también el anillo vaginal de dapivirina (DPV). DPV es un inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido que ha demostrado en su formulación vaginal resultados prometedores para evitar la infección en mujeres africanas (disminución de nuevas infecciones entre 27 y 31%). Otras opciones prometedoras en desarrollo incluyen profármacos de liberación ultraprolongada, implantes, nanoformulaciones y parches de microarrays. Por ejemplo, existen en desarrollo implantes subcutáneos bio y no biodegradables con islatravir, TAF y CAB, estas alternativas se están estudiando sobre todo como prevención frente al VIH.

Comentario

Hay en investigación una gran cantidad de fármacos de LP tanto para prevención como para tratamiento frente a la infección por VIH. Los fármacos ya aprobados han demostrado ser una opción preferente para muchas PVIH, mejorar la adherencia al TAR, disminuir el estigma, evitar la infección en mujeres y hombres en riesgo y lograr carga viral (CV) indetectable en poblaciones difíciles de tratar. Las moléculas en desarrollo buscan aumentar los intervalos de administración, disminuir los efectos secundarios en el lugar de inyección y seleccionar combinaciones compatibles, entre otras cosas. Suponen, por tanto, una herramienta muy útil para el mejor control de la infección por VIH y lograr los objetivos de la OMS de parar la pandemia. Todavía faltan muchas barreras como estrategias de implementación en diferentes lugares con fármacos ya aprobados y continuar con la investigación con el fin de conseguir espaciar los tiempos de inyección, facilitar la implementación y encontrar fármacos compatibles para la administración conjunta. Sin duda, en los próximos años la investigación de estos productos traerá nuevas alternativas de tratamiento.



“El cuarto 90.”

CAPÍTULO

8

Autora: Dra. María José Galindo

Capítulo 8.

“El cuarto 90.”

Dra. María José Galindo

8.1. Comparación de la Calidad de vida en personas que viven con infección por VIH en seguimiento mediante atención farmacéutica según metodología capacidad-motivación-oportunidad vs. Seguimiento convencional Proyecto MAS-VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Martínez Sesmero JM, Margusino Framiñan L, Gimeno Gracia M, Áreas Del Águila V, Navarro Aznares H, Huertas Fernández MJ, Molina Cuadrado E, Díaz Ruiz P, Martín Conde MT, Alonso Grandes E, Lázaro López A, Morillo Verdugo R.

Rev Esp Quimioter. 2024 Apr;37(2):149-157. doi: 10.37201/req/105.2023. Epub 2024 Jan 19.

PMID: 38240196

Palabras clave: Atención Farmacéutica, Farmacia Hospitalaria, Calidad de vida, VIH.

Resumen

Objetivo. Comparar la calidad de vida en personas que viven con VIH según el modelo de Atención Farmacéutica que reciben en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH): CMO (capacidad, motivación y oportunidad), versus seguimiento convencional. Además, como objetivos secundarios se incluyeron la descripción del tipo y la frecuencia de las intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo en el grupo de hospitales en el brazo de CMO, de acuerdo con la taxonomía ya publicada por la Sociedad de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Diseño del estudio. Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, realizado entre octubre-2019 y noviembre-2021 en 14 SFH de España. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que recibían tratamiento antirretroviral y habían acudido a las consultas de Atención Farmacéutica durante al menos 1 año. Se excluyeron aquellos pacientes sin autonomía para completar los cuestionarios previstos.

De los catorce hospitales, trece habían estado utilizando el modelo tradicional. Los centros fueron aleatorizados a seguir utilizando la misma sistemática de trabajo (seguimiento tradicional) o implementar el modelo CMO de 2017, utilizando la estratificación, establecimiento de objetivos farmacoterapéuticos, uso de entrevista motivacional, así como el seguimiento longitudinal con nuevas tecnologías. Se emparejaron por tamaño y número de pacientes para equilibrar el reclutamiento y las actividades entre los que utilizaban el modelo CMO y los que utilizaban el seguimiento tradicional.

Todos los pacientes fueron estratificados en tres niveles, según las variables recogidas en el modelo publicado de estratificación de pacientes para la AF por la SEFH para los pacientes con VIH. Dependiendo de ello, se llevó a cabo una AF más o menos intensiva de acuerdo con las intervenciones predeterminadas, multidisciplinares e interniveles, para

cada nivel de atención. En cada visita presencial se llevó a cabo una entrevista motivacional basada en el alineamiento y consecución integral de los objetivos en relación con la farmacoterapia que cada paciente tuviera, según el momento de la evolución de las patologías descritas y la experiencia previa que el paciente hubiera mostrado con su farmacoterapia prescrita. Cada entrevista se dividió en dos partes: la primera de identificación de resistencias y, a continuación, generación de discrepancias internas o mantenimiento de las fortalezas mostradas. En cada entrevista se establecieron objetivos farmacoterapéuticos, en consenso con el resto del equipo responsable del cuidado del paciente. Por último, a todos los pacientes se les facilitaron herramientas de contacto permanente (teléfono, web, app) para resolver cualquier incidencia relacionada con su tratamiento en cualquier momento.

Cada paciente del grupo CMO fue clasificado según las tres características del modelo en Capacidad [nivel 1 (grupo de mayor prioridad y complejidad de los pacientes, incluyendo mayor intensidad de seguimiento e intervenciones), 2 (complejidad intermedia) o 3 (menor prioridad y potenciación del autocuidado)], Motivación (alta o baja, según respuestas a cuestionario PAM) y Oportunidad (alta o baja, según mayor o menor competencias digitales).

En el grupo de seguimiento tradicional, los hospitales siguieron llevando a cabo la misma actividad asistencial según los protocolos vigentes en cada centro, incluyendo las visitas presenciales o telemáticas.

El periodo de seguimiento de cada sujeto fue de seis meses tras la inclusión. En la misma se incluyeron al menos 3 visitas de seguimiento (inicial, intermedia y final), al margen de otras que pudieran considerarse necesarias según la evolución del paciente, presenciales o telemáticas.

En todos los pacientes se recogieron las variables sociodemográficas, las relacionadas con la historia de VIH, y con el patrón de comorbilidades (índice de VACS), presencia de polifarmacia y su patrón, así como la adherencia al TAR y a la medicación concomitante, según los criterios de GESIDA.

La variable principal fue la diferencia en el número de dimensiones afectadas negativamente en cada rama a las 24 semanas de seguimiento según el cuestionario MOS-HIV. Adicionalmente se comparó en cada grupo la evolución de las respuestas para cada rama al finalizar el seguimiento. En el brazo CMO se registraron las intervenciones más frecuentemente realizadas.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 151 pacientes (117 hombres y 34 mujeres): 87 en la rama CMO y 64 en la tradicional. La mediana de edad fue de 51,3 años. En cuanto a las características basales se observaron más pacientes con CV indetectable y CD4>200 cel/mcl en el grupo CMO ($p<0.001$). Además, este grupo tenía más pacientes con niveles de presión arterial por encima del rango normal ($p=0.001$) y un índice VACS de mayor puntuación y peor riesgo ($p<0.002$). No se observaron diferencias significativas en terapia

antirretroviral, pero sí un número de medicamentos concomitantes significativamente mayor en el grupo CMO ($p=0.023$), como cabía esperar.

Según la clasificación de pacientes realizada siguiendo el modelo, el perfil más común fue el C3MAOA (45,7%), seguido del C3MBOB (34,4%) y C3MAOB (18,6%). Expresado de otra manera: pacientes de nivel de prioridad más bajo (C3), combinándose tanto con niveles de activación baja y alta con niveles de competencias digitales baja.

A nivel de CVRS se identificaron diferencias significativas a favor del grupo CMO en las dimensiones cognitivas y de salud mental. Se observó menor adherencia basal en el grupo CMO ($p<0.001$).

Las intervenciones realizadas en los 87 pacientes del grupo >CMO se detallan en la tabla 1.

A las 24 semanas, se encontraron diferencias significativas a favor del grupo CMO en las dimensiones de percepción general de salud, función física, social, cognitiva, salud mental, angustia, calidad de vida y transición de salud. (tabla 2)

Se encontró mejora significativa de la calidad de vida al final del seguimiento en el grupo CMO, reduciéndose el número de pacientes con dimensiones afectadas negativamente (2/11 vs 8/11).

Conclusiones. La calidad de vida de los pacientes es superior en aquellos centros que desarrollan Atención Farmacéutica basada en metodología CMO en comparación con el seguimiento tradicional.

Comentario

Este es un estudio en el que se pone de manifiesto la importancia de los SFH como parte de un equipo multidisciplinar para mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH. Pueden detectar los pacientes complejos y trabajar con ellos para mejorar su adherencia, y su calidad de vida. De hecho, en el estudio las intervenciones más frecuentes llevadas a cabo fueron: motivación (51,7%) y revisión y validación del TAR (49,4%) y se observó una mejoría en calidad de vida frente al modelo tradicional. Este modelo de AF CMO basado en estratificar a los pacientes, establecer objetivos en cuanto a farmacoterapia, uso de entrevistas motivacionales y un seguimiento longitudinal, utilizando nuevas tecnologías puede ser un estándar de seguimiento en las SFH.

Tabla 1. Descripción de las intervenciones

Descripción de las intervenciones [n (%)]	
Revisión y validación	43 (49,4%)
Revisión y validación concomitante	35 (40,2%)
Revisión de objetivos	12 (13,8%)
Coordinación	10 (11,5%)
Derivación	2 (2,3%)
Planificación	7 (8,0%)
Conciliación	12 (13,8%)
Seguridad	5 (5,7%)
Seguimiento especial	7 (8,0%)
Adherencia	43 (49,4%)
Motivación	45 (51,7%)
Corresponsabilidad	7 (8,0%)
Compromiso	11 (12,6%)
Información	30 (34,5%)
Seguimiento Transversal	4 (4,6%)
Formación Transversal	10 (11,5%)
Coordinación social	2 (2,3%)
Coordinación activa	1 (1,1%)
Contacto con la enfermera de enlace/ trabajadora social	0 (0,0%)
Fomentar un entorno de confianza	21 (34,4%)
Intervenciones específicas para pacientes con Competencias digitales bajas [n(%)]	
Información oral y escrita	52 (91,2%)
Información visual y emocional	55 (96,5%)
Entrega de dípticos informativos	38 (67,9%)
Planning de toma de fármacos	15 (26,3%)
Informe detallado de medicación	13 (23,2%)
Intervenciones específicas para pacientes con Competencias digitales altas [n(%)]	
Uso de plataforma digital	19 (63,3%)
Recomendación de apps	27 (90,0%)

Tabla 2.- Calidad de vida de los pacientes en la semana 24			
	Grupo tradicional Mediana [IQR] (n)	Grupo CMO Mediana [IQR] (n)	p
Percepción general de la salud	25 [7] (20)	45 [3] (10)	0,015
Función física	80 [6] (33)	99 [1] (9)	0,026
Función social	60 [8] (14)	80 [9] (4)	0,033
Función cognitiva	60 [10] (2)	90 [2] (2)	0,001
Función rol	23 [4] (16)	27 [3] (10)	0,647
Dolor	11 [3] (22)	22 [3] (33)	0,977
Salud Mental	40 [3] (8)	60 [3] (8)	0,038
Energía/Fatiga	40 [10] (15)	40 [7] (10)	0,233
Angustia	90 [3] (12)	99 [1] (5)	0,005
Calidad de vida	25 [9] (25)	50 [2] (25)	0,025
Transición de salud	25 [2] (25)	50 [2] (25)	0,006

8.2. Impacto del entrenamiento físico y la dieta en la condición física, la calidad de vida y la respuesta inmune de las personas que viven con VIH/SIDA: un ensayo controlado aleatorizado.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Impact of exercise training and diet therapy on the physical fitness, quality of life, and immune response of people living with HIV/AIDS: a randomized controlled trial.

Qin XM, Allan R, Park JY, Kim SH, Joo CH. BMC Public Health. 2024 Mar 6;24(1):730. doi: 10.1186/s12889-024-17700-0.

Palabras clave: Ejercicio, Dieta, Entrenamiento, Aptitud física, Respuesta inmune

Resumen

Objetivo. El ejercicio y la dieta adecuada deberían ser cruciales dentro de los protocolos de rehabilitación y cuidado de las personas con VIH. No hay estudios en los que se evalúe el efecto combinado de ambos en esta población. El objetivo de este estudio es analizar el efecto de una intervención dietética y nutricional en la composición corporal, la condición física, la respuesta inmune y la calidad de vida en personas con VIH.

Diseño del estudio. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado realizado en Corea del Sur en el que se incluye a 25 hombres con VIH que se dividen en dos grupos: el de intervención (GI:12 participantes) y el grupo control (GC:13 participantes). Ninguno de ellos debía haber realizado ejercicio ni tomado suplementos nutricionales en los 6 meses previos.

Los pacientes del GI tenían que caminar o correr a paso ligero, durante 45 min (FC máxima 60-80%) 4 veces por semana durante 4 semanas. Además, se les daban suplementos nutricionales 3 veces al día durante 4 semanas, adaptados a las características y necesidades de cada paciente, y en función de las recomendaciones de los “2020 Korean Nutrient Intake Standards”. La cantidad de alimento fue calibrada para representar aproximadamente 2200 Kcal/día según edad, de ella 1320 Kcal/día a través de carbohidratos, 550 kcal/día a través de grasas y 330 kcal/día a través de proteínas. Además, se proporcionaban 120 g de ensalada de verdura y 200 g de leche al día para aportar calcio, vitaminas y minerales. El equipo de nutricionistas monitorizaba telefónicamente a los pacientes una vez a la semana.

Los pacientes del grupo control continuaron con su vida normal (actividad física y dieta).

Antes y después de la intervención se evaluaron los siguientes parámetros: composición corporal, condición física, respuesta inmune, calidad de vida (CdV), estrés,

comportamiento dietético, hábitos dietéticos, motivación para el ejercicio y autoeficacia física.

Se recogieron los datos sociodemográficos, muestra de saliva basal y al finalizar el periodo de estudio para medir niveles de testosterona, cortisol e IgA secretora. Se les administraron cuestionarios para valorar Calidad de vida HQOL brief adaptado a Corea, estrés, hábitos dietéticos, conducta dietética y motivación para el ejercicio

Resultados/Conclusiones. Los pacientes tenían una media de alrededor de 50 años, la mayoría con más de 5 años desde el diagnóstico y eran pacientes complejos desde el punto de vista socioeconómico: vivían sobre todo en zona rural, eran solteros o divorciados, con bajos ingresos, desempleados o con empleos a tiempo parcial, tenían una situación socioeconómica complicada. Sus características más relevantes están en la tabla 1.

En los pacientes del grupo control no se observó ningún cambio, mientras que en los del grupo de intervención se observaron cambios significativos en el burnout incluido en las variables de estrés y en el índice de eficiencia física de aptitud física ($p = 0.023$). En este grupo además se observó un aumento significativo de la testosterona en las muestras de saliva tras la intervención ($p = 0,012$). Otros aspectos que mejoraron fueron la velocidad de reacción ($p = 0,001$) y la fuerza de agarre (izquierda: $p = 0,002$, derecha: $p = 0,030$). Por último, se detectó una diferencia significativa en la dimensión de satisfacción física de calidad de vida ($p = 0,001$), agotamiento por estrés ($p = 0,043$), autoconfianza en la eficacia física ($p = 0,045$) y satisfacción en la motivación por el ejercicio ($p = 0,047$). Los datos relacionados con calidad de vida aparecen resumidos en la tabla 2.

En conclusión, una combinación de cuatro semanas de suplementos dietéticos y ejercicio de intensidad moderada mejoró la condición física y las puntuaciones de los niveles de testosterona en saliva en las PVVS. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios para las variables psicológicas. Hubo algunos efectos positivos sobre la calidad de vida y la autoeficacia física; sin embargo, el estrés y los comportamientos diarios se vieron afectados negativamente. El efecto negativo sobre las variables psicológicas puede estar relacionado con la espontaneidad de la participación en el ejercicio. Por lo tanto, es necesario implementar un programa de ejercicio voluntario que pueda inducir el interés y la persistencia, junto con una ingesta dietética adecuada, para mejorar la salud y el bienestar de las personas con VIH. El gobierno también debería desarrollar y proporcionar un sistema de apoyo institucional para que las personas con VIH tengan mejores recursos y puedan participar en actividades económicas estables.

Comentario

Este es uno de los primeros estudios en los que se realiza una intervención combinada de ejercicio y dieta para mejorar la situación de los pacientes con VIH. Es un estudio realizado en Corea del Sur, en pacientes que tienen una situación socioeconómica compleja en gran medida: zona rural, la mayoría divorciados o solteros, desempleados o empleados a tiempo parcial, con bajos ingresos y varios años con VIH, en los que se

realiza una intervención durante 4 semanas. El ejercicio que se plantea es andar o carrera ligera, llegando hasta el 60-80% de la FC máxima. Además, se realizan encuestas nutricionales y pauta suplementación. La n de pacientes es pequeña, pero puede ser suficiente como prueba de concepto. En este estudio se objetiva mejoría de calidad de vida, aunque limitada probablemente por los aspectos socioeconómicos, duración de la intervención, y el tipo de ejercicio programado. Es un estudio con muchas limitaciones pero que nos plantea la necesidad de intervenciones en el estilo de vida como parte de la atención a los pacientes con VIH. También pone de manifiesto la importancia de los determinantes sociales de la salud y la necesidad de intervenir sobre ellos para mejorar la situación de los pacientes y su calidad de vida.

Tabla 1: características sociodemográficas basales significativas de los pacientes:

		G. control (N = 13)	G. intervención (N=12)
Características basales	edad media $\pm$ DE/N (%)	51.1 $\pm$ 10.9	50.8 $\pm$ 11.2
Estado marital n(%)	Soltero Casado Viudo divorciado	9 (69.2) - 1 (7.7) 2 (23.1)	8 (66.7) - - 4 (44.3)
Ocupación n(%)	Trabajo a tiempo parcial Funcionario Autoempleado Sin empleo	3 (23.1) 4 (30.8) 2 (15.4) 4 (30.8)	2 (16.7) 3 (25) 2 (16.7) 5 (41.7)
Ingresos mensuales	< 800 dólares	12 (92.3)	11 (91.7)
censo	Rural	9 (69.2)	8 (66.7)
Duración (años)	0-5 6-10 <u>≥ 11</u>	2 (15.4) 5 (38.5) 6 (46.1)	3 (25) 4 (33.3) 5 (41.7)
Síntomas VIH	Asintomático Síntomas leves Enfermedad avanzada Síntomas severos	9 (69.2) 1 (7.7) 3 (23.1) -	8 (66.7) 1 (8.3) 3 (25) -

Tabla 2.- análisis estadístico descriptivo de las variables psicológicas

		GControl basal Media +DE	GControl post Media +DE	GIntervención basal Media +DE	GIntervención post Media +DE
Calidad de vida	Satisfacción física	3.17 ± 0.92	3.25 ± 0.88	2.83 ± 0.91	3.29 ± 0.92*
	Bienestar psicológico	2.77 ± 0.86	2.83 ± 0.88	2.92 ± 0.85	2.77 ± 0.75
	Satisfacción independencia	3.10 ± 0.87	2.90 ± 0.80	2.96 ± 0.80	3.02 ± 0.73
	Satisfacción relaciones sociales	2.69 ± 0.90	2.69 ± 0.88	2.75 ± 0.89	2.83 ± 0.78
	Satisfacción con el entorno	2.73 ± 0.92	2.80 ± 0.82	2.86 ± 0.82	2.91 ± 0.91
	Satisfacción espiritual	2.69 ± 0.85	2.73 ± 0.83	2.69 ± 0.80	2.60 ± 0.80
Estrés	Burn out	2.87 ± 0.95	3.02 ± 1.00	2.94 ± 1.00	3.11 ± 0.98#
	Depresión	2.49 ± 0.97	2.54 ± 1.03	2.51 ± 1.05	2.53 ± 0.99
	Enfado-ira	2.27 ± 0.87	2.54 ± 1.13	2.46 ± 1.13	2.63 ± 1.08

*p<0.001; # p<0.05

8.3. Evaluación de un proyecto de intervención entre pares en el ámbito hospitalario para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de personas con diagnóstico reciente de infección por VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Evaluation of a peer intervention project in the hospital setting to improve the health-related quality of life of recently diagnosed people with HIV infection.

Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Pérez-Garín D, Baceiredo V, Laguía A, Carrillo JG, García R, García D.

Health Qual Life Outcomes. 2023 Sep 13;21(1):106. doi: 10.1186/s12955-023-02185-z.

PMID: 37704978

Palabras clave: HIV, intervención entre pares, tratamiento antirretroviral, calidad de vida relacionada con la salud, WHOQOL-HIV-BREF

Resumen

Objetivo. Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de un programa de intervención entre pares en el entorno hospitalario para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de personas recientemente diagnosticadas con infección por VIH.

Diseño del estudio. Se trata de un estudio cuasiexperimental de un solo grupo con mediciones previas y posteriores a la intervención. Se realizó también una valoración intermedia.

Este estudio se llevó a cabo en tres hospitales de Sevilla: Virgen Macarena, Virgen del Rocío y Virgen de Valme entre 2018 y 2020. Se incluyó a pacientes atendidos durante el primer año tras el diagnóstico de VIH. Se les ofreció la realización de las intervenciones haciéndolas coincidir con las cuatro visitas programadas habitualmente durante ese primer año tras el diagnóstico. Cada sesión tuvo una duración media de una hora. El programa de intervención de pares constó de cuatro sesiones que se llevaron a cabo en los siguientes momentos: (1) el día del diagnóstico para reducir su impacto, (2) el día de inicio del tratamiento antirretroviral, (3) un mes tras el inicio del TAR, y (4) cuatro meses tras el inicio del TAR. Las visitas tuvieron lugar en una consulta del servicio o la unidad de Infecciosas de cada hospital. Las sesiones tenían un contenido semiestructurado, aunque adaptable a las necesidades detectadas en cada paciente y fueron realizadas por pares que habían recibido formación reglada para ello. El cuestionario diseñado para el estudio incluyendo las PRO fue administrado por los pares después del diagnóstico, el segundo, al cuarto mes del inicio y el tercero al año del inicio de la intervención. Los profesionales

sanitarios recogieron la información clínica de los registros médicos de los participantes. La ONG Adhara desarrolló el programa en estrecha colaboración con los hospitales.

La variable independiente fue la intervención entre pares. Las variables dependientes fueron la CVRS (WHOQOL-HIV-BREF con sus 6 dimensiones: salud física, salud psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, medio ambiente y espiritualidad; así como la percepción de la salud general y la calidad de vida a través de dos ítems) y varios de sus predictores psicológicos (ScreenPLHIV Questionnaire con 63 ítems que cubren 23 facetas protectoras o de riesgo protective or risk facets de la calidad de vida). El cambio en las variables dependientes se analizó mediante medidas repetidas, análisis de varianza y análisis de covarianza.

Resultados/Conclusiones. En la intervención participaron cuarenta y tres personas con VIH (40 hombres, media edad = 39,14 años), con orientación sexual HSH; más del 37 % habían completado estudios universitarios y casi la mitad trabajaba regularmente. Iniciaron 46, pero uno fue un falso positivo por VIH, y dos cambiaron de ciudad de residencia y hospital de seguimiento y no pudieron continuar.

Se encontró una evolución positiva significativa en todos los predictores de CVRS, excepto el afrontamiento evitativo ($p < 0,05$). También se encontró una evolución positiva en todas las dimensiones de la CVRS ($p < 0,05$) (figura 1). Los mayores tamaños del efecto se observaron en una disminución de la insatisfacción con la sexualidad, estigma internalizado, estrés relacionado con el VIH, estado de ánimo depresivo, y representación negativa del VIH. Mostraron tamaños de efecto notables el aumento de las relaciones sociales, el apoyo, el optimismo y el afrontamiento centrado en los problemas. Por último, aunque el tamaño del efecto fue menor, hubo un cambio positivo en valores personales y autonomía personal, y una disminución en la percepción del rechazo y los problemas económicos

Hubo un aumento significativo de células CD4/mm³ linfocitos ($p < 0,0001$) y en el cociente CD4/CD8 ($p < 0,001$). Las puntuaciones diferenciales positivas en la salud psicológica y las dimensiones de relación social influyeron en el aumento de células CD4/linfocitos mm³ ($p = 0,012$, $p = 0,13$). El aumento en la puntuación en el score de la dimensión relaciones sociales y la percepción de salud general influyeron en la recuperación del cociente CD4/CD8 ($p = 0,044$; $p = 0,068$).

