

Caso Clínico

Infección por el VIH

Eugènia Negrodo

Fundació de la Lluita contra la Sida

Hospital Germans Trias i Pujol

Badalona

Caso clínico

Antecedentes epidemiológicos y estilo de vida

- Varón
- 62 años de edad
- Fumador 8 cigarrillos/día
- Ejercicio físico: 2 días/semana (hasta hace 3 meses)
- Índice de masa corporal: 28

Antecedentes de interés

- Infección por el VIH (2004)
- Linfoma No Hodgkin tratado con quimioterapia (2006)
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Osteopenia lumbar y cadera (t score -2,3DS)

Tratamiento habitual

- DRV/cobi (Rezolsta[®]) + FTC/TDF (Truvada[®])
- Enalapril 20 mg/día
- Atorvastatina 20mg/día

Caso clínico

Historia actual

- Recientemente fue diagnosticado de **hernias discales** L4-L5 y L5-S1 por su traumatólogo al consultar por un **dolor en región lumbar de meses** de evolución. Precisó reposo y analgesia con AINES + omeprazol.
 - Actualmente sigue con lumbalgias y se valora hacer infiltraciones con corticoides.
 - Ha dejado el ejercicio.
-
- Hace 2 meses fue diagnosticado de **HBP** por su urólogo al consultar por sd prostático. Han iniciado tamsulosina.
 - El paciente refiere intolerancia a la tamsulosina con episodios sugestivos de hipotensión ortostática.

Caso clínico: Descenso FGR

Exploraciones
complementarias
solicitadas

- **Analítica:**
- Creatinina 1,22
- FG 55 ml/min/1,73 m²
- Vitamina D: 14.

COBI Inhibits Active Tubular Secretion of Creatinine, Resulting in Increased S_{Cr}^{1,2}

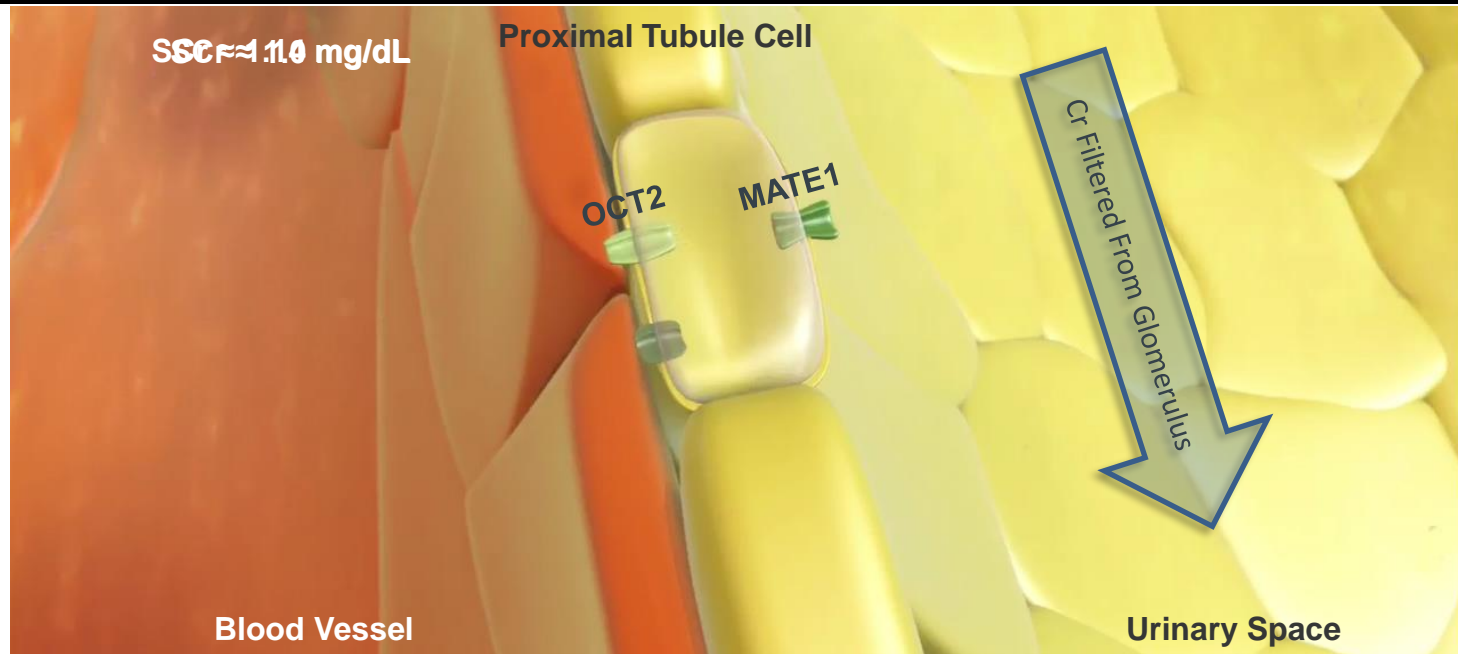
- Preclinical studies indicate that COBI blocks a transport pathway used for creatinine secretion from the proximal tubule by inhibiting a transport protein called MATE1 that responsible for transporting creatinine into the proximal tubule¹⁻³
- Other drugs have been reported to block tubular secretion of creatinine, such as ritonavir, cimetidine, and trimethoprim⁴⁻⁶



Creatinine



Cobicistat



For illustrative purposes only.

¹ Lepist EI, et al. ICAAC 2011. Abstract A1-1724; ² German P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:32-40; ³ Lepist EI, Ray AS. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8:433-448; ⁴ Cohen C, et al. CROI 2010. San Francisco, CA. 58LB; ⁵ Andreev E, et al. *J Intern Med*. 1999;246:247-252; ⁶ Naderer O, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:2466-2470.

Caso clínico: Osteoporosis

Exploraciones
complementarias
solicitadas

Rx tórax y lumbar: Descarta aplastamiento vertebral.

Densitometría ósea: Osteoporosis lumbar (t-score L1-L4 - 3,5 DS), osteopenia en cadera (t-score trocanter -2,4; cuello femoral -2,3; fémur total -2,3).

Estudio osteoporosis secundaria: Vitamina D: 14.

Caso clínico : Osteoporosis

Consejos sobre el estilo de vida

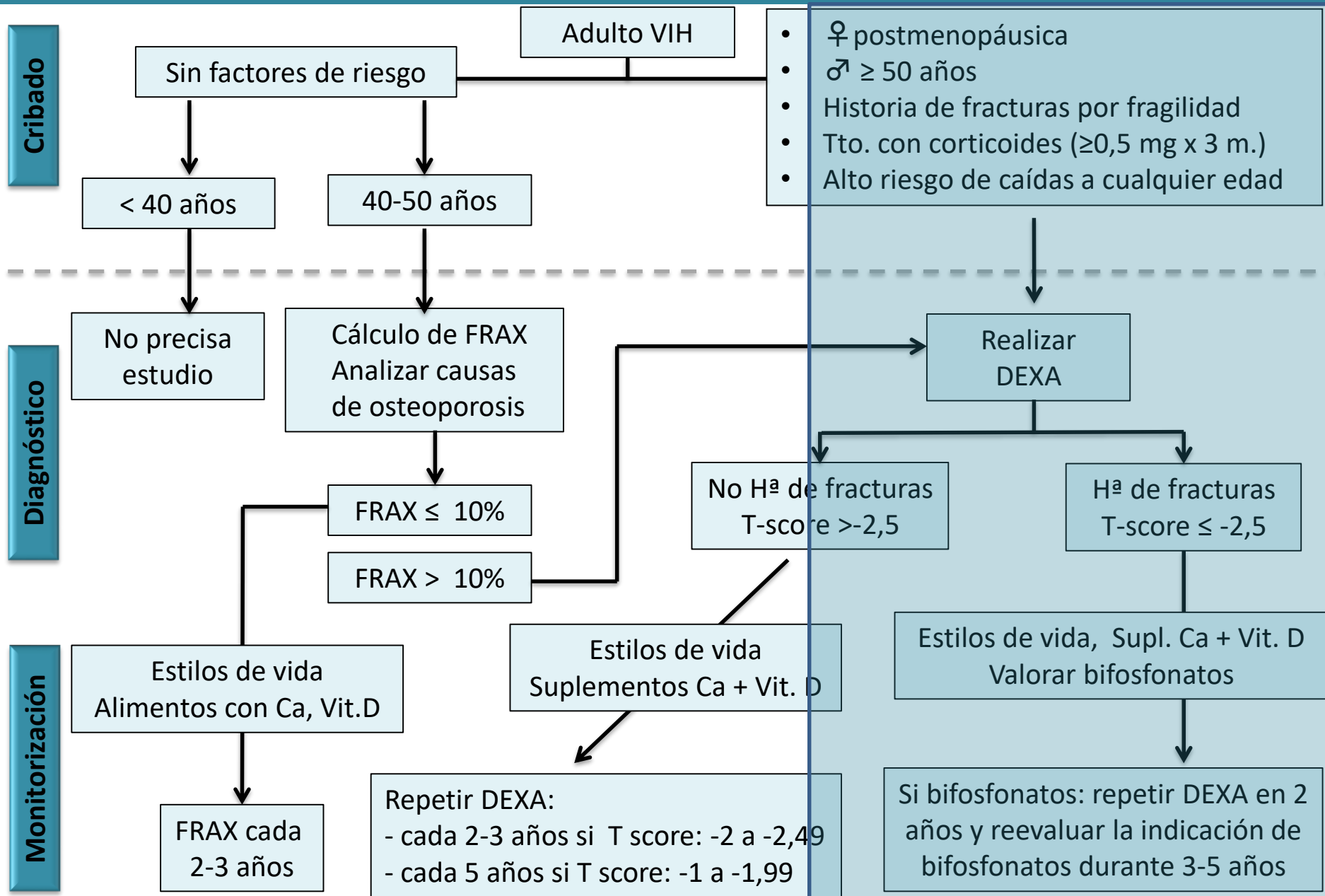
- Abandonar el hábito tabáquico.
- Dieta rica en calcio (1000-1200 mg/día)
- Suplementos orales con vitamina D (Hidroferol[®], 1 ampolla, vía oral/mes).
- Se recomienda natación para reforzar musculatura paravertebral.
- Añadir ejercicio cardiovascular de forma regular; se aconseja caminar.

Tratamiento de la osteoporosis Y seguimiento

- Bifosfonatos orales: Alendronato 70 mg/semanal.
- Densitometría de control en 1-2 años y revalorar el tratamiento con alendronato.