La conclusión de este estudio es que la intervención entre pares mejoró la CVRS de las personas recientemente diagnosticadas con VIH y mejoró la salud psicológica y que las relaciones sociales covarían con su recuperación inmunológica. Este estudio representa un importante avance en la evaluación de programas de intervención entre pares para la prevención positiva en el ámbito hospitalario. Debido a limitaciones de recursos y conocimientos, pocas ONG evalúan de forma rigurosa estos programas. A pesar de las limitaciones del diseño, los resultados han demostrado la utilidad de la intervención por su potencial mejora en la CVRS de las personas con VIH/SIDA recientemente

diagnosticadas. El aumento de factores protectores positivos y la reducción de las facetas de riesgo, directo o indirecto, producto de la intervención de pares se asoció a esta mejora.

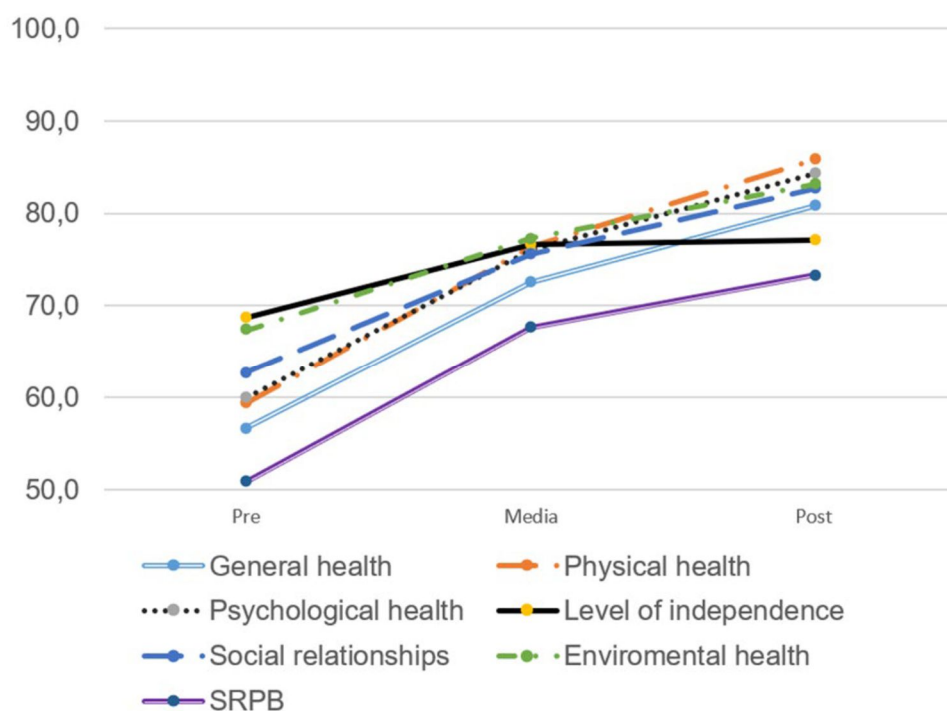
Comentario

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de un programa de intervención entre pares en el ámbito hospitalario para mejorar la CVRS de pacientes con un nuevo diagnóstico de VIH.

El contenido de la intervención abarcó aspectos críticos para la adecuada autogestión del proceso de vivir con VIH; incluyó aspectos médicos, contenidos conductuales y de gestión emocional. Además, se abordaron habilidades clave de autogestión de la salud, como las relaciones con profesionales de la salud o utilización de recursos disponibles necesarios. Este estudio tiene limitaciones claras: no tiene grupo control ya que los tres hospitales que participan en el mismo tienen programa PARES, pero se realizan medidas repetidas antes, durante y tras la intervención, con lo que se minimiza la limitación; la n es pequeña, pero se incluye a todos los pacientes diagnosticados, aunque algunos dejan el estudio por cansancio, y por llevarse a cabo en era covid-19.

Lo que sí queda claro es que nos confirma la percepción que tenemos del programa PARES; en cuanto a que la intervención y educación por pares mejora todos los aspectos relacionados con la calidad de vida y la respuesta al tratamiento, algo especialmente importante en los pacientes con reciente diagnóstico de VIH.

Figura 1.- Evolución en las dimensiones de calidad de vida a lo largo de la intervención



8.4. Prevalencia, correlación e impacto en la calidad de vida del dolor intenso o persistente en mujeres que viven con VIH en Metro Vancouver, Canadá.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Prevalence, correlates, and quality-of-life outcomes of major or persistent pain among women living with HIV in Metro Vancouver, Canada.

Ly S, Shannon K, Braschel M, Zhou H, Krüsi A, Deering K.

Harm Reduct J. 2024 Jan 13;21(1):10. doi: 10.1186/s12954-023-00859-x.

PMID: 38218886

Palabras clave: Mujeres que viven con VIH, Dolor crónico, Consumo de sustancias, Pobreza, Salud mental, Modelo biopsicosocial

Resumen

Objetivo. Aunque sabemos que las mujeres con VIH (WLWH) tienen el doble de probabilidades de presentar dolor crónico severo o infratratado en comparación con los hombres, no conocemos bien las causas y características del dolor en las mismas. Es importante realizar un análisis basado en el género para entender las necesidades de tratamiento del dolor, así como su impacto en salud y bienestar. El objetivo de este estudio fue examinar la prevalencia y los correlatos de dolor mayor o persistente autorreportado, referido en el estudio como “dolor” y la asociación entre dolor y calidad de vida en las WLWH en Metro Vancouver (Canadá) que estaban inscritas en el Programa Longitudinal de evaluación de necesidades de Mujeres en Salud Sexual y VIH/SIDA (SHAWNA).

Diseño del estudio. Los datos de este estudio fueron recogidos a lo largo de 5 años (septiembre 2014-agosto 2019). Procedían de las mujeres inscritas en el Programa Longitudinal de evaluación de necesidades de Mujeres en Salud Sexual y VIH/SIDA (SHAWNA), un estudio de una cohorte longitudinal de base comunitaria, abierto, con reclutamiento continuo.

Los criterios de inclusión fueron: identificarse como mujer cis o trans, tener 14 años de edad o más, tener un diagnóstico de VIH confirmado y vivir y/o acceder a servicios de VIH/SIDA en Metro Vancouver. Los participantes fueron reclutados por autorreferencia; referencias de proveedores de atención de VIH, pares orientadores y grupos de defensa del VIH/SIDA (por ejemplo, la Red Canadiense de Aborígenes sobre el SIDA); y por organizaciones clínicas asociadas como Oak Tree Clinic, el principal centro de referencia para WLWH en Columbia Británica.

Las participantes dieron su consentimiento informado y completaron un cuestionario al inicio del estudio y cada seis meses. Este cuestionario incluía variables relacionadas con factores socioestructurales (por ejemplo, trauma, violencia, estigma, ingresos, seguridad de la vivienda), aspectos relacionados con la salud (por ejemplo, síntomas, tratamientos, acceso a la atención) y sociodemográficos (por ejemplo, edad, raza, identidad sexual). La variable principal del estudio era la presencia de dolor durante los 6 meses previos a la visita.

La valoración de calidad de vida se realizó con el cuestionario Medical Outcomes Study SF-36 survey.

Se realizó un análisis de regresión logística para identificar asociaciones entre el dolor intenso o persistente autoinformado, con correlatos socioestructurales y psicosociales y con resultados en calidad de vida. Los datos se presentan como odds ratios ajustados (aOR) con intervalo de confianza del 95%.

Resultados/Conclusiones. Se incluyeron 335 participantes con una mediana de edad de 45 años (IQR 38–52 años), se realizaron 1632 observaciones durante los 5 años. En la visita basal, el 48,1% (161/335) refirió dolor en los últimos 6 meses, de ellas el 19,1% (64) comentó que el dolor no había sido diagnosticado y el 26,9% (90) que lo había manejado con drogas criminalizadas. De aquellas que comunicaron dolor, el 64,0% (103/161) refirieron una buena autopercepción de la salud, el 38,2% (58) reportó interferencia en la salud con actividades sociales, y el 82,2% (125) reportó interferencia de salud con función general.

El 77,3 % (259) refirió dolor en ≥ 1 visita del estudio, el 46,3% (155) experimentó algún dolor no diagnosticado y el 53,1% (178) manejó el dolor con drogas criminalizadas.

En el análisis multivariante se asociaron con mayores probabilidades de aparición de dolor: edad (aOR 1,04[1,03–1,06] por aumento anual), inseguridad alimentaria y habitacional (aOR 1,54[1,08–2,19]), diagnóstico de depresión (aOR 1,34 [1,03–1,75]), tendencias suicidas (aOR 1,71 [1,21–2,42]) y uso de opioides no diarios y no inyectables (aOR 1,53[1,07–2,17]).

Se asociaron con menores probabilidades de tener dolor el uso diario de opioides no inyectables (aOR 0,46[0,22–0,96]) y el acceso a los servicios de salud (aOR 0,63 [0,44–0,91]).

En el análisis de regresión logística, el dolor se asoció con menores probabilidades de una buena autopercepción de la salud (aOR 0,64[0,48–0,84] y mayores probabilidades de interferencia de la salud con las actividades sociales (aOR 2,21 [1,63–2,99]) y la función general (aOR 3.24[2.54–4.13]).

En conclusión, una alta proporción de WLWH experimentó dolor importante o persistente correlacionado con depresión, tendencias suicidas, uso de opiáceos, inseguridad alimentaria y habitacional, y acceso deficiente a servicios de salud. El dolor era comúnmente no diagnosticado y se asociaba con una peor calidad de vida.

Se identificaron factores estructurales y psicosociales asociados con el dolor en WLWH: consumo de drogas criminalizadas, como analgesia, necesidades básicas no cubiertas como alimentación o acceso a vivienda, lo que plantea la necesidad de intervenciones en muchos casos basadas en reducción de daños e intervenciones para mejorar la equidad y luchar contra la pobreza.

Comentario

Este estudio es muy interesante porque pone de manifiesto el impacto y la importancia de los aspectos psicosociales en la aparición de dolor crónico o intenso persistente. Está claro que la población incluida es muy distinta a la nuestra, pero es bien cierto que más de la mitad se encontraba en situación de pobreza, con inseguridad alimentaria y de vivienda, lo que también se produce en nuestro medio. El problema añadido es que el dolor crónico puede empeorar aún más su situación, puede precipitar la discapacidad y limitar el empleo y empeorar el estado socioeconómico.

La asociación entre dolor y pobreza, uso/abuso de sustancias y depresión y su interrelación plantea la posibilidad de que se trate de una sindemia, que puede también estar relacionada con la sindemia “SAVA” (abuso de sustancias, violencia y VIH) en las mujeres que viven en ciudades en EEUU. Esta situación también está relacionada con la epidemia de uso criminalizado de opiáceos para tratar el dolor.

Una vez detectado el problema, hay que plantear estrategias para afrontarlo: es necesario identificar las barreras de acceso al sistema sanitario y al tratamiento del dolor, para conseguir fármacos eficaces alternativos a las drogas ilícitas y mejorar el estado de salud; en cuanto a la relación entre depresión y dolor, es importante facilitar el acceso a distintas intervenciones incluida la psicoterapia, pero en el área de Vancouver los recursos son limitados, se necesitaría más inversión pública; por último pero no menos importante, es necesario realizar intervenciones estructurales para mejorar el acceso a la vivienda segura y reducir la inseguridad alimentaria.

8.5. Reactividad de la calidad de vida relacionada con la salud al estrés percibido: el papel amortiguador de los recursos psicosociales en un estudio longitudinal de adultos con y sin VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Reactivity of Health-Related Quality of Life to Perceived Stress: The Buffering Role of Psychosocial Resources in a Longitudinal Study of Adults with and Without HIV.

Serrano VB, Pasipanodya EC, Montoya JL, Heaton RK, Jeste DV, Moore DJ.

J Clin Psychol Med Settings. 2024 Mar;31(1):174-185. doi: 10.1007/s10880-023-09962-4. Epub 2023 May 19.

PMID: 37204645

Palabras clave: Resiliencia · Apoyo social · Dominio personal · Salud · SIDA

Resumen

Objetivo. La supervivencia de las personas con VIH (PwH) ha aumentado; sin embargo, su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) todavía es significativamente menor que la de las personas sin VIH. El estrés percibido afecta negativamente la CVRS, mientras que los recursos psicosociales están relacionados con una mejora del nivel de CVRS.

La hipótesis planteada es que, teniendo en cuenta las covariables relevantes: (a) los aumentos en el estrés percibido darían como resultado una disminución CVRS en personas con VIH y PwH, (b) tener mayor dominio personal, resiliencia y apoyo social emocional amortiguaría con el tiempo el efecto negativo de los aumentos en el estrés percibido sobre la CVRS, y (c) tener VIH disminuiría el impacto modulador del dominio personal, la resiliencia y el apoyo social sobre el efecto negativo del estrés percibido sobre la CVRS, mientras que la mayor edad reforzaría el hipotético papel moderador de estos recursos psicosociales.

El objetivo de este estudio es explorar el papel amortiguador de los recursos psicosociales en la relación entre la CVRS y el estrés percibido de forma longitudinal, a lo largo del tiempo

Diseño del estudio. Se trata de un estudio observacional longitudinal de cohortes en el que se incluyen 240 participantes: 142 personas con VIH y 98 personas in VIH, con una edad media de 50.9 años (DE 8,1). Es un modelo multinivel que durante cuatro años de seguimiento examina las relaciones longitudinales entre la CVRS (resultado) y el estrés

percibido (predictor) y el papel moderador de los recursos psicosociales (dominio personal, social apoyo y resiliencia) según el estado serológico del VIH.

Este estudio se realizó en un centro de investigación hospital clínico universitario con asistencia a pacientes con VIH, en el que se reclutaron participantes de otros estudios en marcha y vía flyers y presentaciones en reuniones comunitarias. Los criterios de inclusión fueron: edad basal entre 36 y 65 años, hablar correctamente inglés y poder firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión: problema neurológico o deterioro cognitivo, patología psicótica y detección de tóxicos en orina que no fuera cannabis. Además, los pacientes se reclutaron con una distribución etaria basal similar por décadas (36-45, 46-55...)

El seguimiento duró 5 años, con visitas anuales, y cuestionarios intermedios rellenados vía correo electrónico.

Basalmente se recogieron datos sociodemográficos, se realizó una valoración socioeconómica, neuromédica, y se recogió información psiquiátrica, así como de abuso de sustancias y de los eventos vitales negativos producidos en el último año.

Las variables analizadas longitudinalmente fueron:

- anualmente: la CVRS con el cuestionario SF-36 que era la variable dependiente de interés y el estrés percibido con la versión de 10 ítems de la Perceived Stress Scale (PSS) que era la variable independiente de interés.

- basalmente: variables basales de interés que según la hipótesis son moderadoras o moduladoras que son el dominio personal (Pearlin Mastery Scale), Resiliencia (10 ítem Connor-Davidson Resilience Scale) y Soporte social (7-ítem Emotional Support Scale)

Resultados/Conclusiones. Los dos grupos de participantes incluidos tenían una edad similar. En cuanto a las personas con VIH: 85.9% eran hombres 95.8% en tratamiento antirretroviral y el 83.8% con carga viral plasmática indetectable; la duración media del tiempo con VIH fue de 15 años, el 32% con diagnóstico de SIDA. El grupo PwH tenía mayor nivel educativo.

Al inicio del estudio, las PwH presentaban más estrés percibido (14.8 ± 8.3 vs 10.3 ± 6.4 ; $t(237) = 4.5$, $p < .0001$); menor dominio personal (21.5 ± 4.4 vs 23.4 ± 3.6 ; $t(236) = -3.6$, $p < 0.001$), y menor resiliencia (29.6 ± 7.5 , versus 34.3 ± 11.2 ; $t(238) = -3.9$, $p = 0.0001$). No hubo diferencias significativas entre las puntuaciones de apoyo social entre personas con VIH y personas con VIH al inicio del estudio.

Sólo entre las PwH, el dominio personal ($p = 0.001$), el apoyo social ($p = 0.015$), y la resiliencia ($p = 0.029$) se asociaron con un efecto atenuado del estrés percibido (pendientes menos negativas) para la CVRS física a lo largo del tiempo.

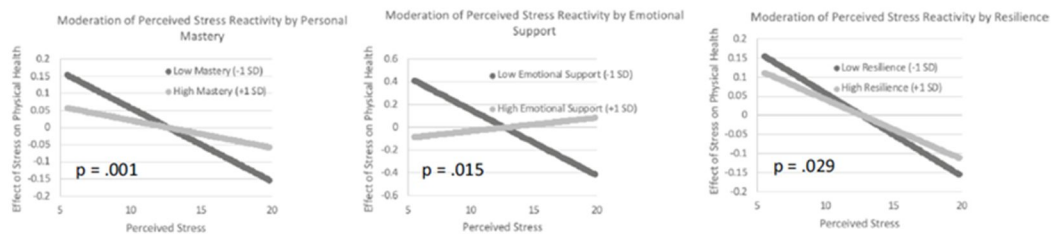


Fig. 1 Personal mastery, resilience, and emotional social support moderate the relationship between perceived stress and physical HRQoL among PwH

La conclusión de este estudio es que reforzar el dominio personal, el apoyo social y la resiliencia puede ser relevante para mejorar el bienestar físico (CVRS física) de las personas con VIH. Por lo tanto, las intervenciones que se centran en reforzar las percepciones globales de dominio personal pueden dotar a las personas de herramientas cognitivas para usar frente al desafío que supone envejecer con VIH de forma saludable. Además, facilitar y fomentar el uso de apoyo social emocional y fomentar interacciones sociales de calidad puede mejorar la CVRS. En conjunto, los distintos recursos psicosociales pueden ser muy útiles para atenuar el efecto negativo del estrés percibido tras el diagnóstico de VIH, que de otro modo podría afectar la CVRS.

Comentario

La CVRS es un constructo multidimensional de bienestar subjetivo que resume las percepciones de un individuo sobre su funcionamiento físico, mental, emocional y social. La CVRS es dinámica y está influida por cambios en el estado de salud, y tiene un valor pronóstico significativo como predictor de resultados de salud negativos, incluido el riesgo de morbilidad, hospitalización y mortalidad futuras. Aunque la supervivencia de las PwH ha aumentado con la llegada de la terapia antirretroviral, y la esperanza de vida se acerca a la de la población general, su CVRS tanto física como mental todavía es menor que la de las personas sin VIH. La CVRS es sensible a la influencia de factores psicosociales, como el estrés percibido. Las PwH suelen haber experimentado más factores estresantes históricos y actuales, incluyendo preocupaciones financieras, estigma y discriminación, física o abuso sexual, síntomas y carga de enfermedad.

Este es el primer estudio longitudinal en el que se examina el papel del dominio personal, la resiliencia y el apoyo social sobre el estrés percibido y la CVRS en personas de mediana edad y mayores con y sin VIH a lo largo de tres décadas de la vida.

Es un estudio con múltiples limitaciones (características de la población incluida que no se puede extrapolar a otras, la subjetividad de las aportaciones de los participantes, y el considerar los recursos psicosociales solo basalmente, sin pensar que pueden evolucionar), que tiene la fuerza del número de participantes incluidos, la calidad de las

determinaciones y la duración del seguimiento, pese a lo cual no llega a confirmar todas las hipótesis planteadas inicialmente. Este estudio puede servir de base para otros en los que se valoren perfiles de pacientes distintos y más amplios, en los que se tengan en cuenta otras variables y que nos permita seguir profundizando en los aspectos que pueden impactar en la CVRS de los pacientes con VIH

8.6. El efecto de la realización de pruebas diagnósticas y el tratamiento universales del VIH en la calidad de vida relacionada con la salud: un análisis de los datos del ensayo aleatorizado por grupos HPTN 071 (PopART).

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: The effect of universal testing and treatment for HIV on health-related quality of life - An analysis of data from the HPTN 071 (PopART) cluster randomised trial.

Davis K, Pickles M, Gregson S, Hargreaves JR, Ayles H, Bock P, Pliakas T, Thomas R, Ohrnberger J, Bwalya J, Bell-Mandla N, Shanaube K, Probert W, Hoddinott G, Bond V, Hayes R, Fidler S, Hauck K; HPTN 071 (PopART) Study Team.

SSM Popul Health. 2023 Jul 22;23:101473. doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101473. eCollection 2023 Sep.

PMID: 37575363 .

Palabras clave: VIH, Pruebas diagnósticas y tratamiento universales, Calidad de vida relacionada con la salud, Zambia, Sudáfrica, Ensayo aleatorizado controlado por grupos.

Resumen

Objetivo. El tratamiento del VIH tiene claros beneficios en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Sin embargo, se sabe poco sobre cómo impacta en la CVRS la realización de pruebas diagnósticas y tratamiento universales (UTT).

Este estudio tuvo como objetivo examinar el efecto de una intervención de prevención combinada, incluida la UTT, sobre la CVRS entre las personas que viven con el VIH (PLHIV).

Diseño del estudio. Los datos proceden del ensayo clínico HPTN 071 (PopART), un ensayo controlado aleatorizado por grupos de tres brazos realizado en 21 comunidades de Zambia y Sudáfrica (2013-2018). El brazo A (n= 7 comunidades) recibió la intervención UTT completa de diagnóstico de VIH puerta a puerta y acceso a la terapia antirretroviral (TAR), ayuda para el linkeage to care y adherencia al tratamiento, independientemente del recuento de CD4 , el brazo B (n=7 comunidades) recibió la misma intervención, incluido el diagnóstico puerta a puerta, pero siguió las pautas de tratamiento nacionales (TAR universal desde 2016) y el brazo C (n= 7 comunidades) recibió la intervención estándar de cuidados, con la realización de pruebas diagnósticas y acceso al tratamiento según las guías nacionales. Durante 2016 el criterio de inicio de TAR cambió de depender de la cifra de CD4 a ser universal.

El efecto de la intervención se midió en una cohorte de adultos de 18 a 44 años seleccionados aleatoriamente. Fueron valorados en el momento basal, a los 12, 24 y 36 meses. Se realizó un reclutamiento adicional a los 12 y 24 meses donde no se habían incluido inicialmente a todos los pacientes.

Las puntuaciones de la CVRS y la prevalencia de problemas en las cinco dimensiones de la CVRS (movilidad, autocuidado, realización de actividades diarias, dolor/malestar, ansiedad/depresión) se evaluaron en todos los participantes utilizando el cuestionario EuroQol-5-dimensions-5-levels (EQ -5D-5L). Se comparó la CVRS entre las personas con VIH tras confirmar el diagnóstico de laboratorio entre los brazos, utilizando análisis ajustado a nivel de grupos en dos etapas.

En el diseño del estudio y su realización participaron miembros de la comunidad

Resultados/Conclusiones. Al inicio del estudio, se incluyeron 7.856 personas con VIH proporcionaron datos de CVRS. El número de abandonos fue similar en los tres brazos.

En la cohorte el 84.4% eran mujeres, tenían una mediana de edad de 31 años. EL 48.8% de los participantes comunicaron que tenían el VIH y de estos el 68,4% habían utilizado TAR. Las características sociodemográficas y clínicas eran similares en los 3 brazos del ensayo. Sí que hubo diferencias entre los brazos en cuanto a riqueza, el lenguaje utilizado para el cuestionario y la cascada de atención del VIH.

Al inicio, las puntuaciones de CVRS también diferían ligeramente entre los brazos del ensayo (Brazo A: 0,886, Brazo B: 0,884, Brazo C: 0,881). Entre las dimensiones de la CVRS, los problemas que se detectaron con mayor frecuencia con dolor/malestar (10,8%) y ansiedad/depresión (8,3%). La prevalencia de los problemas fue mayor en el grupo C que en los brazos A y B para la mayoría de las dimensiones de la CVRS, aunque se comunicó más ansiedad/depresión en el brazo A que en los brazos B y C.