Diagnóstico y seguimiento

Modificado de: Brown TT, CID 2015
Modificado de: Martínez E, EIMC 2014



Tratamiento de la osteoporosis

Estudios publicados con bifosfonatos:

Alendronato	
Guaraldi G	HIV Clin Trials. 2004; 5(5):269-77
Negredo E	AIDS. 2005; 19(3):343-345
McComsey GA	AIDS. 2007; 21(18):2473-2482
Mondy K	J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 38(4):426-431
Zoledronato	
Bolland MJ	J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(4):1283-1288
Bolland MJ	J Bone Miner Res. 2008; 23(8):1304-1308
Huang J	AIDS. 2009; 23(1):51-57
Negredo E	HIV Med. 2015.
Risedronato	
Pepe J	Endocrine. 2014; 47:456-462
Metaanálisis	
Pizone MR	AIDS Review .2014;16:213-22

Falta de estudio en población con infección por el VIH sobre la eficacia y seguridad de otros fármacos como: raloxifeno, calcitonina, denosumab, etc.

Caso clínico

Tratamiento que recibe

- DRV/cobi (Rezolsta[®]) + FTC/TDF (Truvada[®])
- Enalapril 20 mg/día
- Atorvastatina 20mg/día
- AINES según dolor
- Omeprazol
- Tamsulosina
- Infiltraciones con corticoides
- Alendronato semanal

Caso clínico

A considerar

- DRV/cobi (Rezolsta®) → **Toxicidad ósea de IPs??**
- FTC/TDF (Truvada®) → **Toxicidad renal / ósea**
- Enalapril 20 mg/día
- Atorvastatina 20mg/día
- AINES según dolor → **Toxicidad renal**
- Omeprazol ← **atazanavir / rilpivirina**
- Tamsulosina ← **cobicistat**
- Infiltraciones con corticoides ← **cobicistat**
- Alendronato semanal

Caso clínico: Toxicidad

Para evitar
tenofovir

Terapias triples:

Darunavir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza®)

Elvitegravir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Genvoya®)

Sustitución del tenofovir por abacavir (p.e. Kivexa®)

Sustitución del Truvada® por FTC/TAF (Descovy®)

Biterapias:

Darunavir/c (Rezolsta®) + Lamivudina (Estudio DUAL)

Darunavir /rito+ raltegravir (Estudio NEAT)

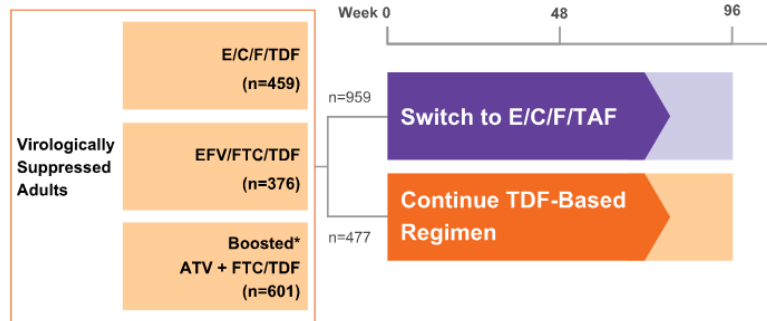
Darunavir /rito + rilpivirina (Estudio MIDAS) ← omeprazol

Atazanavir/c (Evotaz®) + Lamivudina (Estudio ATLAS)

Dolutegravir + lamivudina (Estudio Dolam)

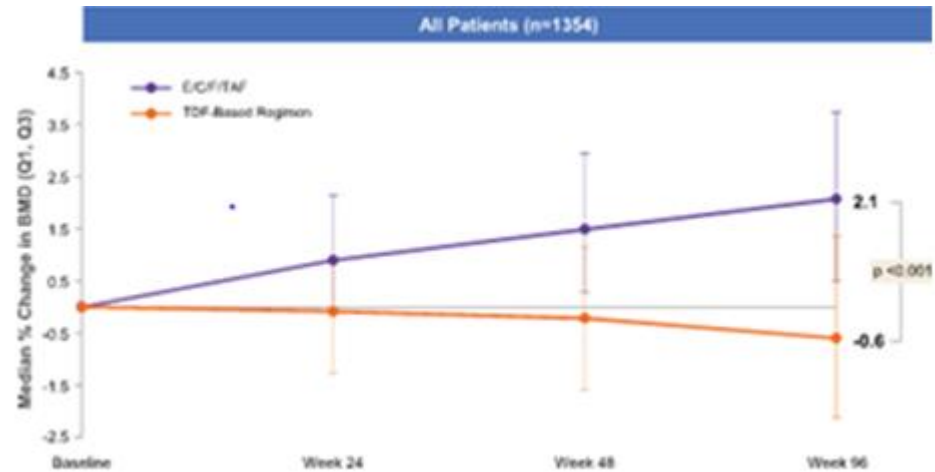
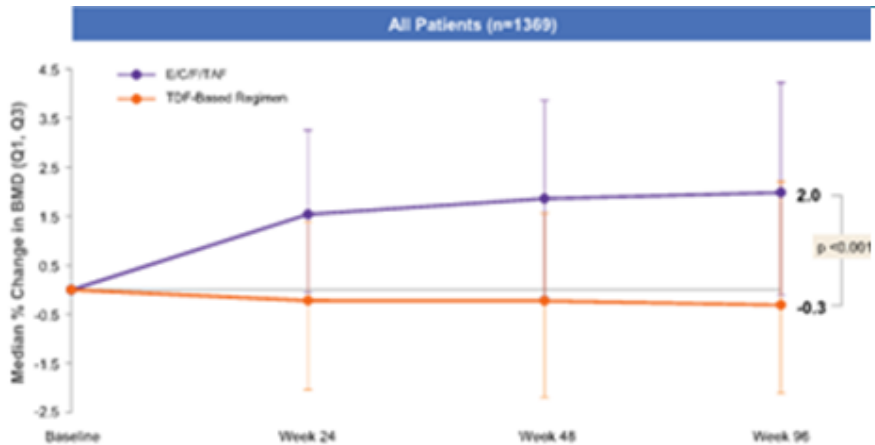
Dolutegravir + rilpivirina (Estudio Sword) ← omeprazol

Opciones terapéuticas: Tenofovir alafenamida (TAF)



SPINE BMD

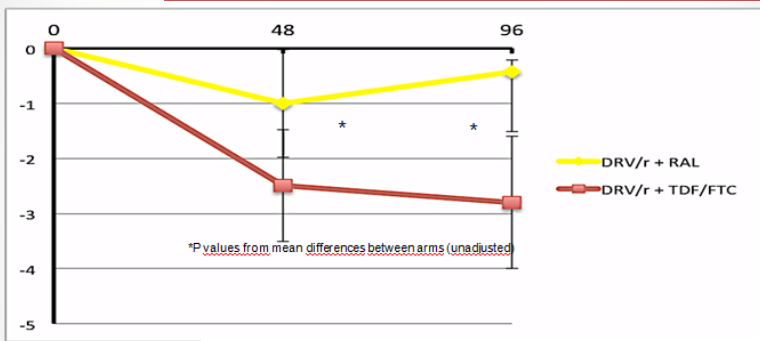
HIP BMD



Opciones terapéuticas: Biterapias libres de nucleósidos

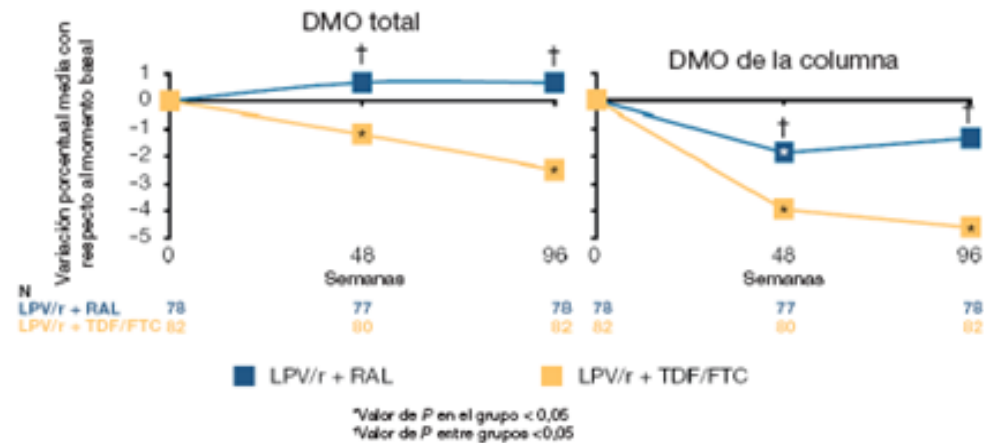
Estudio NEAT 001

NEAT 001: mean % change in lumbar spine BMD



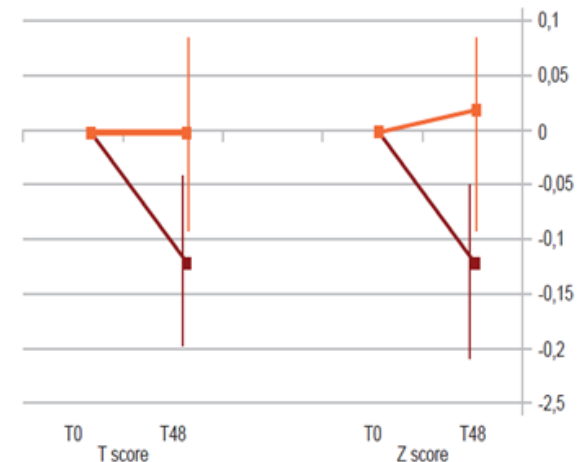
	48 weeks		96 weeks	
	N	Mean % change (95% CI)	N	Mean % change (95% CI)
DRV/r + RAL n = 70	51	-1.0 (-1.98, -0.02)	48	-0.43 (-1.51, 0.65)
DRV/r + TDF/FTC n = 76	63	-2.49 (-3.51, -1.47)	57	-2.8 (-4.0, -1.6)
Mean difference (95% CI); p		-1.49 (-2.94, -0.04); p = 0.046*		-2.37 (-4.0, -0.74); p = 0.0054*