A los 36 meses, la puntuación media de CVRS fue de 0,892 (intervalo de confianza del 95%: 0,887–0,898) en el grupo A, 0,886 (0,877–0,894) en el grupo B y 0,888 (0,884–0,892) en el grupo C. En el análisis ajustado, no hubo evidencia de una diferencia en las puntuaciones de CVRS entre los brazos (A frente a C, diferencia de medias ajustada: 0,003, -0,001-0,006; B frente a C: -0,004, -0,014-0,005; A+ B y C: 0.001, -0.003-0.004). No hubo tampoco diferencias en los scores de CVRS en los análisis de subgrupos por sexo.

Al final del estudio, las personas con VIH informaron más problemas en las dimensiones de dolor/malestar (prevalencia: 7,5%) y ansiedad/depresión (4,8%) que en las dimensiones de movilidad (2,1%), actividades diarias (2,8%) o autocuidado (1,3%).

La prevalencia de problemas de dolor/malestar fue menor en el brazo A que en el brazo C (razón de prevalencia ajustada: 0,37, 0,14–0,97). No hubo evidencia de diferencias para otras dimensiones de la CVRS. Este efecto también se objetivó en el análisis de subgrupos por género. (mujeres: 0.38, 0.15–0.97; hombres: 0.41, 0.20–0.83).

Conclusiones. En el análisis primario de HPTN 071 (PopART), se encontró que UTT había reducido la incidencia de infección por VIH a nivel poblacional. Sin embargo, en este análisis secundario, no se encontró evidencia de una asociación entre UTT y mejoría en CVRS. Hubo cierta evidencia de una disminución transitoria en la CVRS entre los hombres tras la introducción de un mejor acceso al TAR, lo que subraya la necesidad de comprender cómo la UTT afecta la CVRS en periodos de tiempo más cortos. La intervención no cambió la CVRS general, lo que sugiere la necesidad de otras acciones para conseguirlo. Sin embargo, las personas con VIH tuvieron menos problemas de dolor o malestar con la intervención completa (UTT); este beneficio de UTT debe maximizarse durante la implementación de la estrategia.

Comentario

Este es un ensayo clínico realizado en Zambia y Sudáfrica, de diseño muy complejo, en el que lo que se trata es de valorar la estrategia mejor para reducir el diagnóstico tardío y así la incidencia de VIH. Es un estudio interesante en cuyo diseño y puesta en marcha interviene la comunidad; de hecho, ellos son los que realizan las serologías. En esta publicación se comunican los datos de impacto de la estrategia en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados, porque se pensaba que, en un medio como este en el que el estigma de la infección por VIH es muy grande, esta forma de diagnóstico puede empeorar la calidad de vida, pero esto no se confirma. Tampoco se ve una mejoría significativa de la CVRS. Lo que sí se ve, es una mejoría en un síntoma que es muy frecuente en las personas con VIH a las que se aplica la estrategia UTT, lo que puede ser muy beneficioso.

8.7. Factores asociados con una peor calidad de vida en personas que viven con el VIH en el suroeste de Francia en 2018-2020 (cohorte ANRS CO3 AQUIVIH-NA: estudio QuAliv).

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Factors associated with poorer quality of life in people living with HIV in southwestern France in 2018-2020 (ANRS CO3 AQUIVIH-NA cohort: QuAliv study).

Barger D, Hessamfar M, Neau D, Farbos S, Leleux O, Cazanave C, Rouanes N, Duffau P, Lazaro E, Rispal P, Dabis F, Wittkop L, Bonnet F.

Sci Rep. 2023 Oct 2;13(1):16535. doi: 10.1038/s41598-023-43434-x.

PMID: 37783722 .

Palabras clave: VIH, calidad de vida, estudio de cohortes, Francia.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio era evaluar la calidad de vida (CV) general y la calidad de vida física, psicológica, social y ambiental de las personas con VIH (PWH) en Nouvelle Aquitaine, Francia e investigar si las características demográficas/epidemiológicas, relacionadas con la enfermedad, socioeconómicas y/o de comportamiento de las PWH se asociaban con una peor CV.

Diseño del estudio. La cohorte ANRS CO3 AQUIVIH-NA es una cohorte hospitalaria prospectiva abierta de PwH mayores de 18 años de 15 hospitales de Nouvelle Aquitaine, Francia.

El estudio QuAliv es un estudio transversal multicéntrico realizado dentro de la cohorte para evaluar la CV y otros PRO. El estudio se realizó entre el 23 /07/2018 y el 31/12/2019. Se evaluó la CV con el cuestionario WHOQOLBREF, que los pacientes podían rellenar en la web en papel y lápiz de forma independiente después de la consulta. Este cuestionario consta de 26 ítems que cubren cuatro dominios: CV física, psicológica, social y ambiental y dos elementos generales que miden la CV general y la satisfacción general con la salud (GHS).

Se recogieron datos sociodemográficos, relacionados con la enfermedad y con el estigma entre otros.

Se incluyeron 965 pacientes que habían completado el ítem 1 de valoración de CV antes del 31 de marzo de 2020 coincidiendo con las restricciones por la pandemia COVID.

Se compararon los datos sociodemográficos y epidemiológicos con los de pacientes de la misma cohorte que no participaban en este estudio y se controlaban en el mismo hospital.

Se calculó la mediana (Q1, Q3) de las puntuaciones de los dominios de calidad de vida y se evaluaron los factores asociados con peores resultados de mediana de calidad de vida mediante regresión por cuartiles bivalente y multivalente.

Resultados/Conclusiones. Antes del 31 de diciembre de 2019 se contactó con 2514 PwH, de las cuales cumplían criterios y querían participar en el estudio 2218 (88,2%); 1061 (47,8% [1061/2218]) se registraron y completaron la evaluación en la web (n = 727) o en papel (n = 334). Finalmente se analizaron los datos de 965 participantes para quienes se calcularon puntuaciones de dominio para 951 (físico), 918 (psicológico), 924 (social) y 944 (ambiental). La muestra estuvo compuesta por 726 (75,2%) hombres y 239 (24,8%) mujeres, diagnosticados durante una mediana de 19,7 años (Q1, Q3: 11,9, 28,0). EL 55% tenían al menos una comorbilidad, el 19% historia de coinfección por VHC y 1/3 refería haber experimentado estigma moderado o severo. El 98,4% estaban en terapia antirretroviral, el 94,7% tenían supresión viral, el 63,5% informó una CV buena/muy buena. La muestra era comparable con el resto de los pacientes de la cohorte.

Entre los 965 participantes, 13 (1,4%) calificaron su CV como muy mala, 51 (5,3%) como mala y 288 (29,8%) como ni buena ni mala, 477 (49,4%) como buena y 136 (14,1%) como muy buena. Veintiocho participantes (2,9%) estaban muy insatisfechos con su salud, 126 (13,1%) insatisfechos, 202 (20,9%) ni satisfechos ni insatisfechos, 495 (51,3%) satisfechos y 114 (11,8%) muy satisfechos.

En general, las mujeres y los hombres que se inyectaban drogas tenían CV física, psicológica, social y ambiental significativamente peores. Mientras que los HSH, heterosexuales/otros hombres y mujeres tenían una mediana de calidad de vida física y ambiental similar; los HSH y las mujeres hetero/otras tenían CV psicológica significativamente peor en comparación con los hombres heterosexuales/otros.

Las medianas de puntuación (0-100) fueron más altas en CV relacionada con aspectos físicos (69; Q1, Q3: 56, 81) y ambientales (69; 56, 75), y la más baja para la calidad de vida en aspectos sociales (56; 44, 69) y psicológicos (56; 44, 69).

En el modelo multivalente, tener más de tres comorbilidades, percibir estigma moderado o severo por el VIH, ganar < 1.500 €/mes y fumar se asociaron de forma independiente con una mediana de puntuaciones de CV física más baja.

En general, las PWH con ≥ 3 comorbilidades, estigma relacionado con VIH o ingresos < 1.500 €/mes tenían peores medianas ajustadas de scores de CV relacionados con aspectos físicos, psicológicos y sociales que los grupos de referencia.

Aunque la mitad de las PLWH reportan una buena/muy buena CV, no se ha logrado el objetivo de 90% en CVRS establecido por la OMS. La multimorbilidad, el estigma y los determinantes sociales de la salud se asociaron de manera consistente e independiente con peor CV.

La conclusión del estudio es hay abordar factores estructurales además de los relacionados indirectamente con el VIH para lograr buena calidad de vida en todas las PwH.

Comentario

Este es un estudio realizado en Francia, país con características similares al nuestro en cuanto a acceso temprano a fármacos antirretrovirales. Desde 2013 está indicada la administración de tratamiento a todos los PwH. Todo esto ha sido posible gracias a los avances conseguidos en el tratamiento antirretroviral, que han hecho que uno de los objetivos sea tener buena CVRS, el cuarto 90 de las recomendaciones de la OMS/ONUSIDA. CVRS definida como “la percepción del paciente sobre el efecto de la enfermedad y el tratamiento en aspectos físicos, psicológicos y sociales de la vida”.

Lo que sabíamos desde hace tiempo, es que las PwH tienen una peor CV que población general, lo que está relacionado con la misma enfermedad, y con otros múltiples aspectos sociodemográficos, psicológicos, clínicos y de comportamiento. El problema es que existen múltiples factores de confusión que hacen complicado en algunas ocasiones su análisis.

En la Nouvelle Aquitaine se alcanzaron los objetivos 90-90-90 a finales de la década de 2010, pero solo un 63% de las PwH referían buena o muy buena CV, por lo que aún se está lejos de ese ambicioso cuarto 90.

Ese estudio plantea la importancia de los determinantes sociales de la salud para poder entender los factores asociados con una peor CV multidimensional y subraya la necesidad de abordar factores estructurales, como las condiciones socioeconómicas de las PwH, además de aquellos relacionados indirectamente con el VIH, como la multimorbilidad y el estigma, para mejorar la CV de las PwH de forma más amplia.

8.8. Condiciones sindémicas y calidad de vida en la cohorte PISCIS de personas que viven con VIH en Cataluña y Baleares: un estudio transversal.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Syndemic conditions and quality of life in the PISCIS Cohort of people living with HIV in Catalonia and the Balearic Islands: a cross sectional study.

Mesías-Gazmuri J, Folch C, Palacio-Vieira J, Bruguera A, Egea-Cortés L, Forero CG, Hernández J, Miró JM, Navarro J, Riera M, Peraire J, Alonso-García L, Díaz Y, Casabona J, Reyes-Urueña J.

Health Qual Life Outcomes. 2023 May 10;21(1):42. doi: 10.1186/s12955-023-02120-2.

PMID: 37165368.

Palabras clave: Personas que viven con VIH, calidad de vida relacionada con la salud, VIH, Sindemia.

Resumen

Objetivo. Las personas que viven con VIH (PwH) se enfrentan con factores estructurales y psicosociales que afectan la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de condiciones sindémicas en las PwH y describir las vías de interacción de dichas condiciones sobre la CVRS, es decir, evaluar cómo las condiciones sindémicas afectan la CVRS en PwH.

Diseño del estudio. Vive + es un estudio transversal realizado desde octubre de 2019 hasta marzo de 2020 dentro de la cohorte PISCIS.

Incluyó a PwH ≥ 18 años, que firmaron el consentimiento informado y acudían a uno de los centros de la cohorte PISCIS. Los criterios de exclusión fueron no hablar español, ser incapaz de completar solo el cuestionario por un problema de discapacidad mental o no firmar el consentimiento.

El tamaño muestral se calculó teniendo en cuenta el número de pacientes de la cohorte PISCIS en 2017 ($n=14190$) para un error máximo del 5% y un nivel de significación del 95%, teniendo en cuenta una prevalencia esperada de ansiedad y depresión del 30%. El tamaño muestral calculado inicialmente fue de 1150 PwH, y los pacientes se asignaron de forma proporcional al número en seguimiento en cada hospital. Se intentó incluir más mujeres y personas con más de 60 años.

Los pacientes se incluían durante una visita regular y se les proporcionaba un dispositivo electrónico (Tablet) para realizar el cuestionario autorreportado que duraba unos 40 minutos.

Se realizó una encuesta transversal con distintas PROs a 861 PwH, para determinar si las condiciones sindémicas (ingresos mensuales; satisfacción sexual; síntomas depresivos; satisfacción del rol social; aislamiento social; función cognitiva; dependencia de la nicotina; percepción del estigma) tienen un efecto sobre la CVRS.

Se utilizó un modelo de regresión lineal y medidas de interacción aditiva (IA) para determinar los efectos de las condiciones sindémicas en la CVRS, controlando por otros factores de riesgo.

Resultados/Conclusiones. Se incluyó a 861 PwH que habían completado toda la encuesta, 81% hombres, 15.8% mujeres y 3.3% trans. La mediana de edad fue 49 años (39-56) y el 66.7% españoles; el 76.7% tenían estudios superiores a primaria y el 80.7% un trabajo pagado; la vía de transmisión: el 59.4% era HSH, el 19.7 %de UDIs y 11.3% MSH. El 77% tenían CD4>351 cel/mcl, un 2.2%<200 cel/mcl; una mediana de 14 (IQR:6-24) años con VIH y el 77.2 carga viral indetectable en el momento de rellenar la encuesta.

En cuanto a los dominios de CVRS, la mediana para salud mental (MH) era de 56.3 (48.9-66) y la de salud física (PH) de 47 (42.8-53.6).

Globalmente, los aspectos que se observaron con mayor frecuencia fueron percepción del estigma (56,9%), peor función cognitiva (50,6%) y percepción de aislamiento social (51,6%).

La presencia de síntomas depresivos fue el factor de riesgo más asociado con peor Salud Física (PH) (B 3,93, 2,71–5,15) y Salud Mental (MH) (B 5,08, 3,81–6,34) en el modelo de regresión lineal. Más específicamente, se observó una interacción entre deterioro de la función cognitiva y una satisfacción deficiente con las relaciones sociales con una peor PH y MH (AI 2,08, 0,14–4,02; AI 2,69, 0,15–5,22, respectivamente); y bajos ingresos y percepción de estigma (AI 2,98, 0,26–5,71), bajos ingresos y percepción de aislamiento social (AI 2,79, 0,27–5,32) y bajos ingresos y escasa satisfacción con el rol social (AI 3,45, 0,99–5,91) en MH.

Conclusión Estos hallazgos proporcionan evidencia de que los factores sindémicos impactan la CVRS. Los programas de prevención del VIH deben detectar y abordar problemas de salud concurrentes para mejorar los cuidados centrados en el paciente y conseguir los objetivos en salud.

Comentario

Este estudio destaca el impacto de los factores sindémicos sobre la CVRS de los PwH. La CVRS puede verse afectada negativamente por una variedad de determinantes, como los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral, el tratamiento crónico, el proceso de envejecimiento, la inflamación crónica y la progresión de la enfermedad, entre otros, que afectan a varios dominios: bienestar físico, mental, emocional y social.

Sabemos que aspectos como tener síntomas de VIH, mala salud mental, estigma, aislamiento, bajo rol social son otros aspectos que también pueden afectar negativamente a la CVRS; y que el miedo a la discriminación, el estigma social y bajo apoyo social pueden favorecer la aparición de conflictos mentales, aislamiento, depresión y consumo de sustancias. Además, el factor sindémico más importante es la depresión, que está relacionada con una serie de circunstancias frecuentes en PwH como vivir con una enfermedad crónica, tener bajos ingresos o vivir en la pobreza, el estigma y la discriminación, los sentimientos de soledad o el miedo a la revelación del diagnóstico.

El enfoque utilizado en este estudio sólo examinó el impacto de dos factores sindémicos a la vez, pero los resultados plantean la posibilidad de que existan distintos factores que se superpongan y que su detección nos permita detectar aquellas PwH que tienen una mayor vulnerabilidad.

Este estudio tiene limitaciones: se ha realizado en dos comunidades autónomas, los datos son autorreferidos, se trata de pacientes controlados en consultas externas por lo que no se puede extrapolar a todos los perfiles de PwH y fundamentalmente que no se recogieron basalmente las comorbilidades y que se trata de un estudio transversal, por lo que no se puede establecer la dirección de las asociaciones entre factores sindémicos y la CVRS y no es posible descartar la causalidad inversa, lo que puede ser la base para poner en marcha otros estudios.

La conclusión del estudio es muy clara: es fundamental el abordaje simultáneo de los distintos factores sindémicos para mejorar los resultados en CVRS en nuestros pacientes. El integrar en la práctica clínica la evaluación de la CVRS puede mejorar de forma clara la salud pública, ya que a nivel individual pueden predecirse comportamientos que afecta negativamente a la salud y a nivel poblacional puede ayudar a identificar las debilidades del sistema de salud. Una perspectiva basada en la sindemia ofrece un enfoque holístico para abordar las enfermedades, teniendo en consideración factores psicosociales u otras condiciones adversas de salud, como un conjunto de condiciones que amenazan la CVRS.

8.9. Predictores de mala calidad de vida relacionada con la salud entre personas que viven con VIH de ≥ 60 años en la cohorte PISCIS: Hallazgos del proyecto Vive+.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Predictors of poor health-related quality of life among people living with HIV aged ≥ 60 years in the PISCIS cohort: Findings from the Vive+ project.

Bruguera A, Egea-Cortés L, Mesías-Gazmuri J, Palacio-Vieira J, Forero CG, Miranda C, Saumoy M, Fernández E, Navarro G, Orti A, Miró JM, Casabona J, Reyes-Urueña J; PISCIS Study Group.

HIV Med. 2023 Dec 13. doi: 10.1111/hiv.13590. Online ahead of print.

PMID: 38092529

Palabras clave: envejecimiento, SIDA, función cognitiva, síntomas depresivos, calidad de vida relacionada con la salud, VIH

Resumen

Objetivo. La esperanza de vida de las personas con VIH (PwH) ha aumentado gracias a los avances del tratamiento antirretroviral. Esto ha hecho que la proporción de PwH mayores de 60 años sea cada vez mayor y que conocer la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de esta población sea relevante. De hecho, en la cohorte PISCIS se estimaba en un 11% en el momento del estudio.

El objetivo del estudio fue identificar los determinantes de la mala CVRS en PwH mayores de 60 años y compararlos con los de sus homólogos más jóvenes.

Diseño del estudio. Se utilizaron los datos del estudio 'Vive+', una encuesta transversal realizada entre octubre de 2019 y marzo de 2020, anidados dentro del PISCIS que es una Cohorte de personas que viven con VIH en Cataluña y Baleares. Su descripción y los criterios de inclusión y exclusión están resumidos en el artículo anterior de este capítulo.

Para valorar la CVRS se utilizó la encuesta breve de 12 ítems (SF-12), dividida en un resumen de componente físico (PCS) y un resumen del componente mental (MCS), para evaluar CVRS.

Se utilizaron modelos de regresión multivariante para identificar los predictores de peor CVRS.

Resultados/Conclusiones. De las 1.060 PwH (78,6% hombres) que participaron en el estudio, 209 (19,7%) tenían ≥ 60 años.

Al comparar los dos grupos de edad (≥ 60 vs. < 60 años), los pacientes de mayor edad tenían más probabilidades de haber nacido en España (83,7% vs. 62,4%, $p < 0,001$) y haber adquirido la infección por haber consumido drogas (23,4% vs. 16,7%, $p < 0,001$) o ser mujeres heterosexuales (18,7% vs. 7,5%, $p < 0,001$).

Las PwH mayores tenían más probabilidades de vivir solas (41,6% frente a 29,4%, $p < 0,001$), mientras que era menos probable que hubieran terminado la educación superior (36,4% vs. 55,0%, $p < 0,001$), y que hubieran participado en el consumo sexualizado de drogas durante el año anterior (9,1% vs. 26,8%, $p < 0,001$). También presentaban con mayor frecuencia recuentos de células CD4 ≤ 350 células/mm³ (30,1% frente a 22,6%, $p < 0,001$).

Al comparar a las PwH con VIH (≥ 60 años) y sus homólogos más jóvenes, las personas mayores presentaron un peor PCS (mediana 51,3 [rango intercuartil {IQR} 46,0–58,1] vs. 46,43 [IQR 42,5–52,7], $p < 0,001$) pero un MCS similar (mediana 56,0 [RIC 49,34–64,7] vs. 57,0 [RIC 48,9–66,3], $p = 0,476$). Estos pacientes también estaban viviendo más años con VIH (media $22,5 \pm DE 9,7$ vs. $14,3 \pm DE 10,1$).

En PwH ≥ 60 años, el análisis multivariante mostró que una peor función cognitiva se correlacionaba con un PCS más bajo (β factor de correlación [β] 0,18, $p = 0,014$) y que una mayor prevalencia de síntomas depresivos y menor satisfacción con rol social se correlacionaba con un peor SQM (β 0,61 y β 0,97, respectivamente, $p < 0,001$).

Para el grupo más joven, los factores correlacionados con un PCS bajo en el análisis multivariante eran ser mujer (β 1,37, $p = 0,022$) o trans (β 5,38, $p < 0,001$), educación secundaria incompleta (β 1,17, $p = 0,048$), estar de baja laboral (β 3,25, $p < 0,001$), no tener ingresos mensuales (β 2,99, $p = 0,001$), bajo uso de drogas (cluster 1) versus alto uso de drogas (cluster 1) (β 3, $p < 0,001$), más de cuatro comorbilidades (β 2,49, $p < 0,001$), mayor prevalencia de síntomas depresivos (β 0,20, $p < 0,001$), una menor satisfacción con el rol social (β 0,42, $p < 0,001$) y una función cognitiva deficiente (β 0,08, $p = 0,01$). Los factores correlacionados con peor SQM fueron haber nacido en el extranjero (β 1,48, $p = 0,005$), la insatisfacción sexual (β 1,47, $p = 0,038$), haber revelado el estatus de VIH a menos de la mitad de sus amigos cercanos y parientes (β 1,31, $p = 0,047$), alto uso de drogas (cluster 3) (β 1,99, $p = 0,018$), consumo de drogas intravenosas (β 1,48, $p = 0,005$), mayor prevalencia de síntomas depresivos (β 0,77, $p < 0,001$), una menor satisfacción con el rol social (β 0,41, $p < 0,001$), función cognitiva deficiente (β 0,16, $p < 0,001$) y mayor aislamiento social (β 0,08, $p = 0,041$).

Conclusión. Síntomas depresivos, mala función cognitiva y menor satisfacción con roles sociales predicen una peor CVRS en las personas mayores que viven con el VIH. Estos factores deben considerarse al diseñar intervenciones específicas.

Comentario

Con una proporción cada vez mayor de PwH $\geq$ de 60 años, el estudio de la CVRS es cada vez más importante, especialmente porque la edad avanzada se ha asociado con peor CVRS. Los efectos sinérgicos del envejecimiento y el VIH provocan senescencia prematura y deterioro inmunológico, lo que podría acelerar el proceso de envejecimiento. El conocer mejor la CVRS de las PwH es vital ya que la mejora de CV se asocia con mejores resultados en salud, especialmente en esta población.

Este es el primer estudio que ha analizado los determinantes de la CVRS por separado entre PwH ≥ 60 años y < 60 años. Este estudio reveló que las PwH mayores tienen un componente físico más bajo de CVRS que sus homólogos más jóvenes, mientras que su componente mental era similar. Sin embargo, los predictores de mala CVRS son distintos: los factores clínicos y socioeconómicos se asociaron con una mala CVRS entre las PwH más jóvenes, mientras que los síntomas depresivos, la mala capacidad cognitiva función y menor satisfacción con los roles sociales en las PwH mayores.

La creciente proporción de PwH mayores necesita recibir una atención adecuada y eficaz. Los hallazgos de este estudio proporcionan información valiosa sobre los factores que pueden impactar en su CVRS, lo que puede ayudar en el desarrollo de intervenciones específicas para mejorarla. Este estudio demuestra que la edad influye en los factores que se asocian con la CVRS, por eso es importante tenerlos en cuenta para conseguir los mejores resultados en salud.

8.10. Calidad de vida entre personas que viven con VIH de 50 años o más en Australia: identificación de oportunidades para apoyar un envejecimiento mejor.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Quality of life among people living with HIV aged 50 years and over in Australia: Identifying opportunities to support better ageing.