Estudio PROGRESS



Estudio PROBE

RPV+DRV/rtv Controls



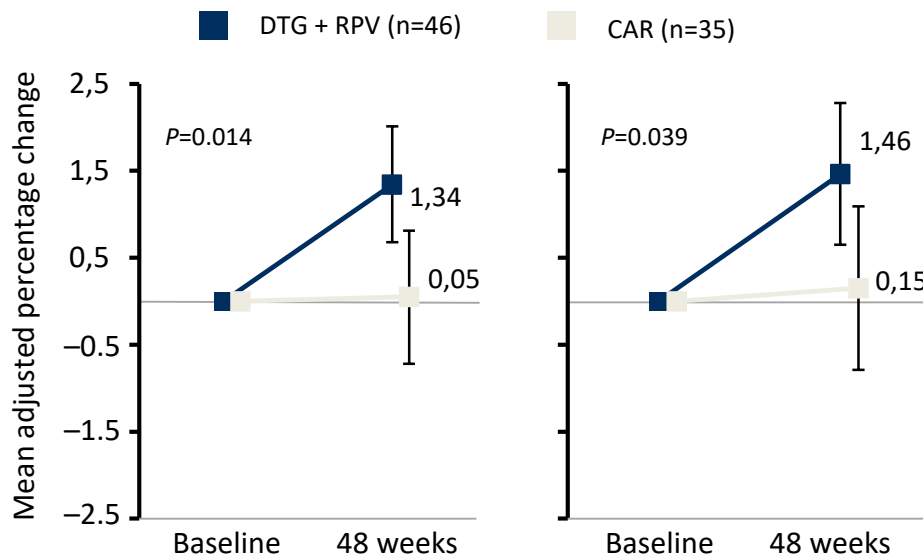
- Bernardino JI, et al (NEAT001/ANRS143 Study). Lancet HIV. 2015;2:e464-73.
- Haskelberg H, et al. (PROGRESS study). J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;67:161-8.
- Crespo M et al. (OLE-LIP Substudy). HIV Clin Trials. 2016;17:89-95.

Opciones terapéuticas: Biterapias libres de nucleósidos

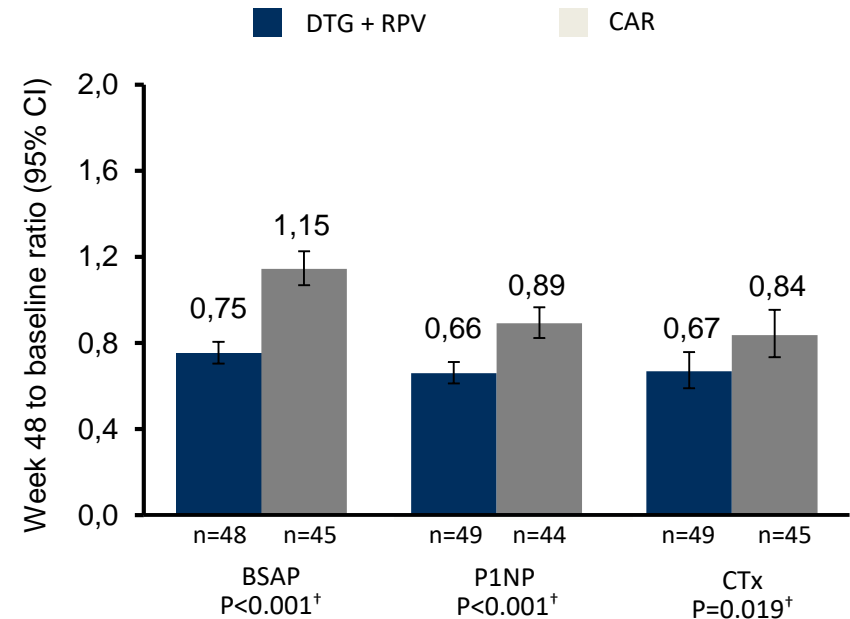
Sub-Study 202094 of SWORD-1 and -2:

Switch to DTG + RPV QD vs. continue therapy with a TDF-containing regimen

Adjusted Change From Baseline in **Total Hip and Lumbar Spine BMD** (g/cm²) at Week 48*



Adjusted Week 48 to Baseline Ratio in **Bone Markers**



- BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; CTx, type-1 collagen cross-linked C-telopeptide; P1NP, procollagen type 1 N-propeptide.
- *BMD P values are from an ANCOVA model adjusted for baseline BMD, age at baseline, and baseline BMI. [†]Biomarker P values show comparisons between DTG + RPV and CAR at Week 48 for each marker, adjusted for baseline third-agent class, age, sex, BMI, smoking status, and baseline biomarker level. Statistical model uses log-transformed data.
- McComsey G, et al. IAS 2017. Poster TUPDB0205LB

Opciones terapéuticas: Biterapias libres de nucleósidos

Renal Biomarkers: Change From Baseline to Week 48 Pooled SWORD Data

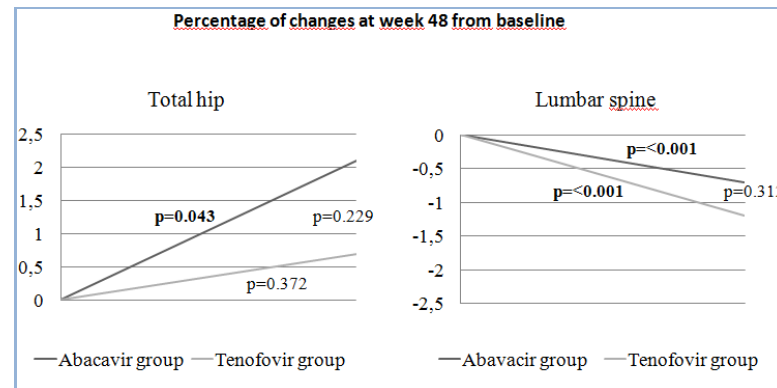
Renal biomarker	DTG + RPV		CAR	
	n	Median (min, max)	n	Median (Min, Max)
Cystatin C, mg/L				
Baseline	511	0.70 (0.3, 1.3)	505	0.70 (0.4, 1.3)
Week 48	483	0.00 (-0.4, 0.5)	482	0.00 (-0.4, 0.4)
Retinol binding protein (urine), nmol/L				
Baseline	487	5.61 (0.37, 190.50)	484	5.13 (0.37, 190.50)
Week 48	453	-1.87 (-189.98, 17.92)	455	-0.76 (-169.06, 186.72)
Beta-2 microglobulin (urine), nmol/L				
Baseline	319	14.41 (6.78, 11,271.22)	325	14.41 (6.78, 4830.52)
Week 48	161	-3.39 (-11,129.70, 125.42)	174	0.00 (-333.05, 3411.03)
Urine phosphate, mmol/L				
Baseline	486	19.70 (3.22, 81.40)	480	19.54 (3.22, 64.60)
Week 48	453	-0.65 (-66.86, 66.21)	453	-0.97 (-43.93, 59.76)

Cambio del tratamiento antirretroviral según la densidad mineral ósea (DMO)

- Sustituir TDF por abacavir (ABC) o raltegravir (RAL) en pacientes con osteoporosis (p.e. Estudio Osteo-TDF; *Brown T, et al. CID 2015*).

Estudio Osteo-TDF

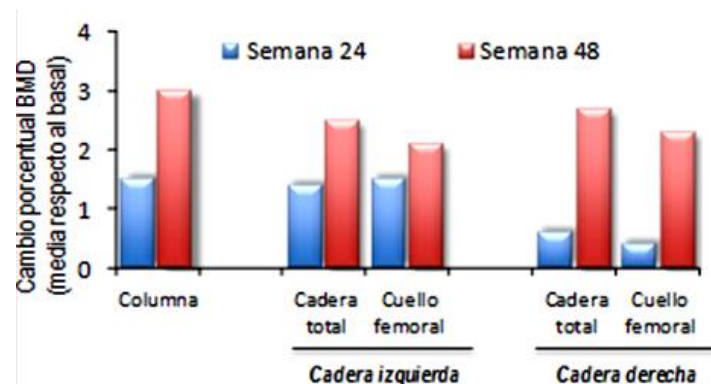
Negredo et al. JAC 2014.



- Sustituir el IP/r por otra alternativa como RAL en pacientes con osteoporosis (Estudio TROP).

Estudio TROP

Blonch M. 19th CROI.
Seattle, 2012. Abstract 878.