Dawe J, Cassano D, Keane R, Ruth S, Wilkinson AL, Elsum I, Gunn J, Brown G, West M, Hoy J, Power J, Stoové M.

HIV Med. 2023 Dec;24(12):1253-1267. doi: 10.1111/hiv.13592. Epub 2023 Nov 22.

PMID: 37990812

Palabras clave: envejecimiento, Australia, VIH, QOL, calidad de vida, apoyo social

Resumen

Objetivo. El aumento de la esperanza de vida se ha acompañado un aumento de la edad de las personas con VIH (PwH) en la mayoría de los países. La investigación sobre el envejecimiento de las PwH se ha centrado sobre todo en aspectos físicos y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) más que en calidad de vida multidimensional.

El objetivo del estudio es medir la calidad de vida de las PwH mayores de 50 años en Australia e identificar las oportunidades para guiar el desarrollo y la implementación de intervenciones apropiadas.

El objetivo principal fue estimar la asociación entre CV y cuatro exposiciones que fueron consideradas susceptibles de cambio a través de intervenciones sociales y de soporte de otro tipo: experiencia de inseguridad alimentaria en los 12 meses previos, estigma relacionado con el VIH, sentirse aislado de la comunidad VIH y dificultades para acceder servicios de salud relacionados y no con el VIH.

El objetivo secundario fue evaluar la asociación entre factores sociodemográficos y características de salud y scores PozQol.

Diseño del estudio.

Los datos recogidos proceden de una encuesta transversal nacional sobre salud y bienestar realizada a los PwH australianos, HIV Futures, que evalúa las experiencias de las PwH, en la que los ≥ 50 años completaron preguntas adicionales relevantes relacionadas con el envejecimiento. Se realizó entre diciembre de 2018 y mayo de 2019.

Se midió la calidad de vida utilizando PozQol, un instrumento multidimensional validado que evalúa la CV de PwH (rango 1-5).

Se realizaron análisis bivariados exploratorios destinados a identificar los factores sociodemográficos asociados con calidad de vida. Se realizó una regresión lineal ajustada con el objetivo de evaluar los cambios en la puntuación PozQol asociados con experiencias recientes (últimos 12 meses) de cuatro exposiciones: inseguridad alimentaria, estigma relacionado con el VIH, aislamiento de la comunidad VIH y dificultades para acceder a los servicios de salud no relacionados con el VIH.

Resultados/Conclusiones. Entre 319 PwH mayores de 50 años incluidos en el análisis, la mediana de edad fue 59 años (rango intercuartil [RIC] 54-65) y la mayoría eran hombres (90%) e identificados como gay o bisexual (92%), más de la mitad (56%) vivía en un lugar del centro de la ciudad, y aproximadamente dos tercios (64%) no estaban en una relación. Aproximadamente un tercio (37%) tenía título de pregrado o posgrado como mayor nivel educativo, más de la mitad (58%) estaba actualmente empleado, y el 41% declaró un ingreso personal de menos de \$ 30 000 AUD (un indicador de inseguridad económica comparable a la línea de pobreza de Australia). El sesenta por ciento de los participantes se diagnosticaron de VIH antes de la amplia disponibilidad de TARGA en Australia.

La puntuación media de PozQol fue 3,30 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,20–3,39), lo que corresponde a una CV moderada. Menos de la mitad (42%) presentaba CV alta y muy alta, y aproximadamente un tercio (32%) CV baja.

En el análisis bivalente, las puntuaciones de PozQol fueron significativamente más altas entre los participantes más mayores ($p = 0,006$), con mayor nivel educativo ($p = 0,009$), que tenían una relación ($p = 0,005$), estaban empleados ($p = 0,005$) y tenían mayores ingresos ($p = 0,001$).

En los modelos de regresión ajustados, las puntuaciones PozQol fueron más bajas entre los participantes que habían tenido experiencias recientes de inseguridad alimentaria (β 0,49; IC del 95%: 0,74 a 0,24), estigma (β 0,53; IC del 95%: 0,73 a 0,33), aislamiento de la comunidad VIH (β 0,49; IC del 95%: 0,70 a 0,29) y dificultades acceder a servicios de salud no relacionados con el VIH (β 0,50; IC del 95%: 0,71 a 0,30).

Conclusiones: En general, las PwH mayores en este estudio tuvieron una moderada calidad de vida. Los hallazgos observados sugieren que los servicios de VIH deberían integrar programas para apoyar la seguridad económica y fomentar las conexiones dentro de la comunidad VIH y en todos los servicios de salud.

Comentario

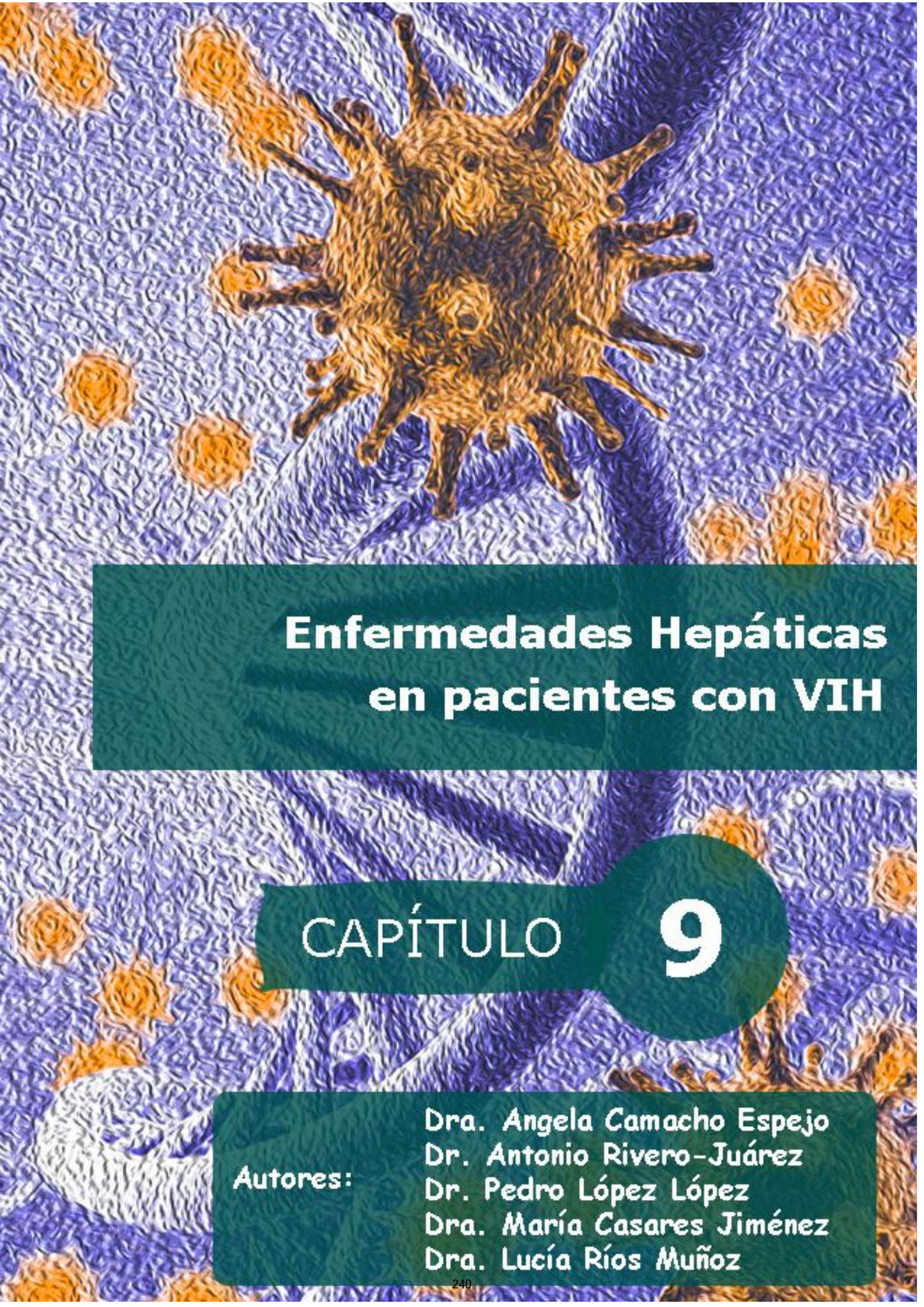
En Australia aproximadamente la mitad de las PwH tienen ≥ 50 años, cifra que se prevé que aumente en los próximos años. Sin embargo, para algunas, el aumento de la esperanza de vida no necesariamente se corresponde con mejoras en la CV ya que la CV

se ve afectada por múltiples retos sociales y de salud interseccionales. Estos incluyen un mayor riesgo de problemas de salud física, desafíos para manejar una enfermedad crónica, edadismo y experiencias de estigma y discriminación. Además, para las PwH mayores que hacen la transición al sistema de atención general de cuidado para mayores, las dificultades para acceder a la atención especializada en VIH y miedos y experiencias de estigma y discriminación pueden reducir la CVRS. Aunque estas experiencias representan desafíos reales y continuos para muchas PwH mayores, la evidencia indica que las intervenciones psicosociales adecuadas pueden marcar la diferencia.

El incluir en la atención sanitaria la medida de la calidad de vida de las PwH mayores y conocer y comprender los factores asociados con la misma, es fundamental para planificar servicios y elaborar programas eficaces desde el punto de vista sanitario y social.

Los hallazgos del estudio indican que la CVRS de las PwH ≥ 50 años en Australia se ve afectado por múltiples problemas psicosociales como la inseguridad alimentaria, el estigma, aislamiento de la comunidad VIH y dificultades para acceder a servicios sanitarios especializados. Estos factores pueden abordarse cuando el enfoque es holístico y centrado en la persona y los programas de salud se integran con los de atención al VIH. Intervenciones que buscan fomentar la conexión social pueden ser particularmente eficaces cuando se adaptan a las necesidades según la edad, y el acceso relativo a apoyos sociales más amplios disponible a través de relaciones más íntimas, empleo, y familia. Además, es necesaria una fuerte coordinación de la atención a las PwH mayores tanto en VIH como en salud para mejorar el acceso al tratamiento, los cuidados y el soporte.

.



Enfermedades Hepáticas en pacientes con VIH

CAPÍTULO 9

Autores:

**Dra. Angela Camacho Espejo
Dr. Antonio Rivero-Juárez
Dr. Pedro López López
Dra. María Casares Jiménez
Dra. Lucía Ríos Muñoz**

Capítulo 9.

Enfermedades Hepáticas en pacientes con VIH.

Dra. Angela Camacho Espejo

Dr. Antonio Rivero-Juárez

Dr. Pedro López López

Dra. María Casares Jiménez

Dra. Lucía Ríos Muñoz

9.1. Ensayo clínico aleatorizado de una dosis versus 2 dosis aceleradas para la revacunación del VHA en pacientes infectados por el VIH no respondedores o serorevertores a una primera pauta vacunal.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Chen GJ, Sun HY, Lin KY, et al. A Randomized Clinical Trial of 1-Dose vs Accelerated 2-Dose Schedule for Hepatitis A Virus (HAV) Revaccination Among People With Human Immunodeficiency Virus Who Were Nonresponders or Had Seroreversion After Primary HAV Vaccination. Clin Infect Dis. 2023; 77(4):529-536.

Palabras clave: Hepatitis A; vacunación; hombres que tienen sexo con hombres; brote epidémico; no respondedores.

Resumen

Objetivo. Comparar la respuesta serológica a dos pautas de vacunación frente al virus de la hepatitis A (VHA) consistentes en 1 dosis versus 2 dosis aceleradas en personas que viven con el VIH (PVVIH) que no han respondido o han serorevertido tras una pauta inicial estándar de vacunación.

Diseño. Ensayo clínico aleatorizado y abierto diseñado en respuesta a un brote de VHA que afectó principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y PVVIH en Taiwán entre 2015 y 2017. Durante el brote, el Centro de Control de Enfermedades de Taiwán implementó un programa de vacunación contra el VHA dirigido a PVVIH y aquellos que recientemente habían tenido infecciones de transmisión sexual. Hasta septiembre de 2017, el 62% de los destinatarios de la vacuna habían recibido al menos una dosis de la vacuna. El estudio se llevó a cabo durante el brote para investigar las respuestas serológicas a la revacunación contra el VHA entre PVVIH que no habían tenido respuesta serológica o habían perdido la respuesta serológica después de la vacunación primaria contra el VHA.

Se incluyeron a PVVIH mayores de 20 años que habían recibido la vacunación primaria estándar contra el VHA de 2 dosis, con anticuerpos IgG contra el VHA negativos al menos 4 semanas tras completar la vacunación primaria. Se excluyeron pacientes con síntomas de hepatitis aguda o que dieron positivo para anticuerpos IgM contra el VHA en los 30 días anteriores a la inclusión, así como aquellos que habían recibido quimioterapia, inmunosupresores o corticosteroides en dosis altas dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización. Los participantes se aleatorizaron 1:1 a recibir 1 dosis (grupo 1) o 2 dosis de vacuna contra el VHA administradas con un intervalo de 4 semanas (grupo 2). Se determinó IgG contra el VHA en la semana 4, 24 y 48 tras completar la revacunación. Se

consideró un título de IgG anti-VHA de 20 mUI/mL como el mínimo seroprotector. La variable desenlace primaria fue respuesta serológica en la semana 48, considerándose secundarios la respuesta serológica en las semanas 4 y 24 después de completar la revacunación contra el VHA. El análisis se realizó por intención de tratar. Tras cálculo del tamaño muestral necesario, el objetivo fue incluir a 172 participantes en el estudio.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 153 participantes, 77 asignados al grupo de 1 dosis y 76 al grupo de 2 dosis. El estudio se cerró prematuramente debido al lento reclutamiento de participantes. Durante el estudio, 3 participantes retiraron su consentimiento debido a razones personales; quedando la composición final en 76 participantes en el grupo de 1 dosis y 74 en el grupo de 2 dosis. Todos los participantes eran HSH que recibían de manera estable TAR con buen control virológico e inmunológico del VIH. Ningún participante reportó eventos adversos graves, y ninguno desarrolló hepatitis aguda durante el período de observación.

Cuatro semanas tras completar el esquema de vacunación asignado, la tasa de respuesta serológica fue del 82,9% para el grupo de 2 dosis y del 79,2% para el grupo de 1 dosis (diferencia, 3,7%; intervalo de confianza del 95% [IC] -8,7% a 16,1%; $p = 0,56$). Las tasas de respuesta serológica globales tampoco fueron estadísticamente diferentes entre los 2 grupos en la semana 24 (2 dosis vs. 1 dosis: 85,5% vs. 79,2%; diferencia: 6,3%; IC del 95%, -5,7% a 18,3%; $p = 0,31$) ni en la semana 48 (2 dosis vs. 1 dosis: 80,2% vs. 71,4%; diferencia: 8,8%; IC del 95%, -4,7% a 22,3%; $p = 0,20$). Adicionalmente, los participantes fueron clasificados como no respondedores o sero-revertidores según sus respuestas a la vacunación previa. Los sero-revertidores demostraron respuestas serológicas similares durante todo el período de observación de 48 semanas después de someterse a la revacunación contra el VHA de 1 o 2 dosis. En los no respondedores, un mayor porcentaje de participantes en el grupo de 2 dosis permanecieron positivos para IgG que en el grupo de 1 dosis (68,4% vs. 44,1%; diferencia: 24,3%; IC del 95%: 2% a 46,6%; $p = 0,038$).

Cuando se estratificaron los participantes por la respuesta serológica anterior, los serorevertidores en el grupo de 2 dosis exhibieron el mayor título de anticuerpos anti-VHA, seguidos por los serorevertidores en el grupo de 1 dosis, los no respondedores en el grupo de 2 dosis y los no respondedores en el grupo de 1 dosis. Además, los cuatro subgrupos mostraron tendencias de disminución similares en los títulos de anticuerpos anti-VHA a lo largo del período de observación. En el análisis multivariante solo ser sero-revertidor (OR: 4.92; IC del 95%, 1,58 a 15,3; $p = 0,001$) estaba asociado con una mayor probabilidad de generar respuestas serológicas. Ni la marca de la vacuna ni el número de dosis de vacuna (1 vs. 2 dosis) estuvieron significativamente asociados con las respuestas serológicas después de la revacunación contra el VHA.

Comentario

Este ensayo clínico demuestra que la pauta vacunal frente al VHA con 2 dosis separadas 4 semanas es no inferior a la pauta de una sola dosis en términos de inmunogenicidad en PVVIH que serorevirtieron a una pauta vacunal previa. Esto tiene grandes implicaciones prácticas, ya que en PVVIH con anticuerpos negativos frente al VHA, en el contexto de un brote epidémico, la administración de una única dosis podría ser suficiente para adquirir protección frente al VHA. Sin embargo, la pauta de una dosis fue inferior a la de dos dosis en pacientes que no consiguieron inmunidad en la primera vacuna. En la práctica real, es difícil categorizar a los pacientes vacunados frente al VHA en serorevertores y no respondedores. De esta forma, la mayoría de los pacientes se clasificarían como seronegativos a VHA, sin poder clasificarlos. Por este motivo, lo más razonable es recomendar la revacunación con dos dosis separadas 4 semanas frente al VHA de PVVIH seronegativos al VHA con vacunación previa. Solo en caso de estar bien registrada la respuesta vacunal previa podría emplearse una pauta vacunal de rescate con una única dosis.

9.2. Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna HepB-CpG frente al VHB en pacientes infectados por el VIH no vacunados.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Marks KM, Kang M, Umbleja T, et al. Immunogenicity and Safety of Hepatitis B Virus (HBV) Vaccine With a Toll-Like Receptor 9 Agonist Adjuvant in HBV Vaccine-Naïve People With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis. 2023; 77(3):414-418.

Palabras clave: vacuna; Hepatitis B; inmunidad; ensayo clínico; nave

Resumen

Objetivo. Evaluar si una vacuna frente al virus de la hepatitis B (VHB) adyuvada con TLR-9 (HepB-CpG), podría mejorar las respuestas humorales seroprotectoras para el VHB en personas que viven con el VIH (PVVIH).

Diseño. El ACTG 5379 (NCT04193189) es un ensayo clínico abierto no aleatorizado que incluyó PVVIH que fueron no respondedores a vacunación previa contra el VHB (Grupo A, no presentado en este estudio) o que no habían recibido ninguna vacuna previa contra el VHB (Grupo B, presentado en este estudio). Los criterios de inclusión clave para el Grupo B consistieron en PVVIH de 18 a 70 años sin evidencia de infección previa por VHB o vacunación en terapia antirretroviral con CD4 ≥ 100 células/mm³ y carga viral < 1.000 copias/mL. Para ser elegible, tenían que ser negativos para HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. Los criterios de exclusión fueron enfermedad renal crónica, diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años (excepto sarcoma de Kaposi resuelto y ciertos cánceres de piel), uso de agentes inmunosupresores y embarazo o lactancia.

Todos los participantes del recibieron 0,5 mL de HepB-CpG por vía intramuscular (20 mcg de HBsAg recombinante y 3000 mcg de adyuvante de CpG 1018®) en las semanas 0, 4 y 24. Los niveles de anti-HBs se midieron en suero en cada visita del estudio. La variable desenlace primaria fue la proporción de participantes que alcanzan la seroprotección (definida como niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL). El resultado de eficacia primaria fue la respuesta de seroprotección (SPR) a las 4 semanas después de la serie de vacunación de 3 dosis. Se eligió un tamaño de muestra de 73 participantes para concluir SPR $> 55\%$ (criterio definido en un estudio previo), asumiendo una pérdida de seguimiento de hasta el 10% antes de las 28 semanas. Todos los participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad del estudio según la última versión del protocolo y recibieron alguna vacunación del estudio se incluyeron en el análisis. El SPR primario se determinó mediante el resultado de anticuerpos en la semana 28. Si no se disponía de dato de SPR en la

semana 4, se imputó como no respuesta si ambos resultados de anticuerpos inmediatamente antes y después del resultado faltante fueron <10 mUI/mL, y como respuesta si ambos fueron ≥ 10 mUI/mL; de lo contrario, se mantuvo como faltante.

Resultados. En total, se incluyeron 75 pacientes en el estudio. Un participante fue excluido del análisis debido a una vacunación previa contra el VHB. De los 74 participantes, el 46% eran de sexo masculino y el 66% eran asiáticos. La mediana de edad fue de 47 años (rango 23–68) y el índice de masa corporal de 23,5 kg/m² (rango 16,8–52,4). Todos los participantes estaban en terapia antirretroviral (TAR) estable, con una mediana de recuento de células CD4 de 625 células/mm³ (rango 149–1562) y el 96% con carga viral indetectable.

Todos los participantes del Grupo B del ACTG 5379 completaron la pauta vacunal. El análisis primario incluyó 68 participantes. Todos los participantes lograron la seroprotección (100% [IC del 95%: 94.7%, 100%]) a las 4 semanas después de completar la pauta vacunal. De estos, el 88% tenían Anti-HBs superiores a 1.000 mUI/mL. La SPR fue del 98.5% en la semana 24.

El 61% de los participantes presentó algún efecto adverso. Dolor en el sitio de inyección (40%), malestar (26%), fatiga (23%), mialgia (22%) y dolor de cabeza (22%) fueron los eventos más frecuentes. Dos participantes experimentaron eventos adversos graves no relacionados con el tratamiento del estudio, incluyendo dos con pensamientos de autolisis suicida. Una participante quedó embarazada después de la segunda dosis de la vacuna, lo que llevó a un aborto electivo antes de la tercera dosis de la vacuna. La participante completó la serie de vacunas, permaneció en el estudio y fue incluida en el análisis.

Comentario

Este estudio muestra una alta tasa de inmunogenicidad frente al VHB de la vacuna HepB-CpG (Heplisav-B) en PVVIH. Además, en el CROI de 2024 celebrado en Seattle se han presentado datos sobre la eficacia de esta vacuna en el rescate vacunal en PVVIH con excelentes resultados (ver siguiente publicación). Estos hallazgos, unidos a que esta vacuna ha demostrado en diferentes ensayos realizados en diferentes poblaciones una eficacia superior al 96% con un excelente perfil de seguridad han facilitado que esta vacuna sea aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) en el año 2021. Sin embargo, esta vacuna no está disponible en España (a fecha de publicación de este libro) por razones de precio. Dada su superioridad tanto en pacientes naïve como en rescate, es sorprendente que la vacuna que ha demostrado tener más eficacia y que facilitaría la consecución de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminación del virus del VHB para el año 2030, no esté disponible en nuestro país por razones económicas.

9.3. Comparación de la eficacia y seguridad de la vacuna HepB-CpG y HepB-alum frente al VHB en pacientes infectados por el VIH no respondedores a vacunación previa.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Marks K, Kang M, Umbleja T, et al. HepB-CpG Vaccine Is Superior to HepB-alum in People with HIV and Prior Vaccine Nonresponse: A5379. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Denver (CO), 3-6 marzo de 2024. LB209.

Palabras clave: vacuna; Hepatitis B; inmunidad; ensayo clínico; rescate

Objetivo: Comparar la tasa de respuesta humoral protectora entre 2 dosis de HepB-CpG y 3 dosis de HepB-alum en personas que viven con el VIH (PVVIH) que no han respondido a una pauta vacunal previa.