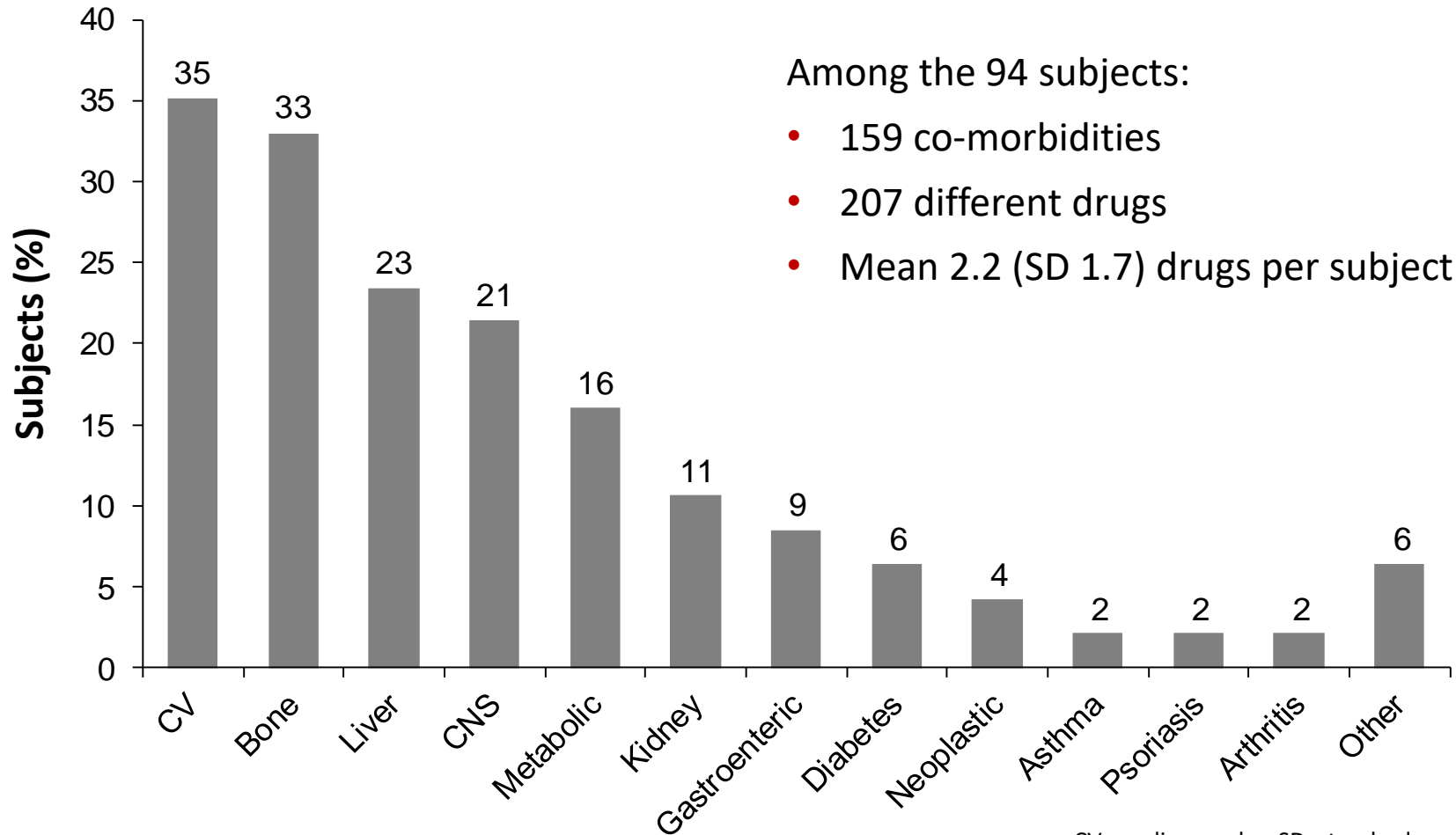


Caso clínico: Interacciones

	BOOSTED FREE AGENTS						BOOSTED AGENTS	
	DTG	BIC	RAL	EFV	ETV	RPV	EVG/c	DRV/r
Antacids	■	■	■	◆	◆	■	■	◆
Beclometasone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Buprenorphine	◆	◆	◆	■	▲	◆	◆	■
Budesonide	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Ergotamine	◆	◆	◆	●	●	▲	◆	◆
Ethinylestradiol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Fluticasone	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Methadone	◆	◆	◆	■	▲ *	▲	◆	◆
Salmeterol	◆	◆	◆	■	■	▲	◆	◆
Sildenafil (erectile dysfunction)	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
St. John's wort	●	●	■	●	●	●	◆	◆
Varenicline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	BOOSTED FREE AGENTS						BOOSTED AGENTS	
	DTG	BIC	RAL	EFV	ETV	RPV	EVG/c	DRV/r
Stimulants	Amyl nitrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Cocaine	◆	◆	◆	■	■	▲	■
	Ecstasy (MDMA)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
	Mephedrone	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
	Methamphetamine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
	Alcohol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Alprazolam	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Codeine	◆	◆	◆	▲	▲	◆	▲
	Diazepam	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	GHB (gamma hydroxybutyrate)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Depressants	Heroin (diamorphine)	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Hydrocodone	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Hydromorphone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Ketamine	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Pethidine (meperidine)	◆	◆	◆	■	■	◆	▲
	Midazolam (oral)	◆	◆	◆	●	■	◆	●
	Morphine	◆	◆	◆	■	▲	◆	■
	Oxycodone	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Triazolam	◆	◆	◆	●	■	◆	●
Hallucinogens	Cannabis	◆	◆	◆	■	■	◆	▲
	Lysergic acid diethylamide (LSD)	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Phencyclidine (PCP, angel dust)	◆	◆	◆	■	■	◆	■

Caso clínico: Comorbilidades



• CV, cardiovascular; SD, standard deviation

Caso clínico

Para evitar
cobicistat /
IPs

Terapias triples:

Darunavir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza[®])

Elvitegravir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida
(Genvoya[®])

Sustitución del tenofovir por abacavir (p.e. Kivexa[®])

Sustitución del Truvada[®] por FTC/TAF (Descovy[®])

Biterapias:

Darunavir/c (Rezolsta[®]) + Lamivudina (Estudio DUAL)

Darunavir /rito+ raltegravir (Estudio NEAT)

Darunavir /rito + rilpivirina (Estudio MIDAS) ← omeprazol

Atazanavir/c (Evotaz[®]) + Lamivudina (Estudio ATLAS)

Dolutegravir + lamivudina (Estudio Dolam)

Dolutegravir + rilpivirina (Estudio Sword) ← **omeprazol**

EFICACIA y SIMPLICIDAD de la pauta
¿Tomar 3 fármacos?
¿2 es suficiente? ¿STR?

COSTE ECONÓMICO

Baja TOXICIDAD
y alta
TOLERABILIDAD

¿Qué régimen
escoger?

Preservación potencial de
FUTURAS OPCIONES de
tratamiento

Potencial INTERACCIONES
Envejecimiento.
Comorbilidades.