Resumen

Diseño. El estudio ACTG A5379 es un estudio en curso abierto para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna HepB-CpG en PVVIH. Los no respondedores previos a la vacuna estaban en TAR con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 100 células/mm³ y carga viral del VIH inferior a 1.000 copias/mL sin evidencia serológica pasada o presente de VHB o respuesta a vacunación previa frente al VHB. Este estudio presenta los datos del Grupo A mencionado en la comunicación anterior. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a: i) 2 dosis de HepB-CpG intramuscular (20 mcg de HBsAg recombinante, 3000 mcg de adyuvante CpG 1018®) en las semanas 0 y 4 (2-CpG), ii) 3 dosis de HepB-CpG intramuscular en las semanas 0, 4 y 24 (3-CpG), o iii) 3 dosis de HepB-alum intramuscular (20 mcg de HBsAg recombinante) en las semanas 0, 4 y 24 (3-alum). La respuesta serológica protectora (SPR) primaria se definió en la semana 12 para 2-CpG y en la semana 28 para 3-CpG y 3-alum. Se evaluó la no inferioridad de 2-CpG vs 3-alum con un margen del 10% y la superioridad de 3-CpG vs 3-alum. El análisis primario predefinido por protocolo del estudio excluyó los pacientes con pérdidas. Se evaluó la seguridad.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 516 participantes (187 en el grupo 2-CpG, 188 en el grupo 3-CpG, y 186 en el grupo 3-alum). Las características basales entre grupos fueron similares. El 64% eran hombres, el 42% de raza negra, con una mediana de edad fue de 46 años (rango 18-70). La mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 638 células/mm³, estando el 94% de la población con carga viral indetectable del VIH. De los 508 pacientes incluidos en el análisis, la SPR fue del 93,1% en el grupo 2-CpG, del 99,4% en 3-CpG y del 80,6% en HepB-alum. El análisis de sensibilidad que incluyó participantes

con resultados imputados mostró valores similares en los diferentes grupos del estudio: grupo 2-CpG del 92,3% (n=182), grupo 3-CpG del 99,4% (n=181) y del 77,8% (n=180) en el grupo HepB-alum. Cuando se compararon la tasa de SPR entre HepB-CpG con HepB-alum, se observó una diferencia entre 2-CpG y HepB-alum del 12,5% (IC del 97,5%: 4%, 21%), logrando la no inferioridad e indicando superioridad. La SPR de 3-CpG fue superior a HepB-alum con una diferencia del 18,4% (IC del 97,5%: 10%, 26%). La seroprotección se alcanzó más rápidamente en ambos los brazos de vacunación con Hep-CpG. Cuando se analizó la distribución de los títulos de anti-HBs, se observó que el brazo de 3-CpG logró un 78% de PVVIH con títulos de Anti-HBs superiores a 1.000 mUI/ml en comparación con el 26% y el 35% en 2-CpG y HepB-alum. En los brazos de HepB-CpG los participantes alcanzaron niveles altos de seroprotección incluso considerando análisis de subgrupos por factores de riesgo como edad avanzada, diabetes, IMC elevado, bajo recuento de linfocitos CD4+ y carga viral detectable del VIH. Respecto a la seguridad, el 33%, 45% y 43% de los participantes de 2-CpG, 3-CpG y 3-alum experimentaron algún efecto adverso, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, malestar y mialgia.

Comentario

Este estudio confirma la alta tasa de SPR de esta nueva vacuna frente al VHB en PVVIH en un escenario históricamente difícil como individuos con al menos un fracaso previo a una pauta vacunal con HepB-alum. Pronto dispondremos de datos de eficacia a 72 semanas tras completar la pauta vacunal con la que tendremos evidencias sobre la durabilidad de la SPR. Los resultados de estos dos últimos estudios refuerzan la necesidad de disponer de esta vacuna lo antes posible en nuestro país.

9.4. Comparación de eficacia y seguridad de diferentes regímenes de tratamiento antiretroviral en mujeres embarazadas infectadas por el VIH y el VHB.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Bhattacharya D, Tierney C, Butler K, et al. Comparison of Antiretroviral Therapies in Pregnant Women Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2023; 142(3):613-624.

Palabras clave: Hepatitis B; Embarazo; Seguridad; Eficacia; transmisión vertical.

Resumen

Objetivo. Describir la eficacia contra el virus de la hepatitis B (VHB), los cambios serológicos en HBeAg, la transmisión perinatal del VHB y la seguridad en mujeres embarazadas que viven con el VIH (MEVIH).

Diseño. PROMISE es un ensayo clínico aleatorizado con asignación secuencial, abierto y multicéntrico en el que se compararon diferentes estrategias de tratamiento antirretroviral (TAR) en diferentes países africanos. En el momento basal a las MEVIH se les determinó HBsAg, considerándose un resultado positivo como infección por VHB. Las participantes fueron aleatorizadas a tres brazos: grupo 1, sin tratamiento para el VHB, con Zidavudina (ZDV) y nevirapina (NVP) intraparto; grupo 2, tratamiento con 3TC, ZDV y Lopinavir (LPV/r); grupo 3, tratamiento con FTC, TDF y LPV/r. Todas las mujeres en el brazo sin tratamiento para el VHB recibieron 1 semana de FTC-TDF diariamente, desde el momento del parto.

Los criterios de inclusión fueron recuento de CD4 de al menos 350 células/mm³, gestación de al menos 14 semanas, no uso previo de TAR con tres fármacos a menos que fuera para la prevención de la transmisión perinatal del VIH, un nivel de ALT de no más de 2,5 veces el límite superior del rango normal, y ninguna evidencia de malformación congénita grave. Las MEVIH fueron seguidas en las semanas 4 y 8 del período anteparto y cada 8 semanas hasta el parto. A los recién nacidos se les administró la vacuna contra el VHB dentro de las 24 horas después del nacimiento. Las MEVIH podían incluirse en cualquier semana gestacional después de las 14 semanas. La población de comparación primaria. La transmisión perinatal del VHB se definió como la positividad de HBsAg o carga viral de VHB a los 6 meses de edad (semana de visita 26). Para comparaciones grupales aleatorizadas, todas las mujeres y niños aleatorizados elegibles que fueron positivos para HBsAg desde el período anteparto fueron incluidos y analizados como inicialmente

aleatorizados. El análisis de eficacia primaria de la carga viral de VHB se limitó a las mujeres que tenían viremia por VHB al inicio y que permanecieron embarazadas en la semana 8 tras inclusión. El ensayo se interrumpió el 7 de julio de 2015, momento en el que se aconsejó a todos los participantes iniciar TAR basándose en los resultados del ensayo clínico INSIGHT START.

Resultados. De las 3.543 mujeres cribadas, 139 (3,9%) cumplieron los criterios de inclusión (positivas para HBsAg) y fueron aleatorizadas entre abril de 2011 y el 1 de octubre de 2014. La aleatorización fue de 42 MEVIH en el grupo 1, 48 en el grupo 2 y 49 en el grupo 3. Las mujeres fueron seguidas durante un periodo de medio de 133 semanas (Q1-Q3: 77–165 semanas). Los niños fueron seguidos durante un máximo de 110 semanas, con un seguimiento medio de 103 semanas. Una mujer asignada al grupo 3 fue hospitalizada el día de la inclusión antes del inicio del TAR y fue excluida, dejando un total de 138 mujeres. La edad media fue de 27 años, el 74% de las mujeres fueron negativas para HBeAg, y el 23,9% tenían una carga viral de VHB de menos de 20 UI/mL. La carga viral mediana de VHB fue de 2,58 log₁₀ UI/mL, el nivel de ALT mediano de 15 U/L, la mediana de CD4 de 505 células/mm³ y la mediana de carga viral del VIH de 4 log₁₀ copias/mL. Las características basales estaban bien balanceadas entre grupos, salvo por que en el grupo 2 había una mayor proporción de mujeres con carga viral indetectable del VHB que en el grupo 3 (25% vs. 17,4%). Entre las mujeres que tenían carga viral detectable del VHB, el cambio medio fue mayor en los grupos 2 y 3 comparado con el grupo 1. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el cambio medio entre los grupos 2 y 3. Entre las mujeres que tenían viremia de VHB al inicio, aquellas en el grupo 1 (sin tratamiento para VHB) tenían menos probabilidades de tener carga viral indetectable del VHB en comparación con los grupos 2 (10,5% vs. 54,5%; p = 0,004) y 3 (10,5% vs. 59,1%; p = 0,003), pero sin diferencias entre los grupos 2 y 3 (54,5% vs. 59,1%; p > 0,99).

Al inicio, el 74% de las MEVIH eran negativas para HBeAg. Al momento del parto, el 87,1%, el 80,5% y el 82,9% de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, fueron negativas para HBeAg, sin diferencias entre los grupos. En el momento del parto, de las 27 mujeres que eran positivas para HBeAg al inicio, el 44,4% (12/27) habían perdido el HBeAg, con el 50% (cuatro/ocho), el 40% (4/10) y el 44,4% (cuatro/nueve) en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. De forma global, de las 39 mujeres que negativas para anti-HBe al inicio, el 28,2% (11/39) seroconvirtieron a anti-HBe, con el 36,4% (4/11), el 23,1% (3/13) y el 26,7% (4/15) en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente (p = 0,66).

Seis MEVIH presentaron elevación de ALT grado 3 ó 4. De ellas en 2 se relacionó con pérdida de HBeAg y ganancia de anti-HBe en el momento del parto (una en grupo 1 y otra en grupo 2). Las otras cuatro mujeres con elevaciones de ALT de grado 3 o 4 no estaban asociadas con pérdida de HBeAg o ganancia de anti-HBe. De los 128 niños, el 84,4% recibió su primera vacunación contra el VHB dentro de la primera semana de vida. La incidencia general de transmisión perinatal del VHB fue del 1,9% (2/105), con 0 (0/31) en

el grupo 1, 5% (2/40) en el grupo 2 y 0 (0/34) en el grupo 3. Para las dos transmisiones, la carga viral de VHB materna en el momento del parto fue de 170 millones de UI/mL y 556 unidades internacionales/mL, respectivamente. En el momento del parto, el tiempo en TAR fue de 8,85 semanas y 14,57 semanas. Ningún niño recibió HBIG, pero ambos recibieron tres dosis de vacuna contra el VHB. El primer niño recibió la vacuna en dosis al nacer y el segundo recibió la primera dosis de vacuna a los 45 días. No hubo muertes maternas en el período anteparto. Hubo dos muertes maternas en el período postparto: una a las 155 semanas (grupo 2) debido a insuficiencia renal crónica y una (grupo 3) a las 92 semanas por sepsis.

Comentario

Con las evidencias actuales, el grupo 1 del estudio (sin tratamiento) no es una opción en la práctica clínica. Los resultados del estudio SMART demuestran que el TAR debe de iniciarse cuanto antes, por los beneficios en mortalidad. En el contexto de mujeres en edad gestante con otras coinfecciones, como el VHB, el inicio de TAR debe de ser inmediato, dado que reduce significativamente la transmisión perinatal. Sobre que pauta de TAR elegir, los resultados de este estudio corroboran que no hay diferencias en la disminución virológica del VHB entre la monoterapia corta con 3TC y FTC–TDF. Este aspecto tiene una gran utilidad en contextos donde no hay posibilidad de evaluar HBsAg o en situaciones donde TDF esté contraindicado. Sin embargo, se debe evitar la terapia a largo plazo con monoterapia de 3TC para la infección por VHB debido al riesgo de resistencia. Además, en este estudio evidencian una baja incidencia de transmisión perinatal del VHB (1.9%), sin transmisiones en los brazos de ART activo para VHB grupo 3 (LPV/r+FTC–TDF). Las dos transmisiones perinatales de VHB se produjeron en el grupo de 3TC, demostrando que la inclusión de un único fármaco activo frente al VHB puede ser insuficiente para evitar la transmisión perinatal. Por todo ello, el TAR en los pacientes con infección por VIH/VHB debe de contener dos fármacos activos frente al VHB, como son FTC y TDF.

9.5. Eventos hepáticos a largo plazo en pacientes infectados por el VHB en tratamiento antirretroviral con regímenes de Tenofovir.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Vinikoor MJ, Hamusonde K, Muula G, et al. Long-term hepatitis B and liver outcomes among adults taking tenofovir-containing antiretroviral therapy for HBV/HIV coinfection in Zambia. Clin Infect Dis. 2023: ciad654. doi: 10.1093/cid/ciad654. Epub ahead of print.

Palabras clave: Hepatitis B; cirrosis; mortalidad; tratamiento; fibrosis hepática

Resumen

Objetivo. Evaluar la evolución a largo de plazo de personas que viven con el VIH (PVVIH) en tratamiento frente al virus de la hepatitis B con tenofovir (TDF).

Diseño. Cohorte prospectiva formada por pacientes con coinfección VIH/VHB de Zambia. Los criterios de inclusión para la cohorte fueron edad ≥ 18 años, VIH positivo, HBsAg positivo, no tratados previamente y que iniciaban TAR o habían iniciado en el mes anterior. El único criterio de exclusión fue la coinfección por VHC basada en la positividad de ARN-VHC o anti-VHC con ARN-VHC desconocido. Desde 2013 hasta 2019, el régimen de primera línea fue la combinación de dosis fija de TDF, lamivudina (3TC) y efavirenz. A partir de mediados de 2019, los participantes con TAR de primera línea con un ARN-VIH < 1000 copias/mL fueron cambiados a la combinación de dosis fija de TDF, 3TC y dolutegravir. Se realizó elastografía transitoria (TE) en el momento de la inscripción y anualmente en TAR (Fibroscan 402, Echosens, Francia). El cribado de HCC utilizando ecografía abdominal semestral se introdujo para todos los participantes a partir de 2015. Las visitas de seguimiento de la cohorte se realizaron cada 6 meses durante un máximo de 10 años. Se analizó HBsAg, y si era negativo, se realizó ensayo confirmatorio en un laboratorio central. Para el análisis solo se incluyeron pacientes con al menos 1 años de seguimiento. Se definió la no supresión viral como ADN de VHB detectable en más de dos visitas. Se evaluó la pérdida de HBeAg y HBsAg. Se definió el momento basal como la fecha de inicio del TAR. El fin del seguimiento fue la fecha de muerte, transferencia del paciente a otro país, retirada del consentimiento o salida del estudio. Para los pacientes con pérdida de seguimiento el fin de seguimiento fue su última visita de estudio. Los pacientes en seguimiento fueron censurados en su visita más reciente antes del cierre de la base de datos (20 de febrero de 2023). En cada año de seguimiento, se estimó la proporción de individuos con viremia de VHB de baja (20–2000), media (2,000–200,000 UI/mL) y alta ($> 200,000$). Se calculó la incidencia de la pérdida de HBeAg y HBsAg, la evolución de la fibrosis hepática y la incidencia de hepatocarcinoma.

Resultados. Se incluyeron en la cohorte 345 adultos con coinfección VIH/VHB. Durante el estudio, 43 pacientes habían fallecido, 41 fueron transferidos, en 25 se perdió el seguimiento y 16 retiraron consentimiento. La tasa de mortalidad fue de 6,75 por 100 personas-año durante el primer año de inicio de TAR y del 1,77 por 100 personas-año posteriormente. En 19 pacientes que fallecieron, la causa fue desconocida. En el resto de los pacientes fallecidos, en 7 fue por tuberculosis, 3 por gastroenteritis y otros 3 por neumonía (3). No se registraron muertes relacionadas con la enfermedad hepática (cirrosis ni hepatocarcinoma). Para el posterior análisis se excluyeron los pacientes con menos de un año de seguimiento, (n = 289). La duración media del seguimiento fue de 5,91 años (rango intercuartílico [RIQ], 3,19–7,06). Al inicio del TAR, 91 (44,2%) presentaban HBeAg-positivo, 109 (43,4%) tenían algún grado de elevación de ALT, la mediana del recuento de CD4 fue de 191 células/mm³ (RIQ, 92–347) y 102 (36,6%) tendían criterio SIDA. A en el momento basal, 46 (20,7%) tenían fibrosis significativa y 17 (7,7%) cirrosis.

Durante el seguimiento, el 87,1% logró la supresión de la carga viral del VIH en el primer año de TAR. La supresión de la carga viral del VHB se alcanzó en el 74,6%, el 83,1% y el 90,2% a los 2, 3 y 5 años, respectivamente. En 29 (14,2%) pacientes no se consiguió supresión viral del VHB, incluidos 7 con no supresión con carga viral alta (>2.000 UI/mL). Solo el 54,6% de los pacientes sin supresión del VHB presentaban buena adherencia al TAR, comparado con el 80% en pacientes con supresión viral. En los pacientes con elevación basal de ALT (n = 80), se consiguió normalización en 54 (67,5%) a 1 año de TAR. Sin embargo, a los 2-5 años en TAR, aproximadamente el 30% de los pacientes presentaba elevación de ALT, siendo más frecuente en pacientes sin supresión viral del VHB (28,2% vs 10,9%; P = 0,005). Entre los pacientes con HBeAg-positivos, 22 (24,4%) habían perdido su HBeAg a los 2 años, y 30 (33,3%) a los 5 años. Se confirmó aclaramiento del HBsAg en 25 (9,4%) participantes a los 2 años de seguimiento y en 44 (16,5%) a los 5 años. Entre los 46 con aclaramiento confirmado del HBsAg, 12 de 42 (28,6%) individuos seroconvirtieron a anti-HBs. Ningún factor evaluado se asoció significativamente con el aclaramiento del HBsAg. Entre los 46 con fibrosis significativa al inicio, 37 (80,4%) presentaron reducción del grado de fibrosis hasta ausencia de fibrosis según valores de rigidez hepática (<7,2 kPa). Ningún paciente con fibrosis significativa al inicio progresó a cirrosis durante el seguimiento. De los 17 pacientes con cirrosis al inicio, 15 (88,2%) revirtieron la cirrosis durante el seguimiento. Entre los 163 con fibrosis mínima al inicio, 4 (2,4%) progresaron a fibrosis significativa y ninguno progresó a cirrosis.

Comentario

TDF representa una pieza fundamental en el arsenal terapéutico contra la coinfección por el VIH/VHB, al facilitar la supresión de la carga viral de ambos virus. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, su uso se ve limitado por efectos adversos, como la toxicidad renal y ósea, y su incapacidad para erradicar completamente la infección, lo que mantiene latente

el riesgo de progresión a cirrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma. En este estudio, se observa una tendencia a la reducción en la prevalencia de fibrosis hepática significativa y cirrosis durante el tratamiento con TDF, lo que sugiere un efecto positivo. Además, una proporción importante de pacientes lograron la seroreversión del HBsAg durante el tratamiento. Estas evidencias fenómeno es crucial, ya que la seroconversión del HBsAg se asocia con una reducción significativa en el riesgo de progresión a CHC y mejora la sobrevida a largo plazo. La evidencia de que incluso pacientes con cirrosis inicial la reiertan, la alta tasa de seroreversión del HBsAg sugiere que el TDF, además de su papel antiviral, podría tener efectos beneficiosos en la salud hepática a largo plazo. Esta observación es especialmente relevante en el contexto de la coinfección por VIH, donde el manejo óptimo de la enfermedad hepática crónica es crucial para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad y mortalidad asociada. Además, un aspecto destacable es que no se registró ningún caso de hepatocarcinoma. Este hecho ya fue descrito en el año 2023 (Choi WM et al J Hepatol 2023) y comentado en el libro VIH&TAR 2023 por los autores de este capítulo, donde los pacientes con TDF presentaba una menor incidencia de hepatocarcinoma que los pacientes que recibían entecavir. En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia del uso de TDF en el tratamiento de la coinfección por VHB y VIH, y sugieren que este fármaco podría desempeñar un papel clave en la prevención del desarrollo de CHC. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos para confirmar esta posible asociación.

9.6. Baja tasa de aclaramiento espontáneo de la infección reciente por el virus de la hepatitis C en hombres que tienen sexo con hombres que viven con el VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Monin MB, Ingiliz P, Lutz T, et al. Low Spontaneous Clearance Rates of Recently Acquired Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men (PROBE-C Study). Clin Infect Dis 2023; 76(3): e607-e612.

Palabras clave: Hepatitis C; Hombres que tienen sexo con hombres; tratamiento; hepatitis aguda; aclaramiento espontáneo.

Resumen

Objetivo. Evaluar la tasa de aclaramiento espontáneo (AE) de la infección reciente por el virus de la Hepatitis C (VHC) e identificar factores asociados (AE) en personas que viven con el VIH (PVVIH).

Diseño. El estudio PROBE-C es una cohorte observacional que evalúa el curso de la infección aguda/reciente por el VHC en PVVIH, particularmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), de varios países europeos (Austria, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Suiza y Reino Unido), socios de la Red Europea NEAT. Entre 2007 y 2017, se incluyeron 464 pacientes, con al menos 12 meses de seguimiento tras diagnóstico de la infección por el VHC. Para ser incluidos en la cohorte el ARN de VHC debía ser detectable, con un resultado negativo de anticuerpos contra el VHC o resultado negativo de ARN de VHC 12 meses antes de la inclusión en la cohorte. Los pacientes podían ser inscritos retrospectivamente si la fecha de su primer resultado positivo de ARN de VHC era posterior al 1 de febrero de 2007 (inicio de NEAT). Se incluyeron pacientes con más de 1 episodio de infección aguda por VHC, siempre que el primer episodio se registrase posteriormente al inicio de la cohorte. Se definió AE como carga viral indetectable del VHC, confirmado por 2 resultados negativos consecutivos, en los primeros 6 meses tras diagnóstico de la infección por VHC. Tras la visita basal de entrada en la cohorte los pacientes fueron seguidos en las semanas 2, 4, 8, 12, 22, 36, 48, 96 y 144. Los posibles factores asociados con AE fueron evaluados por modelo multivariante.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 464 casos de infección aguda/reciente por VHC. El 98,3% de los pacientes eran hombres con una mediana de edad de 41 (40–42) años. La gran mayoría de los pacientes incluidos eran HSH (98,8%). El 91,5% estaban en tratamiento antirretroviral (TAR), y el 90,8% tenía carga viral indetectable del VIH. La

mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 574/ μ L (547–604/ μ L). Sobre la infección por el VHC, la mayoría (78.5%) estaban infectados por el genotipo 1 (94% GT1a y 6% GT1b). Cincuenta y cinco pacientes (11,9%) experimentaron AE de la infección por el VHC. El tiempo mediano hasta el AE fue de 13 (12–18) semanas. Por el contrario, el 88,1% de los pacientes progresaron a infección crónica.

De los pacientes con infección crónica, 85 (20,8%), no iniciaron tratamiento durante el seguimiento. En los 324 que si iniciaron el tiempo mediano para la iniciación del tratamiento fue de 14 semanas (regímenes con IFN) y de 44 semanas en aquellos que recibieron tratamiento basado en fármacos de acción directa (AAD).

Un descenso de >2 log de la carga viral en la semana 4 tras diagnóstico de la infección por VHC estuvo significativamente asociado con AE ($p < 0,001$; sensibilidad: 96,4%; especificidad: 97,5%; valor predictivo positivo: 84,1%; valor predictivo negativo: 99,5%). Esta condición la cumplieron el 96,4% de los pacientes con AE comparado con el 2,5% de los pacientes con infección crónica. Ninguna otra variable estuvo asociada con AE.

Comentario

Este estudio identifica el descenso de la carga viral en la semana 4 tras infección por el VHC como un factor asociado a mayor tasa de aclaramiento espontáneo del VHC. Por lo tanto, podría considerarse esperar 4 semanas a iniciar tratamiento frente al VHC con objeto de comprobar el descenso de la carga viral del VHC. Sin embargo, desde el punto de vista de los redactores de este capítulo esta estrategia no tiene sentido en el contexto actual. La disponibilidad de AAD frente al VHC ha representado un avance fundamental en la lucha por la eliminación de esta enfermedad, mostrando una alta eficacia y seguridad tanto en infecciones agudas/recientes como en infecciones crónicas. La recomendación de diferir el tratamiento se basa principalmente en consideraciones económicas, ya que no existen evidencias de que la eficacia y seguridad de los AAD frente al VHC varíen según el tiempo de infección. Esto plantea la cuestión de si esta estrategia es la más adecuada, especialmente considerando el contexto epidemiológico actual. La mayoría de los casos de infección aguda diagnosticados son en HSH, grupo de alto riesgo de transmisión de la enfermedad (más del 98% en este estudio), que tienen múltiples contactos sexuales de riesgo. En este sentido, cualquier retraso en el inicio del tratamiento podría aumentar significativamente el riesgo de transmisión a la comunidad, lo que podría dar lugar a un aumento considerable en el número de nuevos casos de infección por VHC. El retraso en el tratamiento de pacientes con infección aguda por el VHC puede ser una barrera para alcanzar los objetivos de eliminación del VHC establecidos por la Organización Mundial de la Salud, siendo recomendable iniciar el tratamiento de manera universal y sin demora en todos los pacientes con infección por el VHC, independientemente del tiempo de infección, especialmente en el contexto de infección aguda por VHC por transmisión sexual, con el objetivo primario de romper la cadena de transmisión. Esta recomendación viene recogida tanto en las guías elaboradas por la *European Association for the Study of*

the Liver (EASL) como el documento de posicionamiento de 2023 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), elaborado por los grupos de estudio Gehep, GeSIDA y GEPISI.

9.7. Eficacia en vida real de Bulevirtide para el tratamiento de la infección por VHB/VHD en pacientes cirróticos: resultados del uso compasivo en Italia.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Visco Comandini U, De Santis E, De Maria F, et al. "Real world" efficacy of bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: Results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in Rome, Italy. HIV Med. 2023; 24(10): 1075-1082.

Palabras clave: Bulevirtide; Hepatitis B; Hepatitis Delta; Cirrosis; tratamiento

Resumen

Objetivo. Descripción de los resultados preliminares del uso compasivo de Bulevirtide (BLV) en pacientes cirróticos con virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis delta (VHD) en personas que viven con el VIH (PVVIH).

Diseño. Entre marzo y junio de 2022, se solicitó el uso compasivo de BLV en pacientes con cirrosis relacionada con VHB/VHD e hipertensión portal significativa, definida como la presencia de varices esofágicas, recuento de plaquetas <100.000/mm³ o diámetro aumentado de la vena porta. Se prescribió BLV en monoterapia como inyección subcutánea autoadministrada a una dosis de 2 mg/día. La carga viral de VHD se evaluó utilizando el kit de cuantificación de ARN de VHD en tiempo real EuroBioplex HDV-RNA, con un límite de cuantificación de 30 UI/mL y un límite de detección de 6 UI/mL. Los pacientes fueron evaluados clínicamente y analíticamente al inicio del tratamiento y en los meses 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 12 de tratamiento. Se definió respuesta como ARN de VHD indetectable o disminución ≥ 2 log IU/mL respecto al inicio y normalización de alanina aminotransferasa (ALT).

Resultados. Se incluyeron en el uso compasivo 13 pacientes, de los que 5 eran PVVIH. Todos los pacientes estaban en tratamiento antiviral frente al VHB con análogos de nucleósido(s). La edad media de los pacientes fue de 42 años, y el 38% eran PVVIH. Durante el seguimiento la carga viral del VHD disminuyó significativamente en todos los pacientes tratados, cuantificándose la disminución en 1,32 log IU/mL a los 3 meses, 2 log IU/mL a los 6 meses y 2,05 log IU/mL a los 9 meses de tratamiento. Todos los pacientes mantuvieron niveles indetectables de ADN de VHB durante el tratamiento. No se observaron cambios significativos en los niveles de HBsAg durante el seguimiento. Las PVVIH mantuvieron carga viral indetectable del VIH durante todo el período de tratamiento. Los niveles medios de AST se redujeron en un 39,4%, 55,3% y 63,4% a los 3, 6 y 9 meses

respectivamente; mientras que los niveles medios de ALT se redujeron en un 53,2%, 70,0% y 68,5% en los mismos periodos de tiempo. La rigidez hepática disminuyó a los 6 meses de tratamiento en 9 de los 13 pacientes (69,2%). En el momento basal el valor medio de rigidez hepática era de 22.7 kPa (rango intercuartílico [RIQ] 13,1–32,7), observándose una reducción a los 6 meses de tratamiento de 8.6 kPa. La rigidez esplénica se mantuvo estable durante el período de seguimiento. No se observaron eventos adversos graves relacionados con el uso de BLV en ninguno de los pacientes. Dos pacientes reportaron prurito en el sitio de inyección, que fueron considerados eventos adversos leves.

Comentario

BLV supone la única alternativa terapéutica aprobada para el tratamiento frente al VHD en la actualidad, estando aprobado su uso en España en pacientes con cirrosis avanzada. Cabe destacar que la representación de pacientes infectados por el VIH en los ensayos clínicos de desarrollo del fármaco ha sido anecdótica, estando esta población excluida en la gran mayoría de ellos. Por ello la eficacia en esta población no ha sido evaluado en el contexto de ensayos clínicos, sin que existan datos suficientes. Algo similar ocurrió en el desarrollo de los fármacos de acción directa frente al VHC, donde la infección por el VIH fue motivo de exclusión en la práctica totalidad de los ensayos, requiriendo el diseño específico de ensayos en esta población. Por este motivo, la duración y posología del tratamiento frente al VHC ha sido históricamente diferente entre población mono infectada y coinfectada. En el caso del VHD el escenario es similar, con un problema añadido; la prevalencia de VHD en nuestro medio es muy baja por lo que es difícil reclutar a un número de pacientes suficientes para el diseño de ensayos clínicos en PVVIH. Por este motivo, consideramos que las PVVIH no deberían de haber sido excluidas de los ensayos diseñados para el desarrollo de BLV, sobre todo fase II y III, y debería de reconsiderarse incluirlos en los nuevos ensayos que se están diseñando para evaluar la eficacia de BLV con otras combinaciones.

Este estudio, pese a su bajo tamaño muestral, muestra que BLV podría ser seguro en pacientes infectados por el VIH. Se han descrito que BLV presenta interacciones importantes con ritonavir, cobicistat, efavirenz y etravirina. Este estudio carece de la potencia necesaria para evaluar posibles interacciones de BLV con el tratamiento antiretroviral. Sin embargo, en un paciente que estaba en tratamiento con darunavir/cobicistat se observó un aumento significativo de los niveles de ácidos biliares séricos, decidiéndose el cambio a bictegravir. Son necesarios estudios que evalúen la seguridad y posibles interacciones en PVVIH.

Pese a todas estas limitaciones, BLV es la única opción terapéutica disponible actualmente, y debe de ser implementada en todo paciente con infección por VHD dado el beneficio clínico demostrado.

9.8. Hepatitis Delta en personas que viven con el VIH en Europa: resultados de la cohorte EuroSIDA.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Béguelin C, Atkinson A, Boyd A, et al. Hepatitis delta infection among persons living with HIV in Europe. *Liver Int.* 2023; 43(4): 819-828.

Palabras clave: Hepatitis Delta; Hepatitis B; prevalencia; EuroSIDA; Hepatocarcinoma.

Resumen

Objetivo. Analizar las tendencias epidemiológicas del virus de la Hepatitis Delta (VHD) en toda Europa en personas que viven con el VIH (PVVIH), así como su impacto en eventos clínicos.

Diseño. Se incluyeron en el estudio dos grandes cohortes prospectivas: Cohorte Suiza (SHCS) y la cohorte EuroSIDA. Se incluyeron PVVIH con una prueba positiva de HBsAg entre enero de 1988 y diciembre de 2019. La SHCS es un estudio de cohorte nacional establecida en 1988, que incluye a más de 21.000 PVVIH. La cohorte EuroSIDA es una cohorte observacional prospectiva que incluye unos 23.000 PVVIH desde 1994 seguidos en 100 hospitales. Los datos sociodemográficos, clínicos y analíticos se registran prospectivamente en el momento basal y cada 6-12 meses. Se evaluó la prevalencia de la infección por VHD de manera global y por región (Norte/Oeste, Sur y Este de Europa). Se definió infección como serología anti-VHD positiva. En los individuos sin datos registrados sobre la infección por VHD, se realizó un cribado de anticuerpos contra VHD en la última muestra de suero almacenada disponible. Los individuos sin datos ni muestra disponible fueron excluidos. En individuos con serología positiva para VHD, se evaluó cuantitativamente la carga viral del VHD. Se evaluó la tasa de los siguientes eventos clínicos: (i) mortalidad global (ii) hepatocarcinoma (HCC) y (iii) muertes por causa hepática (muerte por hepatitis viral crónica, cirrosis, HCC, insuficiencia hepática aguda y hemorragia digestiva alta). El seguimiento individual comenzó en la fecha de inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) y terminó en la fecha de muerte, pérdida de seguimiento o cierre del estudio (31 de diciembre de 2019).

Resultados. De las 2.793 PVVIH positivas para HBsAg, 1.556 (56%) habían sido evaluados para VHD o tenían una muestra de suero almacenada disponible. La seroprevalencia global fue del 15,2% (237/1.556; IC al 95%: 13,5%–17,1%), siendo similar en la cohorte SHCS (15%) y la cohorte EuroSIDA (15,5%). La prevalencia de anticuerpos anti-VHD fue del 50,5% (182/360, IC al 95%: 45,3%–55,7%) entre las personas que se inyectan drogas (PWID), siendo su prevalencia por regiones del 48,9% (IC del 95%: 42,5%–55,3%) en

Europa noroccidental, del 50,1% (IC del 95%: 37,5%–64,4%) en Europa del Sur y del 55,6% (IC del 95%: 44%–67%) en Europa del Este. La prevalencia global en participantes no PWID fue del 4,7% (52/1.109, IC del 95%: 3,5%–5,9%), con una seroprevalencia por regiones del 4,5% (IC del 95%: 3,2%–5,8%) en Europa noroccidental, del 8,1% (IC del 95%: 1,3%–14,8%) en Europa del Sur y del 3,7% (IC del 95%: 0%–8,7%) en Europa del Este. De manera global, el 66% (132/200) de los participantes con anticuerpos anti-VHD tenían carga viral detectable del VHD. La proporción de participantes virémicos con replicación de VHD fue similar entre PWID (65,5%, IC del 95%: 58,2%–73,3%) y aquellos que no eran PWID (64,4%, IC del 95%: 50,5%–78,4%). Las personas con anticuerpos frente a VHD eran ligeramente más jóvenes (mediana de 33 vs. 36 años), PWID (76,8% vs. 14,3%) y a tener una serología positiva frente al VHC (75,5% vs. 24,3%) en comparación con las personas seronegativas.

Durante un seguimiento medio de 10,8 años (RIC 5,6–17,8 años), 82 (34,6%) PVVIH con anticuerpos positivos para VHD y 265 (20,1%) individuos negativos para VHD fallecieron (prueba de log rank, $p < 0,001$). El 41,5% (34/82) de las muertes fueron por causa hepática en individuos seropositivos para VHD, en comparación con el 17,7% (47/265) en individuos negativos para VHD. Catorce (5,9%) individuos positivos para VHD desarrollaron HCC en comparación con 21 (1,6%) pacientes sin coinfección por VHD. Tratando la muerte no por causa hepática como un riesgo competitivo, la incidencia acumulada de muerte relacionada con el hígado a los 10 años fue de 0,12 (IC del 95%: 0,07–0,17) en individuos con infección por VHD y 0,02 (IC del 95%: 0,01–0,03) en individuos negativos para VHD (prueba de Grey $p < .001$). La incidencia acumulada de HCC a los 10 años fue del 0,04 (IC del 95%: 0,01–0,07) en individuos con VHD y 0,007 (IC del 95%: 0,002–0,011) en individuos seronegativos ($p < 0,001$). En el análisis multivariante de regresión de Cox, la infección por VHD se asoció con la mortalidad general (aHR: 1,8; IC al 95%: 1,3–2,5), la muerte relacionada con el hígado (aHR: 3,1; 1,7–5,7) y la ocurrencia de HCC (aHR: 6,3; 2,5–16,0). Entre los individuos positivos para VHD que fallecieron, el 84% (26/31) murieron por evento hepático y el 92% (12/13) de los que desarrollaron HCC tenían replicación activa de VHD.

Comentario

Hasta hace pocos años, la principal causa de muerte por causa hepática en PVVIH era el VHC. Gracias a la alta eficacia de los fármacos de acción directa frente al VHC, se ha conseguido microeliminar este virus, relegando al VHC a una causa minoritaria de muerte en esta población. Algunos fármacos que forman parte del TAR tienen actividad antiviral frente al VHB, consiguiendo mantener controlada la replicación viral, lo que se traduce en que el impacto clínico de esta infección en PVVIH sea menor. Sin embargo, este tratamiento no consigue eliminar el HBsAg, lo que hace que, en las personas con coinfección por el VHD, el VHD pueda replicar de manera eficiente. Este estudio pone de manifiesto que el VHD se ha situado como una causa importante de muerte por causa hepática y desarrollo de HCC en PVVIH. Por lo tanto, el tratamiento en esta población debe

de ser una prioridad. Bulevirtide, como se ha comentado en este capítulo, es la única opción terapéutica que existe actualmente. La principal limitación de este fármaco es la escasa disponibilidad de datos de eficacia y seguridad en PVVIH, aspecto que tendrá que ser proporcionado por los estudios en vida real ya que no se espera el desarrollo de ensayos clínicos específicos en esta población. Actualmente solo está indicado el tratamiento en personas con cirrosis hepática avanzada, por lo que los datos además en este contexto serán limitados y no proporcionarán evidencias robustas sobre el impacto de este fármaco en la supervivencia a medio plazo de las PVVIH coinfectadas por el VHD.

9.9. Pago por adelantado como incentivo para el cribado de virus hepatotropos en hombres que tienen sexo con hombres: ensayo clínico aleatorizado de cluster.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Zhang Y, Li J, Xie Y, et al. Pay-it-forward incentives for hepatitis virus testing in men who have sex with men: a cluster randomized trial. Nat Med 2023; 29(9):2241-2247.

Palabras clave: Hepatitis B; Hepatitis C; Hombres que tienen sexo con hombres; ensayo clínico; cribado.

Resumen

Objetivo. Evaluar la efectividad de una intervención comunitaria de "pago adelantado" dirigida por la comunidad para aumentar la adopción de pruebas de VHB y VHC entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Diseño. Ensayo controlado aleatorio por conglomerados realizado en China para comparar el enfoque de "pago adelantado" como el brazo de intervención con un brazo de control estándar. Los conglomerados se definieron como un grupo de diez participantes que fueron asignados aleatoriamente como un grupo completo en diferentes grupos de estudio en una proporción de 1:1. Los criterios de inclusión fueron: tener más de 18 años, haber sido asignado el género masculino al nacer y haber tenido relaciones sexuales con hombres, no haberse realizado pruebas de HBsAg ni de anticuerpos contra el VHC en los últimos 12 meses. Los criterios de exclusión fueron: hombres con un diagnóstico de infección crónica por VHB o VHC y haber participado alguna vez en el programa de "pago adelantado". Todos los participantes asignados aleatoriamente al brazo de "pago adelantado" recibieron una breve introducción a la situación del VHB y VHC en China, la necesidad de pruebas de rutina y el concepto de "pago adelantado" mediante folletos. Los participantes recibieron pruebas gratuitas de VHB y VHC y decidieron si les gustaría contribuir al fondo inicial de "pago adelantado" para apoyar a más personas a recibir los mismos servicios de pruebas gratuitas. El personal de la comunidad explicó a todos los participantes en el brazo de "pago adelantado" que la disposición y cantidad de la donación no afectarían su acceso a los servicios de pruebas gratuitas de VHB y VHC. El uso de todas las donaciones se publicó regularmente en el sitio web de cada sitio de estudio. A los participantes en el brazo de control se les ofrecieron servicios de pruebas de VHB y VHC de acuerdo con el procedimiento hospitalario habitual. Se les requirió que pagaran por las pruebas (aproximadamente 8 dólares americanos) de su propio bolsillo. A todos los hombres se les proporcionó una breve introducción a la prevalencia del VHB y VHC y

la necesidad de pruebas de rutina utilizando el mismo folleto. Los participantes completaron un cuestionario para recopilar información sobre sus características demográficas y conocimientos sobre el VHB y VHC. Después de que los participantes completaron el cuestionario, el personal del programa realizó pruebas utilizando reactivos rápidos para la detección de VHB y VHC según las preferencias de los participantes y llevó a cabo asesoramiento y referencias postprueba.

El estudio tuvo una duración de aproximadamente seis meses. En el primer mes, se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio piloto para finalizar el proceso de intervención de "pago adelantado". El reclutamiento y la implementación tomaron aproximadamente cuatro o cinco meses. La variable desenlace primaria fue la proporción de adopción de pruebas dobles de VHB y VHC. Las variables secundarias fueron la adopción de pruebas dobles de VHB y VHC dentro de subgrupos, el número y cantidades donadas, y la relación coste-eficacia de las intervenciones en comparación con el estándar de atención (no pago por adelantado).

Resultados. Se cribaron un total de 431 personas para su reclutamiento, de los que 109 no cumplieron criterio de entrada en el ensayo (94 habían realizado pruebas de VHB o VHC en los últimos 12 meses, 3 no cumplían con los criterios de inclusión y 12 no dieron su consentimiento). Los 322 participantes elegibles se categorizaron en 32 grupos (tamaño promedio del grupo = 10) y se asignaron aleatoriamente a dos brazos de estudio, incluidos 16 grupos en el brazo de "pago adelantado" (160 participantes) y 16 grupos en el brazo de "atención estándar" (162 participantes). La mediana de edad de los participantes fue de 29 años (IQR: 25 a 37). La mayoría de los participantes estaban solteros (73,6%), tenían un alto nivel educativo (81,3%) y se autoidentificaban como homosexuales (71,1%). Alrededor de un tercio de los hombres (34,5%) informaron consumo de drogas en el último año (82% poppers, 2,7% cannabis y 2,7% drogas inyectables). Las características demográficas de los participantes fueron similares en ambos brazos del estudio, excepto que más personas usaron drogas (pago adelantado: 65 (40,6%), atención estándar: 46 (28,4%)) y más hombres participaron en comportamientos sexuales de alto riesgo (pago adelantado: 80 (50%), atención estándar: 62 (38,3%)) en el brazo de pago adelantado.

El 59,4% (95 de 160) de los hombres en el brazo de pago adelantado y el 25,3% (41 de 162) en el brazo de atención estándar recibieron pruebas de VHB y VHC (diferencia de proporciones ajustada del 35,2%, intervalo de confianza (IC) del 95% 24,1–46,3%; $p < 0,001$). De los 160 participantes en el brazo de pago adelantado, el 63,1% (101/160) eligieron donar alguna cantidad para los participantes futuros, incluidos 69 (68,3%) hombres que se sometieron a pruebas de VHB y VHC y 32 (31,7%) hombres que no se sometieron a pruebas. El monto total de donaciones fue de 498,9\$ entre los HSH en el brazo de pago adelantado, y el monto mediano de donación por donante fue de aproximadamente 3,1\$ (IQR: 1,5–7,7\$). Considerando los costos económicos o

financieros, el incentivo de pago adelantado fue más efectivo y barato que la atención estándar. De los 136 HSH que recibieron las pruebas, 10 hombres (7.4%) dieron positivo para VHB, entre los cuales seis fueron detectados a través del brazo de pago adelantado. Cuatro (3.7%) dieron positivo para VHC, de los cuales tres fueron detectados a través del brazo de pago adelantado. Todos los casos positivos (identificados durante el curso del estudio) fueron referidos a hospitales locales para pruebas diagnósticas adicionales, tratamiento y manejo clínico. No se identificaron eventos adversos asociados con la intervención de pago adelantado en el estudio.

Comentario

Este ensayo es de una gran originalidad y muestra la eficacia de una estrategia novedosa para incrementar el cribado del VHC y VHB en población de alto riesgo. Parece lógico el plantear al inicio del ensayo que los pacientes que reciben las pruebas gratuitas tendrían una mayor tasa de cribado que los que tienen que pagar por ella. Este es un hecho demostrado en otros estudios de la comunidad. Esta aproximación, a priori, no sería aplicable en nuestro sistema sanitario, ya que los pacientes no tienen que pagar por las pruebas diagnósticas. Sin embargo, un aspecto destacable es que la tasa de donaciones para mantener este sistema de cribado superó las expectativas, y no por la cantidad económica donada, si no por la involucración de la comunidad en esta aproximación. Este sistema hace que el empoderamiento de la comunidad sea mayor, fomentando la participación comunitaria mediante un enfoque participativo, siendo recibido de manera positiva dentro de la comunidad y promoviendo la aceptación de las pruebas de VHB y VHC. Por ello, este estudio demuestra que hacer partícipe a los agentes implicados en el cribado del VHC y el VHB en la comunidad es coste efectivo, al aumentar las tasas de cribado y aumentando la percepción del riesgo de la enfermedad por parte de la comunidad. Por este motivo, este sistema si sería aplicable en nuestro medio, y no solo para el cribado del VHC y VHB, si no también, presumiblemente, para el VIH.

9.10. Infección por *Rocahepevirus ratti* en personas que viven con el VIH.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Casares-Jimenez M, Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, et al. Rat hepatitis E virus (*Rocahepevirus ratti*) in people living with HIV. *Emerg Microbes Infect.* 2023; 13(1):2295389. doi: 10.1080/22221751.2023.2295389.

Palabras clave: Zoonosis; hepatitis E; roedores; hepatitis aguda; anticuerpos.

Resumen

Objetivo. Evaluar la prevalencia de *Rocahepevirus ratti* (RVHE) en personas que viven con el VIH (PVVIH) mediante la determinación de anticuerpos específicos y ARN viral.

Diseño. Se incluyeron en el estudio PVVIH en seguimiento en la cohorte de adultos con VIH de la Red de Investigación del SIDA (CoRIS). Para este estudio se analizaron muestras de pacientes reclutados en un estudio previo donde se analizó la prevalencia y la incidencia del virus de la hepatitis E (VHE). Esta población estaba compuesta por 842 individuos, seleccionados al azar, por los coordinadores de CoRIS y el BioBanco asociado, entre 8.468 pacientes en seguimiento en 28 hospitales pertenecientes a 13 ciudades españolas. Todos los pacientes fueron evaluados para anticuerpos IgG específicos frente a RVHE mediante dot blot (DB) para evaluar la exposición a RVHE. Este DB fue diseñado y validado clínicamente para este análisis. Adicionalmente, se evaluó presencia del ARN viral mediante PCR. La variable desenlace primaria fue la presencia de anticuerpos IgG específicos frente a RVHE. La prevalencia de la infección por RVHE se calculó, proporcionando un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). La variable desenlace secundaria fue la presencia de ARN viral en suero.