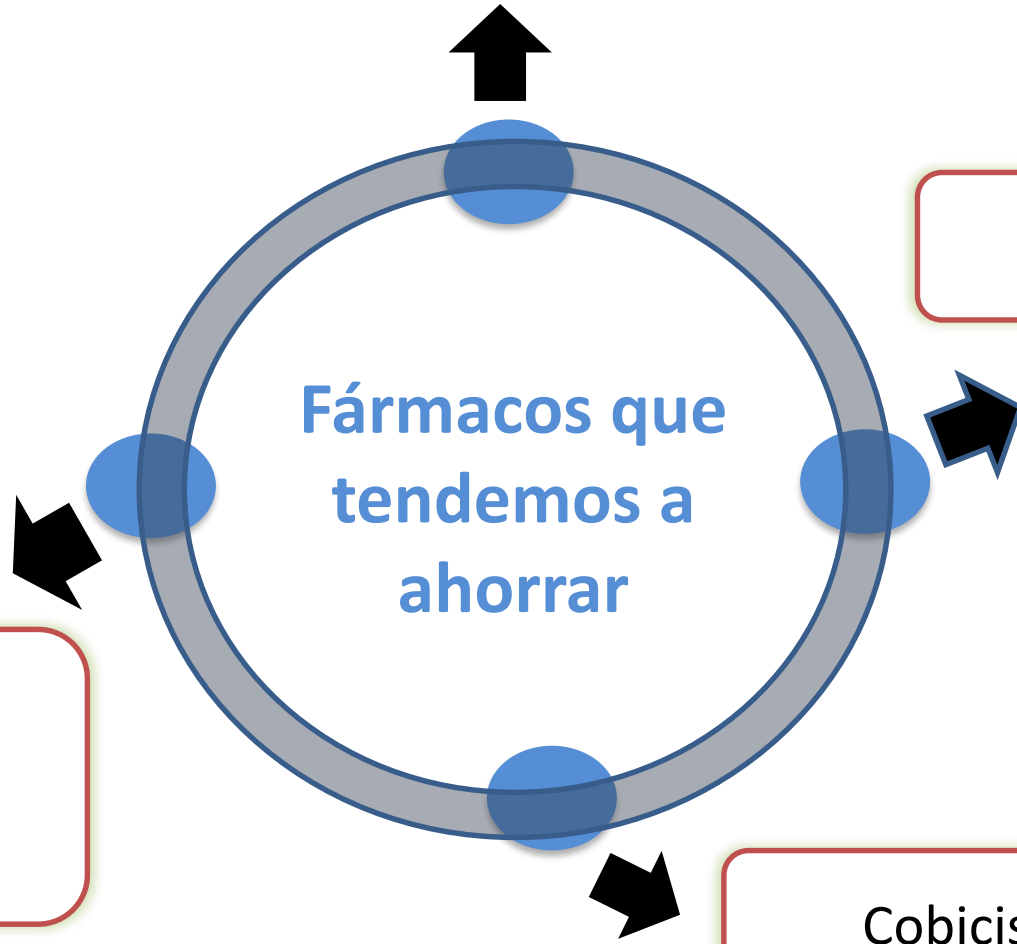
Nucleósidos (TDF, ABC)

Inh proteasa

Fármacos que
tendemos a
ahorrar

Cobicistat

Ajustar dosis
según FGR /
Hemodialisis
(FTC, TDF)



Caso clínico

	Once daily	Food requirements	Time-of-day requirements	Booster-free	Notes
DTG ^{1,2}	Yes	No	No	Yes	STR
BIC ³	Yes	No	No	Yes	STR
RAL ⁴	Yes	No	No	Yes	QD and BID regimens available. No STR
EFV ⁵	Yes	Yes	Yes	Yes	Recommended: Bedtime dosing, and empty stomach. STR
RPV ⁶	Yes	Yes	No	Yes	Take with food. STR
EVG/c ⁷	Yes	Yes	No	No	Take with food. STR
DRV/r or c ⁸	Yes	No	No	No	STR

- *In the presence of integrase resistance DTG should be taken BID, preferably with food.
- BID = twice daily; BIC = bictegravir;
- DRV/r = ritonavir-boosted darunavir;
- DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz;
- EVG/c = cobicistat-boosted elvitegravir;
- QD = one daily; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine.

- 1. Trumeq SmPC. February 2018 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3318>;
- 2. Tivicay SmPC. July 2017 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28545>;
- 3. Biktarvy PI. http://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/biktarvy/biktarvy_pi.pdf?la=en;
- 4. Isentress SmPC. September 2017 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6171>;
- 5. Atripla SmPC. May 2017 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6173>;
- 6. Eviplera SmPC. January 2018 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2764/smpc>;
- 7. Stribild SmPC. November 2017 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3154>;
- 8. Prezista SmPC. July 2017 update. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1259/smpc>;

• All accessed March 2018.

Caso clínico

Para evitar
cobicistat /
IPs

Terapias triples:

Darunavir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza®)

Elvitegravir/c/emtricitabina/tenofovir alafenamida
(Genvoya®)

Sustitución del tenofovir por abacavir (p.e. Kivexa®)

Sustitución del Truvada® por FTC/TAF (Descovy®)

→ Raltegravir o Dolutegravir o Rilpivirina/Etravirina + Kivexa®
o Descovy®

Biterapias:

Darunavir/c (Rezolsta®) + Lamivudina (Estudio DUAL)

Darunavir /rito+ raltegravir (Estudio NEAT)

Darunavir /rito + rilpivirina (Estudio MIDAS) ← omeprazol

Atazanavir/c (Evotaz®) + Lamivudina (Estudio ATLAS)

Dolutegravir + lamivudina (Estudio Dolam)

Dolutegravir + rilpivirina (Estudio Sword) ← omeprazol

Caso clínico

Futuras pautas

- Biktarvy® (bictegravir/FTC/TAF) ← **interacciones?**
- Odefsey® (rilpivirina/FTC/TAF) ← **omeprazol /con comida**