Resultados. Se analizaron un total de 842 PVVIH siendo la mayoría hombres ($n = 747$; 88.8%) y con una mediana de edad de 36.3 años (DE = 15.6 años). De ellos, 9 pacientes exhibieron anticuerpos IgG específicos contra RVHE mediante DB, lo que supuso una prevalencia del 1,1% (IC al 95%; 0,5%–2,1%). Se detectó al menos un paciente con anticuerpos positivos en 6 de las 13 ciudades evaluadas (46,1%), lo que sugiere una amplia distribución nacional del virus. Un paciente fue positivo para ARN viral (prevalencia del 0,1%; IC del 95%: 0,08%–0,7%). La secuencia viral estaba filogenéticamente relacionada con secuencias previamente identificadas en pacientes de España y detectadas en ratas de diferentes países europeos. Este paciente era un hombre que tenía relaciones sexuales con hombres, en tratamiento antirretroviral con una carga viral de VIH indetectable y 368 células/mm³ de CD4 +, con marcadores serológicos de infección pasada por virus de la hepatitis B. El paciente presentaba un nivel ligeramente elevado de

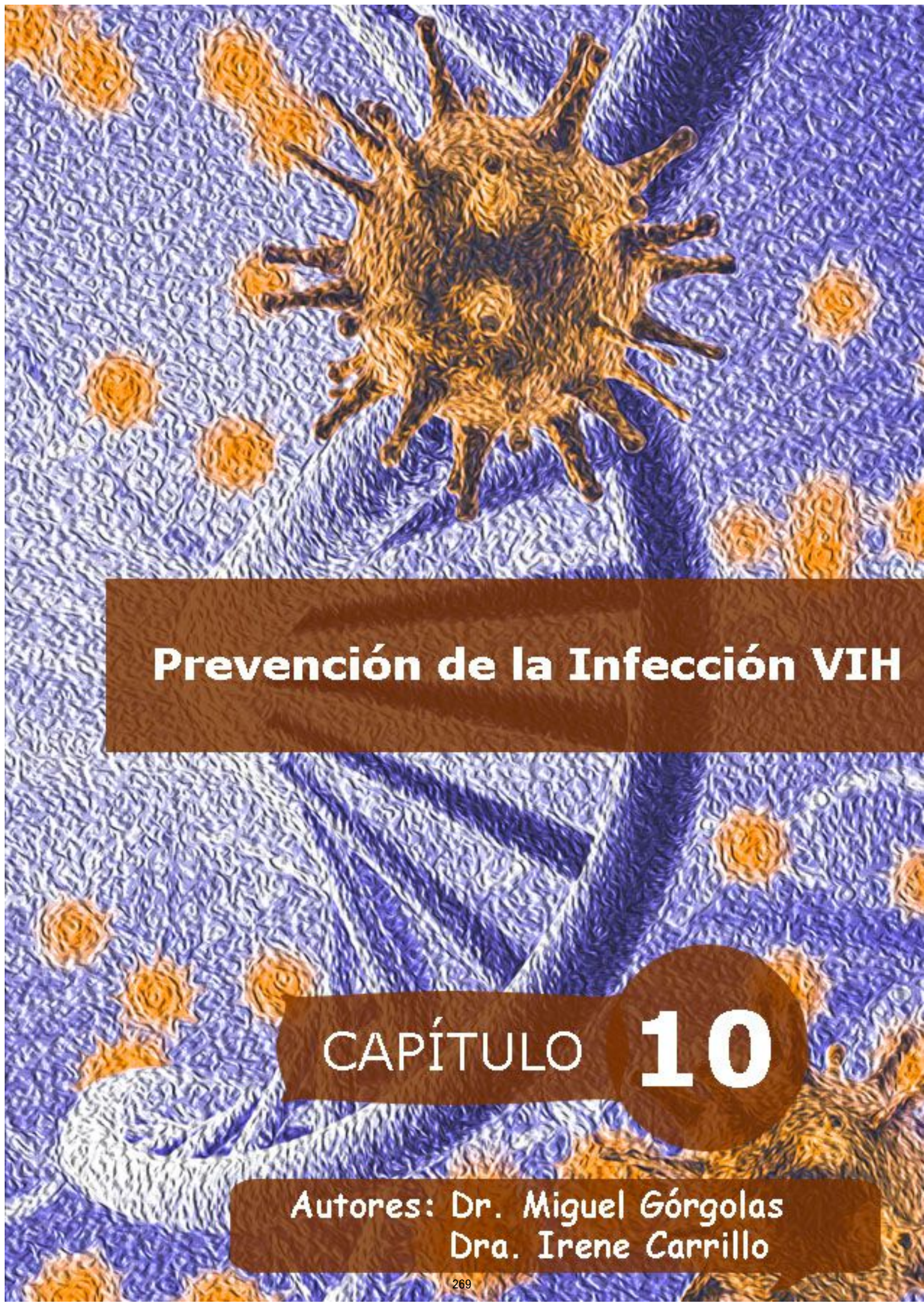
alanina transaminasa (ALT) (49 UI/L) como única alteración bioquímica. El paciente residía en Madrid y no constaba contacto con animales ni viajes en los meses previos. Ni los anticuerpos IgG ni los anticuerpos IgM contra VHE fueron detectados en esta muestra por ELISA. En la muestra más reciente tras el diagnóstico (16 meses después), la carga viral del RVHE era indetectable produciéndose en este punto una seroconversión de IgG específico para RVHE.

Comentario

El RVHE fue descubierto en Alemania en el año 2010 en ratas, y hasta el año 2018 no se comprobó que podía producir enfermedades en el ser humano cuando se reportó el primer caso de infección por RVHE en humanos, en un paciente de Hong-Kong sometido a trasplante hepático y que presentaba hepatitis crónica. Posteriormente, en un estudio retrospectivo realizado en esta misma región, se describieron 7 nuevos casos de infección por RVHE en pacientes con hepatitis aguda de origen desconocido. En este estudio, se observó una prevalencia de infección por RVHE en ratas de las áreas de residencia de los pacientes, del 4,4%. Además, se encontró una homología superior al 99% entre las secuencias virales obtenidas en humanos y ratas. Estas observaciones sugirieron que la transmisión del RVHE de las ratas a los humanos era probable, lo que llevó a considerar a las ratas como el principal reservorio del virus. En este contexto, la infección por RVHE pasó a ser considerada como una causa emergente de hepatitis aguda en esta región. En Europa, los primeros casos de infección por RVHE fueron descritos en España en el año 2022. Posteriormente, en dos nuevos estudios realizados en España y en Francia, se diagnosticaron a otros cuatro pacientes europeos con infección por RVHE. Este estudio es el primero que evalúa la seroprevalencia en una cohorte de pacientes a nivel nacional, encontrando una amplia distribución del virus en nuestro país. El método desarrollado y validado en este estudio es el único del que se dispone para realizar estudios de seroprevalencia por lo que, a falta de pruebas comerciales, sería la herramienta de elección para ello.

Por otro lado, el análisis de la clínica de los casos publicados hasta la fecha sugiere que la infección por RVHE puede manifestarse como hepatitis aguda, incluyendo casos fulminantes, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos y que, en pacientes inmunodeprimidos, es común que, tras una hepatitis aguda, la enfermedad progrese a hepatitis crónica e incluso a cirrosis hepática. Este estudio demuestra que la infección puede cursar de forma asintomática incluso en poblaciones inmunodebilitadas como las PVVIH. Además, un aspecto de especial relevancia es que el paciente con infección asintomática es HSH. Actualmente se desconoce si RVHE puede transmitirse entre humanos. Por similitud con el VHE, la población HSH podría tener mayor riesgo de transmisión del RVHE, al poder estar asociado a algunas prácticas sexuales de riesgo. De confirmarse, RVHE podría asociarse a brotes de hepatitis agudas en HSH.

Dada su reciente caracterización como agente zoonótico, aspectos clave sobre el diagnóstico, epidemiología y curso clínico de RVHE necesitan ser evaluados. Sin embargo, con las evidencias disponibles, debe de considerarse este agente causal en el cribado de hepatitis aguda de origen desconocido.

A detailed electron micrograph of HIV virus particles. The central particle is large and spherical with a textured, brownish surface and numerous long, thin, dark spikes radiating outwards. It is surrounded by several smaller, similar particles against a blue, textured background.

Prevención de la Infección VIH

CAPÍTULO 10

Autores: Dr. Miguel Górgolas
Dra. Irene Carrillo

Capítulo 10.

Prevención de la Infección VIH.

Dr. Miguel Górgolas

Dra. Irene Carrillo

10. 1. Barreras para el uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP) en el VIH: una revisión integradora.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Antonini, M., Da Silva, I. E., Elias, H. C., Gerin, L., Oliveira, A. C., & Reis, R. K. (2023). Barriers to pre-exposure prophylaxis (Prep) use for hiv: An integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 76(3), 1–12. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0963>

Palabras clave: PrEP, profilaxis preexposición, VIH, discontinuidad, acceso.

Resumen

Introducción y objetivos. Brasil fue el primer país de América Latina en adoptar esta estrategia de prevención, implementándola en el Sistema Único de Salud (SUS) en 2017, principalmente entre segmentos de la población con la mayor prevalencia de VIH en el país, como hombres gay y otros hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), personas transgénero, trabajadores sexuales y parejas con uno de los miembros VIH positivo. A pesar de que la PrEP es una estrategia de prevención altamente efectiva cuando se toma de manera consistente, la adherencia es crucial para el éxito del método, y debido a esto, la discontinuidad temprana y las brechas en el uso limitan el impacto potencial de la estrategia. En este sentido, es necesario que los profesionales de la salud, conscientes de este desafío, puedan brindar apoyo a los usuarios con información desde el principio, así como apoyarlos durante el uso de la PrEP con estrategias personalizadas de cumplimiento, con el fin de mitigar posibles barreras para el uso y la adherencia a la profilaxis.

Dado este escenario y al entender la relevancia de la estrategia en el contexto de la prevención combinada de la infección por VIH, y ante los datos oficiales del gobierno brasileño sobre la elevada tasa de discontinuidad de la PrEP, proponemos este estudio con el objetivo de recopilar la evidencia actualmente disponible sobre las barreras relacionadas con el uso de la PrEP.

Material y métodos. Se llevó a cabo una revisión de la literatura utilizando las bases de datos MEDLINE/PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Academic Search Premier y Scopus (Elsevier). La búsqueda de estudios se llevó a cabo en febrero de 2021 y, teniendo en cuenta que la PrEP es una estrategia reciente, se utilizaron filtros para limitar la búsqueda a archivos desde el año 2000 en adelante en algunas bases de datos.

Resultados. La búsqueda arrojó 2,041 archivos que se exportaron a la plataforma Rayyan, donde se sometieron al proceso de exclusión de duplicados ($n = 183$). Luego, dos revisores independientes evaluaron 1,672 artículos por título y resumen. En esta etapa, se excluyeron 1,563 artículos, dejando 109 archivos. Un tercer revisor independiente resolvió 68 conflictos, dando lugar a 58 archivos para lectura completa. De estos, 3 archivos no fueron rescatados. Finalmente, se leyeron completamente 55 archivos y 23

se incluyeron en esta revisión. Todos (100%) los artículos incluidos identificaron que los usuarios de PrEP experimentan algún tipo de barrera estructural relacionada con los servicios de salud, como la larga distancia a las unidades, la logística subóptima para la toma de pastillas y la resistencia profesional a prescribir la PrEP. Además, el 63,21% identificó barreras sociales, como el estigma sobre la sexualidad y el VIH, además de las barreras individuales como el consumo de alcohol, los efectos adversos y las preocupaciones sobre la toxicidad a largo plazo.

Conclusión. Los hallazgos de esta revisión muestran que los usuarios de la PrEP experimentan barreras y dificultades multifacéticas para el uso y la continuidad de la profilaxis. Estas barreras van desde aspectos individuales como hábitos de vida y miedo a la seguridad farmacológica de la profilaxis, hasta aspectos sociales, como el estigma relacionado con el VIH y la promiscuidad, e incluso aspectos estructurales, como fallos y dificultades relacionadas con los servicios de salud.

Comentario

Este estudio utiliza un enfoque de revisión integradora de la literatura, donde los investigadores identifican una variedad de barreras que van desde aspectos individuales, como hábitos de vida y preocupaciones sobre la seguridad farmacológica, hasta factores sociales y estructurales, como el estigma relacionado con el VIH y dificultades en los servicios de salud. Los resultados subrayan la complejidad de la implementación efectiva de la PrEP y destacan la importancia de abordar tanto las barreras individuales como las estructurales.

10.2. Incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) en usuarios de PrEP. Datos del sistema de información de programas de profilaxis pre-exposición (SIPREP) al VIH en España.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Victoria Hernando, Carlos Iniesta, Julia del Amo, Asunción Díaz, Inma Jarrin y Grupo Trabajo Siprep. XIV Congreso Nacional GeSIDA Coruña, 26-29 de noviembre de 2023. Sesión de Comunicaciones Orales. Publicado en: Sesión de Comunicaciones Orales. Publicado en: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 41 (2023):S1-S9

Palabras clave: VIH, PrEP, ITS, prácticas sexuales de riesgo.

Resumen

Introducción y objetivos. El cribado de infecciones de transmisión sexual (ITS) forma parte de control clínico de los usuarios de programas de profilaxis preexposición (PrEP) para el VIH. El objetivo fue describir las tasas de incidencia de gonorrea, clamidia y sífilis e identificar sus factores asociados en una cohorte de usuarios de PrEP en España.

Material y métodos. Se han analizado datos del sistema de información de programas de profilaxis preexposición (SIPrEP) al VIH entre noviembre-2019 y mayo-2023. El criterio de inclusión fue tener al menos una visita de seguimiento, e información sobre el diagnóstico de ITS. Se han calculado las tasas de incidencia de gonorrea, clamidia y sífilis (primaria, secundaria o latente precoz) por 100 personas-año (pa) de seguimiento y se han utilizado modelos de regresión de Poisson multivariable para calcular las razones de tasas de incidencia (IRR) según las características sociodemográficas y los antecedentes de prácticas de riesgo para la inclusión en los programas de PrEP. Para gonorrea y clamidia se consideraron episodios diferentes cuando había más de un mes entre episodios. Para sífilis, sólo se consideró el primer episodio.

Resultados. Se han analizado datos de 1.864 usuarios de PrEP. La mediana de edad fue de 37 años, el 75,2% eran españoles y el 66,7% tenían estudios secundarios o superiores. El 22,6% consumió drogas en los 3 meses previos a la entrada al programa de PrEP y el 11,6% habían tomado PrEP anteriormente. Las tasas de incidencia fueron 26,34/100 pa (IC95% 23,98-28,92) para gonorrea (437 episodios), 23,88/100 pa (21,65-26,35) para clamidia (298 episodios) y 11,30/100 pa (9,72-13,13) para sífilis (170 episodios).

Conclusión. Las tasas de incidencia de ITS entre usuarios de PrEP son elevadas. El riesgo de infección varía según los antecedentes de prácticas de riesgo. El cribado que se realiza en los programas de PrEP representa una oportunidad muy importante para el control de las ITS.

Comentario

Este estudio analiza las tasas de incidencia de gonorrea, clamidia y sífilis en una cohorte de usuarios de PrEP en España. Resulta notable que el 22.6% reportó consumo de drogas

en los tres meses previos al inicio del programa y el 11.6% tenía experiencia previa con PrEP. Las tasas de incidencia de ITS son significativamente altas, destacando la importancia del cribado en los programas de PrEP como una oportunidad clave para el control de estas infecciones. También, la variabilidad del riesgo según las prácticas descritas subraya la necesidad de medidas personalizadas en la prevención de ITS.

10.3. Profilaxis post-exposición para prevenir el VIH: nuevas drogas, nuevos enfoques y más preguntas.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Mayer, K. H., & Allan-Blitz, L. T. (2023). Post-exposure prophylaxis to prevent HIV: new drugs, new approaches, and more questions. *The Lancet HIV*, 10(12), e816–e824. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00238-2)

Palabras clave: PPE, profilaxis post exposición, VIH, estrategias, prevención, VIS.

Resumen

Introducción y objetivos. Los desafíos para demostrar la eficacia de las combinaciones de antirretrovirales más novedosas o duraciones más cortas de PPE para proteger a individuos expuestos contra la adquisición del VIH son desalentadores. Dado que la zidovudina más lamivudina demostró cierta eficacia cuando se usó como PPE, los estudios controlados con placebo no serían éticos para evaluar nuevos regímenes. Además, dado que el riesgo por contacto de adquisición del VIH es inferior al 1% para todas las exposiciones relevantes y la PPE suele ser para eventos únicos, el tamaño de la muestra para cualquier estudio aleatorio de PPE requeriría la inclusión de decenas de miles de participantes. El costo y la logística de reclutar y dar seguimiento a muestras tan grandes hacen que estos estudios sean inviables. Además, estimar los riesgos por contacto y los niveles de protección es particularmente difícil, dado que muchos individuos expuestos no conocen el estado serológico de la fuente de su exposición.

La intención de esta revisión es proporcionar una actualización sobre cómo ha evolucionado la PPE, y sugerir áreas para futuras investigaciones con el objetivo de mejorar su aceptación, entrega y efectividad.

Material y métodos. El 22 de marzo de 2023, se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica MEDLINE (Ovid) de todos los estudios sobre profilaxis post-exposición (PEP) para infecciones por VIH. Los términos de búsqueda incluyeron: "Post-Exposure Prophylaxis" o "Post Exposure Prophylaxis" o "PEP", y "HIV" o "Human Immunodeficiency". La búsqueda se limitó a artículos publicados en los últimos 10 años, sin restricción de idioma en esta etapa. Luego, se revisaron todos los artículos para valorar su relevancia y se centraron en dos categorías principales: ensayos clínicos y estudios en animales. Además, los resultados de la búsqueda fueron utilizados para recopilar datos sobre las transiciones de la PPE a la profilaxis preexposición, los efectos adversos y la conciencia sobre la PPE. Sólo se incluyeron artículos originales y aquellos para los cuales estaba disponible una versión completa en inglés.

Resultados/Conclusiones. Los regímenes basados en raltegravir han demostrado ser bien tolerados, con efectos secundarios leves, como síntomas musculoesqueléticos. La adherencia a la medicación dos veces al día puede ser un desafío, y se han evaluado píldoras diarias únicas, como elvitegravir coformulado, con tasas de finalización altas, aunque algunos participantes informaron eventos adversos. Otros estudios con diferentes

INSTI, como dolutegravir y bictegravir, también sugieren tolerabilidad y bajas tasas de interrupción en la PPE, sin casos de seroconversiones de VIH reportadas.

Dado que los regímenes de PPE con antirretrovirales más nuevos tienden a ser mejor tolerados que aquellos que contienen zidovudina o inhibidores de la proteasa potenciados, se ha cuestionado si la monitorización de la seguridad podría simplificarse. Actualmente, las recomendaciones de verificar la función hepática y renal al inicio y después de completar el régimen tienen sentido, ya que la mayoría contiene tenofovir. Además, la evaluación del VIH al inicio, al final del régimen y a los 3 meses de seguimiento sigue siendo apropiada, dada la importancia de la identificación temprana de la infección por VIH en los usuarios de PPE.

Los estudios animales iniciales sobre la duración de los regímenes de PPE utilizaron regímenes de transcriptasa inversa de nucleósidos únicos o dobles. Con la llegada de nuevos medicamentos potentes que inhiben diferentes partes del ciclo de vida del virus, los datos de estudios en animales sugieren que los regímenes con una duración inferior a 28 días podrían ser suficientes para proporcionar un alto nivel de protección contra el VIH. Una dosis oral única de elvitegravir con tenofovir alafenamida más emtricitabina fue protectora en los cinco macacos después de la exposición al virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) cuando se usó dentro de las 2 horas posteriores a la exposición, pero sólo protegió a tres de los seis macacos cuando se administró 24 horas después de la exposición (una eficacia calculada del 64%), destacando la importancia de iniciar la PPE tan pronto como sea posible después de un contacto relevante. Un régimen de dos dosis de tenofovir alafenamida más emtricitabina y bictegravir proporcionó protección a cinco de los seis macacos cuando se administró dentro de las primeras 24 horas. Los enfoques tópicos para la PPE podrían ofrecer niveles elevados de eficacia después de aplicaciones únicas; un estudio de un gel de raltegravir al 1% administrado a macacos 3 horas después de desafíos vaginales semanales con SHIV (durante un promedio de 2.5 meses por animal) encontró que los cuatro macacos que recibieron gel placebo se infectaron a las 10 semanas, mientras que cinco de los seis macacos que recibieron gel de raltegravir permanecieron sin infectarse después de 20 desafíos cada uno y durante un período de seguimiento de 10 semanas. La eficacia estimada del gel de raltegravir al 1% para la PPE fue del 84%. Una aplicación vaginal de una dosis única que contenía tenofovir alafenamida y elvitegravir protegió a los seis macacos de la infección por SHIV cuando se administró 4 horas después de la exposición.

Comentario

Hoy en día se necesitan más estudios para aclarar la eficacia de la PPE. Debido a la falta de información al respecto la evaluación de las exposiciones de alto riesgo en un entorno clínico y la provisión de una pauta de 28 días de PPE sigue siendo la decisión más adecuada en estos momentos. Por otro lado, la PPE está siendo de gran ayuda para detectar aquellos usuarios con exposiciones de riesgo recurrentes que se podrían beneficiar del uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP).

10.4. Uso adecuado de la profilaxis post-exposición “de bolsillo” (PIP) para la prevención del VIH por parte de individuos con exposiciones de baja frecuencia.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Clifford Rashotte, M., Yoong, D., Naccarato, M., Pico Espinosa, O. J., Fisher, K., Bogoch, I. I., & Tan, D. H. S. (2023). Appropriate usage of post-exposure prophylaxis-in-pocket for HIV prevention by individuals with low-frequency exposures. International Journal of STD and AIDS. <https://doi.org/10.1177/09564624231215151>

Palabras clave: PPE, profilaxis post exposición, VIH, prevención, PIP.

Resumen

Introducción y objetivo. Para individuos con riesgo esporádico de infección por VIH, en quienes las exposiciones son poco frecuentes o imprevistas, la profilaxis post exposición de bolsillo, o "PIP", es una estrategia alternativa en la que se les proporciona a los pacientes una receta médica para 28 días de medicamentos de profilaxis post exposición (PPE) para usarla en caso de una exposición. La evidencia que respalda la eficacia de la PPE en la prevención de la infección por VIH proviene de numerosos estudios observacionales y estudios en primates no humanos. La estrategia PIP permite el acceso inmediato a la PEP y evita la necesidad de buscar atención de manera urgente en un departamento de emergencias o clínica sin cita previa, lo que podría aliviar la ansiedad y brindar autonomía sobre el cuidado de uno mismo. A diferencia de la PrEP a demanda, PIP es una estrategia reactiva, en la cual las personas inician medicamentos después de una exposición (tan pronto como sea posible y dentro de las 72 horas). Este enfoque puede ofrecer una mayor flexibilidad para individuos en quienes las exposiciones son poco frecuentes o imprevistas (por ejemplo, encuentros sexuales no planificados, rotura del preservativo, etc.). Anteriormente, los autores publicaron su experiencia clínica preliminar con PIP, donde no encontraron seroconversiones de VIH durante 97,3 años-paciente de seguimiento utilizando esta estrategia. Sin embargo, la naturaleza retrospectiva de esos informes excluyó la evaluación de si PIP se estaba utilizando adecuadamente. Por lo tanto, se buscó evaluar prospectivamente cómo los pacientes estaban utilizando la estrategia PIP en este informe. Los objetivos secundarios fueron cuantificar: la incidencia de nuevas infecciones por VIH entre los participantes del estudio, los cambios en el comportamiento de riesgo sexual, la satisfacción sexual y la satisfacción con la estrategia PIP.

Material y métodos. Los adultos seronegativos para el VIH que dieron su consentimiento fueron elegibles para participar en este estudio de cohorte prospectivo durante 12 meses de seguimiento en hospitales de Toronto, Canadá. La decisión de usar PIP se tomó de forma compartida basada únicamente en consideraciones clínicas, y los participantes elegibles fueron identificados prospectivamente por personal de investigación capacitado a través de la revisión de historiales médicos. Las exposiciones de alto riesgo se definieron como episodios de sexo anal o vaginal en los que se rompió un condón o no se utilizó, con una pareja cuyo estado de VIH era desconocido o se sabía que era positivo

(excepto si se sabía que tenía una carga viral de VIH indetectable), o si se compartían utensilios de inyección de drogas, de acuerdo con las pautas clínicas.

Resultados. Entre noviembre de 2017 y febrero de 2020, 43 participantes se inscribieron y completaron al menos 1 cuestionario. La mediana de edad fue de 36 años y todos, excepto uno, eran hombres gay, bisexuales u hombres que tenían sexo con hombres. La mitad (52%) había utilizado PPE antes de inscribirse en el estudio. 15 participantes (35%) usaron la PIP, incluidos cinco participantes que usaron PIP dos veces, dos que lo usaron tres veces y uno que lo usó cuatro veces. De las 27 veces que usaron la PIP, 24 (89%) se consideraron apropiadas, dos fueron innecesarias y una desconocida. Las puntuaciones de HIRI-MSM (Índice de Riesgo de Incidencia de VIH para hombres que tienen sexo con hombres) disminuyeron de una mediana de 15 en el inicio a 8 a los 12 meses, con un cambio promedio por intervalo de 3 meses de -0.39 (IC del 95%: -0.58 a -0.21, $p < .001$). Entre los participantes que permanecieron en PIP y completaron cuestionarios a los 12 meses, 24/25 (96%) estuvieron muy de acuerdo o algo de acuerdo en que la PIP disminuyó su ansiedad por contraer el VIH y 25/25 (100%) estuvieron muy de acuerdo/algo de acuerdo en que recomendarían la PIP a un amigo.

Conclusión. En general, estos hallazgos sugieren que la PIP es una opción viable para individuos adecuadamente seleccionados con un riesgo moderado de infección por VIH. En un futuro se debería continuar evaluando su idoneidad, aceptabilidad, impacto en la prevención del VIH y otras medidas de implementación en muestras más grandes y poblaciones más diversas.

Comentario

Este estudio muestra una estrategia novedosa que permite un acceso inmediato a la PPE, evitando la necesidad de buscar atención urgente. Los resultados revelan que la mayoría de los participantes utilizó la PIP de manera apropiada, sin observarse seroconversiones de VIH durante el seguimiento. Además, la estrategia fue bien aceptada por los participantes, quienes informaron que redujo su ansiedad sobre la posible infección por VIH. En conclusión, el estudio sugiere que la PIP es una opción válida para individuos con riesgo moderado de infección por VIH que no quieren la toma diaria de medicación, como la PrEP.

10.5. PrEP para mujeres en Europa: una revisión sistemática de la literatura.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: PrEP for women in Europe: a systematic literature review - Fitzgerald - 2023 - HIV Medicine - Wiley.

Palabras clave: PrEP, VIH, profilaxis pre exposición, mujeres.

Resumen

Introducción y objetivos. La prevención de la transmisión del VIH es fundamental para poner fin a la epidemia de esta infección. La profilaxis preexposición (PrEP) con tenofovir-emtricitabina oral (TDF-FTC) es un método establecido de prevención del VIH; sin embargo, la mayoría de los servicios de PrEP en Europa se han dirigido a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH). Una encuesta en 2021 realizada por Women Against Viruses in Europe (WAVE) mostró una considerable variación en el acceso a la PrEP y las pautas para las mujeres en toda Europa. Por lo tanto, WAVE encargó esta revisión sistemática para proporcionar información sobre la provisión de PrEP y las barreras para la adquisición por parte de las mujeres en Europa.

Material y métodos. Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase y Scopus para encontrar estudios (enero de 2013 a mayo de 2021) que informaran sobre el uso real (por ejemplo, eficacia y seguridad) o hipotético (por ejemplo, conciencia, barreras, modelos de impacto de la PrEP) de la PrEP oral en mujeres (incluidas mujeres cisgénero, transgénero, embarazadas, migrantes y lactantes). Los términos de búsqueda incluyeron VIH, profilaxis preexposición (específicamente TDF-FTC) y mujeres. Se excluyeron los estudios realizados fuera de la región europea de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados. La búsqueda identificó 4716 citas únicas, y se incluyeron 45 artículos revisados por pares (44 estudios). La mayoría de estos estudios (34/44 [77%]) incluyeron a receptoras o posibles receptoras de PrEP, lo que representó a 4699 mujeres (243 mujeres transgénero). Sin embargo, pocos estudios se centraron en mujeres (4/34 [12%]) o tuvieron lugar fuera de Europa occidental (3/34 [9%]). En los tres estudios clínicos que informaron resultados específicos para mujeres (60 mujeres transgénero, 13 embarazadas y 19 mujeres cisgénero), no se registraron infecciones durante el uso de PrEP. La falta de conciencia sobre la PrEP, la baja autoevaluación del riesgo de adquisición del VIH, las preocupaciones sobre el estigma, la falta de protección contra otras infecciones de transmisión sexual y la interacción de la PrEP con las hormonas (para mujeres transgénero) se identificaron como barreras para el uso. Los estudios restantes examinaron las percepciones de los profesionales de la salud sobre la PrEP (9/44 [20%]), preguntaron la opinión pública (2/44 [5%]) o modelaron el potencial de la PrEP para la prevención del VIH (1/44 [2%]).

Conclusión. Esta revisión reveló una notable falta de literatura sobre la PrEP para mujeres cisgénero y transgénero en Europa. Esto es sinónimo de una falta de provisión de PrEP

para mujeres en esta región. Las barreras para la adopción de la PrEP son complejas y están arraigadas en el estigma institucional y social, que debe abordarse a nivel de políticas. La prevención del VIH con PrEP no es “talla única para todos” y requiere un enfoque matizado y sensible al género. Se necesita más investigación sobre el uso de PrEP en mujeres cisgénero, embarazadas, lactantes y transgénero si queremos detener la transmisión del VIH para 2030.

Comentario

Actualmente, la mayoría de los servicios y estudios de PrEP se han centrado en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, esto enfatiza la necesidad de más investigación, especialmente en mujeres cisgénero, embarazadas, lactantes y transgénero. En los resultados de este estudio, además de revelar una falta significativa de literatura específica sobre PrEP para mujeres cis y transgénero en Europa, se identificaron barreras complejas para la adopción de PrEP, arraigadas en el estigma institucional y social.

10.6. Vigilancia epidemiológica molecular Pos-PrEP para identificar clústeres de transmisión del VIH-1 en expansión en España.

Referencia bibliográfica completa.

Título en inglés y autores: Elena Delgado Blanco, María Moreno Lorenzo, Sonia Benito Díez, Horacio Gil Gil, Miguel Thomson Okatsu y Grupo de Estudio de Nuevos Diagnósticos del VIH-1 en España. Sesión de Comunicaciones Orales. Publicado en: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 41 (2023):S1-S9

Palabras clave: VIH, transmisión, PrEP, profilaxis pre exposición.

Resumen

Introducción y objetivos. Desde 1999, hemos analizado filogenéticamente 15.482 infecciones por VIH-1 en pacientes de 11 CC.AA., identificando clústeres de transmisión (CTs). Tras la implementación de la profilaxis pre-exposición (PrEP) en España, hemos observado una reducción de los grandes CTs, pero otros continúan expandiéndose. El objetivo de este estudio es identificar CTs del VIH-1 en expansión en España tras la implementación de la PrEP.

Material y métodos. Se analizaron filogenéticamente secuencias de proteasa-retrotranscriptasa de pacientes infectados por VIH-1 con FastTree2. Se designaron CTs a los clados con ≥ 4 individuos, $\geq 50\%$ de origen español, apoyados por valores SH-like $\geq 0,95$. Comparamos los periodos pre-PrEP (pacientes diagnosticados en 2016-2019) y post-PrEP (en 2020- 2023) por CC.AA. Se estimó la dinámica de crecimiento poblacional de CTs mediante un método bayesiano, utilizando el modelo Bayesian skyline plot (BSP).

Resultados. El 42% de 4.055 infecciones por VIH-1 diagnosticadas en 2016-2023 en 11 CC.AA. se agrupaban en CTs. Se identificaron 39 CTs con ≥ 10 infecciones, que comprendían el 21% de los diagnósticos de este periodo. Comparando los periodos pre- y post-PrEP, se observa una disminución generalizada de nuevos diagnósticos en estos CTs, aunque en 16 CTs se registraron ≥ 5 diagnósticos post-PrEP en una sola CC.AA. En otros 3 CTs, se observó un fuerte crecimiento post-PrEP: B328, que aumentó de 1 a 17 diagnósticos en Castilla y León (CyL), 15 de ellos en Valladolid, de los que 9 se diagnosticaron en 2022 (45% de las infecciones analizadas diagnosticadas en Valladolid en 2022); B261, que forma un subclúster de 15 diagnósticos post-PrEP, incluyendo 10 de Burgos; y B289, con 20 diagnósticos post-PrEP, de los que 13 forman un subclúster, 8 de ellos diagnosticados en Burgos. B261 y B289 comprenden el 42% de las infecciones analizadas diagnosticadas en Burgos desde 2021. B328 y B261 se asocian a hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En B289, se registraron un 95% de varones y transmisión HSH (60%) y heterosexual (40%). Los individuos pertenecientes a estos CTs son 70% de origen español y 28% latinoamericano. Los análisis mediante BSP estimaron un crecimiento exponencial en periodo post-PrEP de B289 y B328.

Conclusión. Se identificaron 19 CTs del VIH-1 que siguen expandiéndose en diferentes CC.AA. tras la implementación de la PrEP, de los que 3 experimentaron una gran

expansión en CyL, mostrando los análisis filodinámicos un crecimiento post-PrEP en 2 de ellos. La vigilancia epidemiológica molecular y la filodinámica permiten detectar variantes virales en expansión, de utilidad para monitorizar y optimizar la eficacia de la PrEP.

Comentario

El estudio destaca la reducción generalizada de nuevos diagnósticos en los CTs después de la introducción de la PrEP, señalando una posible influencia positiva de esta intervención. Además, es relevante destacar la asociación de ciertos CTs con hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y la diversidad en las características demográficas y comportamientos de transmisión dentro de estos clústeres. Por otro lado, la identificación de CTs específicos que experimentaron un crecimiento post-PrEP, particularmente en algunas comunidades autónomas, ofrece datos cruciales para la atención de la salud pública a nivel regional.

10.7. Vacunación terapéutica de macacos rhesus infantiles infectados con SHIV y suprimidos con ART.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Bhrugu Yagnik, Tiffany Styles, Stella J. Berendam, Caroline Phan, Ria Goswami, Sedem Dankwa, Chiamaka A. Enemu, Diane G. Carnathan, Veronica Obregon-Perko, Ann Chahroudi, Guido Silvestri, Sallie R. Permar, Genevieve G. Fouda, Rama R. Amara. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 19-22, 2023 | Seattle, Washington. Abstract number 140. Session number: oral abstract sesión-05.

Palabras clave: VIH, vacuna, macacos, SHIV, ART.

Resumen

Introducción y objetivos. La transmisión del VIH a través de la lactancia materna es responsable de la mayoría de las nuevas infecciones pediátricas por VIH. El tratamiento antirretroviral (TAR) no logra erradicar los reservorios de VIH, lo que provoca una rápida recuperación viral después de interrumpir el TAR. Las intervenciones terapéuticas efectivas para eliminar los reservorios virales y, por lo tanto, retrasar o prevenir la recuperación viral en ausencia de TAR serían de gran valor para los niños que viven con el VIH y que, de lo contrario, deben recibir TAR durante toda su vida. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto inmunológico y virológico de la vacunación terapéutica basada en ADN/MVA/Proteína en un modelo pediátrico de macacos rusos infantiles infectados oralmente con SHIV y suprimidos con ART.

Material y métodos. Un total de 19 macacos rhesus infantiles de aproximadamente 4 semanas de edad fueron infectados oralmente con SHIV.C.CH505.375H.dCT y en TAR diario a las 8 semanas después de la infección. Después de lograr la supresión viral completa, un grupo de 9 animales fue vacunado por vía intramuscular con dos dosis cada una de SHIV-DNA-rhCD40L, SHIV-MVA y proteína CH505 SOSIP, bajo TAR. Diez macacos rusos no recibieron vacunas y sirvieron como controles sólo con TAR. A las 60 semanas después de la infección, se interrumpió el TAR (ATI) y se siguió a todos los macacos rhesus durante 14 semanas para estudiar la cinética de la recuperación viral. Se recogieron muestras de sangre periférica (PB), ganglios linfáticos (LN) y tejidos intestinales a lo largo del estudio para realizar múltiples análisis virológicos e inmunológicos.

Resultados. La vacunación terapéutica basada en ADN/MVA/proteína fue segura y altamente efectiva para inducir respuestas de células T CD4+ y CD8+ específicas de SHIV altamente funcionales en sangre periférica (PB) y ganglios linfáticos (LN) bajo tratamiento antirretroviral (TAR). La vacunación también expandió significativamente las células T CD8+ totales y específicas de SHIV que expresan granzima B y perforina en sangre periférica. Los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión específicos de HIV-Env aumentaron significativamente después de la vacunación y fueron significativamente más altos en comparación con el grupo solo con TAR. A pesar de la robusta activación

inmunológica inducida por la vacuna, esta no redujo los reservorios virales. Además, después de la interrupción del TAR, no se observaron diferencias en cuanto al tiempo hasta la recuperación viral o al control viral entre los grupos.

Conclusión. Estos datos demuestran que la vacunación terapéutica basada en ADN/MVA/proteína es segura y efectiva para generar una respuesta inmunológica robusta, tanto humoral como celular, específica de SHIV en macacos rhesus infantiles tratados con ART e infectados con SHIV. Es importante destacar que pueden ser necesarias intervenciones adicionales, como agentes de reversión de latencia o bloqueo de puntos de control inmunológico, para reducir los reservorios virales y alterar la dinámica de recuperación viral después de la suspensión del TAR en los macacos rhesus vacunados.

Comentario

A pesar de la robusta activación inmunológica, la vacunación no redujo los reservorios virales, y no se observaron diferencias significativas en la recuperación viral entre el grupo vacunado y el grupo solo con TAR después de la interrupción del tratamiento. Por lo que seguimos necesitando más estudios de investigación que aborden intervenciones efectivas con el objetivo de eliminar los reservorios virales y permitir retrasar o prevenir la recuperación viral en niños que viven con el VIH, especialmente cuando se interrumpe el TAR.

10.8. DOXYPPE y resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*, *Neisseria comensal* y *S. aureus*.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Anne F.Luetkemeyer, Deborah Donnell, Julia C.Dombrowski, Stephanie Cohen, Cole Grabow, Clare Brown, Cheryl Malinksi, Sharon K.Martens, Alison Cohee, Veronica Viar, Phong Pham, Susan P.Buchbinder, Diane V.Havlir, Connie L.Celum, Olusegun O.Soge. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 19-22, 2023 | Seattle, Washington. Abstract number 120. Session number: oral abstract sesión-03.

Palabras clave: ITS, PPE, doxiciclina, VIH, profilaxis post exposición, PrEP.

Resumen

Introducción y objetivos. La profilaxis post-exposición con doxiciclina (doxy-PEP) es altamente efectiva para reducir *N. gonorrhoeae* (GC), *C. trachomatis* (CT) y sífilis en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y mujeres transgénero (MTG). No se conoce el impacto del uso de doxy-PEP en la resistencia antimicrobiana (RAM) en *N. gonorrhoeae* y en bacterias que pueden causar enfermedades (*S. aureus*) o transmitir resistencia (*Neisseria spp*).

Material y métodos. Doxypep es un ensayo aleatorizado y abierto entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero (MTG) que viven con VIH o están en profilaxis pre exposición (PrEP) y que han tenido gonorrea (GC), clamidia (CT) o sífilis temprana en el último año. Los participantes fueron asignados al azar en proporción de 2:1 para recibir 200 mg de doxiciclina dentro de las 72 horas posteriores a tener relaciones sexuales sin condón o no recibir doxiciclina (tratamiento estándar). En los meses 0 (M0) y 12 (M12), se realizaron cultivos de hisopos nasales/orofaríngeos para *S. aureus* (SA) con resistencia a la doxiciclina (doxy-R) definida como una CIM ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ mediante la prueba E-test, y se realizaron cultivos de hisopos orofaríngeos para *Neisseria* comensales (doxy-R: CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ mediante la prueba E-test). A los participantes con una prueba positiva de GC se les indicó que regresaran para hisopos para el cultivo de GC a través del programa SURRG de los CDC (TCN-R: CIM $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ mediante dilución en agar). La proporción general con crecimiento o RAM en el M12 se comparó mediante la prueba exacta de Fisher.

Resultados. Entre el 19 de enero de 2021 y el 15 de julio de 2022, se aleatorizaron 546 hombres que tenían sexo con hombres (HSH) y se analizaron 502. La edad media fue de 39 años, con una mediana de 10 parejas sexuales en los últimos 3 meses. El seguimiento medio fue de 9 meses. La incidencia del primer episodio de clamidia o sífilis fue de 5,6 y 35,4 por 100 personas-año (PA) en los brazos de Doxy PEP y sin PEP, respectivamente (aHR: 0,16; IC del 95%: 0,08-0,30). La incidencia del primer episodio de gonorrea fue de 20,5 y 41,3 por 100 PA en los brazos de Doxy PEP y sin PEP, respectivamente (aHR: 0,49; IC del 95%: 0,32-0,76). La incidencia del primer episodio de gonorrea fue de 9,8 y 19,7 por 100 PA en los brazos de la vacuna antimeningocócica B y sin vacuna, respectivamente

(aHR: 0,49; IC del 95%: 0,27-0,88). No se informaron eventos adversos relacionados con el medicamento.

Conclusiones. Entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con profilaxis pre exposición (PrEP) para el VIH, la profilaxis post exposición (PPE) con doxiciclina redujo significativamente la incidencia de clamidia y sífilis, y también tuvo un impacto significativo en la incidencia de gonorrea. La vacuna antimeningocócica B también redujo la incidencia de gonorrea.

Comentario

El uso de doxiciclina como PPE podría equipararse a la PrEP frente al VIH, en el sentido de que no sería una intervención general, sino que constituiría una estrategia eficaz para determinadas personas en situación de mayor vulnerabilidad. Dicho esto, las futuras recomendaciones sobre el uso de la doxiciclina como estrategia de prevención de ITS tendrán que tener en cuenta las distintas tasas de eficacia en las diferentes poblaciones, así como la posible presencia de cepas con resistencia a este fármaco. Sería importante determinar si el uso intermitente de doxiciclina puede provocar un aumento de la resistencia a los antibióticos en las bacterias que causan las ITS o que viven de forma natural en el cuerpo, y si esta intervención puede desembocar cambios negativos en la flora intestinal.

10.9. DELIVER: Un estudio de seguridad de un anillo vaginal con dapivirina y PrEP oral para la prevención del VIH durante el embarazo.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Bunge Katherine, Balkus Jennifer E., Fairlie Lee, Mayo Ashley J., Nakabiito Clemensia, Nyaradzo, Gadama Luis, Matrimbira Moleen; Chappell Catherine Anne, Piper Jeanna, Chakhtoura Nahida, Szydlo Daniel W., Richardson Barbra, Hillier Sharon L. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 95(1):p 65-73, January 1, 2024. | DOI: 10.1097/QAI.0000000000003312

Palabras clave: PrEP, implantes vaginales, VIH, dapivirina, prevención.

Resumen

Introducción y objetivos. El embarazo representa un período de alto riesgo de adquisición de VIH. Los datos de seguridad para el anillo vaginal mensual con dapivirina (DVR) durante el embarazo son limitados. Aquí, informamos datos de las dos primeras cohortes de participantes embarazadas en MTN-042/DELIVER, un ensayo de fase 3b, aleatorizado y abierto sobre la seguridad de DVR y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) oral. MTN-042 se está llevando a cabo en 3 cohortes comenzando con edades gestacionales más avanzadas cuando los riesgos de exposición a medicamentos son menores.

Material y métodos. Mujeres embarazadas elegibles de 18 a 40 años en Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabue fueron asignadas al azar en proporción 2:1 para recibir DVR mensual o TDF/FTC diario. Los participantes en la cohorte 1 iniciaron el uso del producto entre las 36 semanas 0 días (36 0/7 semanas) y 37 6/7 semanas de gestación; los participantes en la cohorte 2 iniciaron el uso del producto entre las 30 0/7 y 35 6/7 semanas de gestación. Todos los participantes continuaron usando el producto hasta el parto o las 41 6/7 semanas de gestación. Se evaluaron los resultados y complicaciones del embarazo y se resumieron utilizando estadísticas descriptivas.

Resultados. Se inscribieron ciento cincuenta participantes en la cohorte 1, con 101 asignadas a DVR y 49 a TDF/FTC. Ciento cincuenta y siete participantes se inscribieron en la cohorte 2, con 106 asignadas a DVR y 51 a TDF/FTC. En ambas cohortes, las complicaciones del embarazo fueron poco frecuentes y similares a las tasas locales.

Conclusiones. En este primer estudio de un agente de prevención del VIH de acción prolongada durante el embarazo, los resultados adversos y las complicaciones del embarazo fueron poco comunes cuando se usaron DVR y TDF/FTC en el tercer trimestre del embarazo, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable para ambos productos de prevención.

Comentario

Se estima que la probabilidad de que una mujer contraiga el VIH durante el embarazo es hasta tres veces mayor que en otros momentos de su vida. Después del parto, cuando

muchas mujeres están amamantando, este riesgo aumenta aún más. Por este motivo, se están llevando a cabo diversos estudios de prevención dirigidos a este grupo poblacional. En particular, el presente estudio constituye el primer análisis del anillo de dapivirina en mujeres embarazadas y se destaca como uno de los pocos estudios sobre un producto de prevención del VIH en mujeres cisgénero embarazadas que arroja resultados prometedores. Estos resultados indican que la estrategia es segura cuando se implementa durante el tercer trimestre del embarazo.

10.10. Cabotegravir para la PReP del VIH en hombres negros y mujeres transgénero en Estados Unidos que tienen relaciones sexuales con hombres.

Referencia bibliográfica original completa

Título en inglés y autores: Hyman Scott, Brett Hanscom, Craig Hutchinson, Jonathan Lucas, Aditya Gaur, Colleen Kelley, Debora Dubar, Paul Richardson, Jim Rooney, Alex R.Rinehart, Adeola Adeyeye, Beatriz Grinsztejn, Raphael J.Landovitz, Sheldon Fields. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 19-22, 2023 | Seattle, Washington. Abstract number 161. Session number: oral abstract sesión-08.

Palabras clave: PrEP, cabotegravir, VIH, prevención, HSH.

Resumen

Introducción y objetivos. Las infecciones por VIH son desproporcionadamente más altas entre los hombres negros cisgénero y las mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH y MTG) en comparación con otros grupos raciales/étnicos en los Estados Unidos. Se demostró que el cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA) para la profilaxis preexposición (PrEP) del VIH es seguro y eficaz en diversas poblaciones a nivel mundial. Se evaluó la incidencia del VIH y la eficacia preventiva de CAB-LA entre HSH y MTG negros en los Estados Unidos que participaron en el ensayo HPTN 083.

Material y métodos. HPTN 083 es un ensayo clínico aleatorizado en curso que compara CAB-LA con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) oral diario para la prevención del VIH en HSH y MTG. Los participantes elegibles fueron asignados al azar 1:1 a CAB-LA o TDF/FTC y se siguieron durante 153 semanas para detectar infecciones por VIH; se evaluó la adherencia a TDF/FTC en un subconjunto de participantes del brazo TDF/FTC mediante muestras de plasma y manchas de sangre secas (DBS, por sus siglas en inglés). Este análisis pre especificado incluyó a participantes en sitios de EE.UU. que se autoidentificaron como negros/afroamericanos o de raza mixta, incluyendo negros.

Resultados. En los sitios de EE.UU., se inscribieron 1698 HSH y MTG: 844 (49.7%) negros y 852 (50.2%) no negros. La mayoría eran HSH (92.6%), menores de 30 años (61%) y no hispanos (82%). En la inscripción al estudio, los participantes negros y no negros informaron un número similar de parejas sexuales (media: 3 vs 4), actos receptivos de sexo anal en el último mes (media: 2 vs 3) y consumo de drogas recreativas en los últimos 6 meses (62.4% vs 72.6%); la sífilis prevalente en la visita basal fue más alta entre los participantes negros (4.0% vs 1.9%). Entre los HSH y MTG negros, la incidencia del VIH fue del 2.11% [Intervalo de Confianza del 95% (IC): 1.18-3.48%] en el brazo TDF/FTC y del 0.58% (IC del 95%: 0.16-1.49%) en el brazo CAB-LA [Razón de riesgo (HR): 0.28 (IC del 95%: 0.096-0.83)]. Entre los HSH y MTG no negros, la incidencia del VIH fue del 0.63% (IC del 95%: 0.21-1.48%) en el brazo TDF/FTC en comparación con el 0.00% (IC del 95%: 0.00-0.44%) en el brazo CAB-LA [HR: 0.086 (IC del 95%: 0.004-2.060)]. En un subconjunto de 151 participantes, las métricas basadas en DBS consistentes con >4 dosis/semana de

TDF/FTC fueron más bajas entre HSH y MTG negros (64.7%) que entre los no negros (81.2%). La inyección en el momento adecuado de CAB-LA fue alta (89.7%) y similar entre HSH y MTG negros y no negros.

Conclusiones. En esta cohorte estadounidense de HSH y MTG, aunque la incidencia del VIH fue mayor entre los participantes negros en ambos brazos del estudio, la eficacia protectora de CAB-LA frente a TDF/FTC fue consistente. CAB-LA es una herramienta poderosa para la prevención del VIH, que contribuye a reducir la incidencia del VIH entre HSH y MTG negros. La implementación debe centrarse en garantizar el acceso y abordar las disparidades en la incidencia del VIH en estas poblaciones.

Comentario

Cabotegravir inyectable de acción prolongada, un medicamento aprobado para la profilaxis pre-exposición (PrEP), se presenta en este estudio como la alternativa más eficaz en comparación con otros tipos de PrEP, como la pastilla oral diaria o el anillo vaginal de dapivirina, que pueden tener desafíos de adherencia. La ventaja de su uso universal y su administración bimensual hace del CAB-LA un fármaco muy prometedor que ayudará a que millones de personas en situaciones muy vulnerables y en alto riesgo puedan evitar la infección por VIH.

