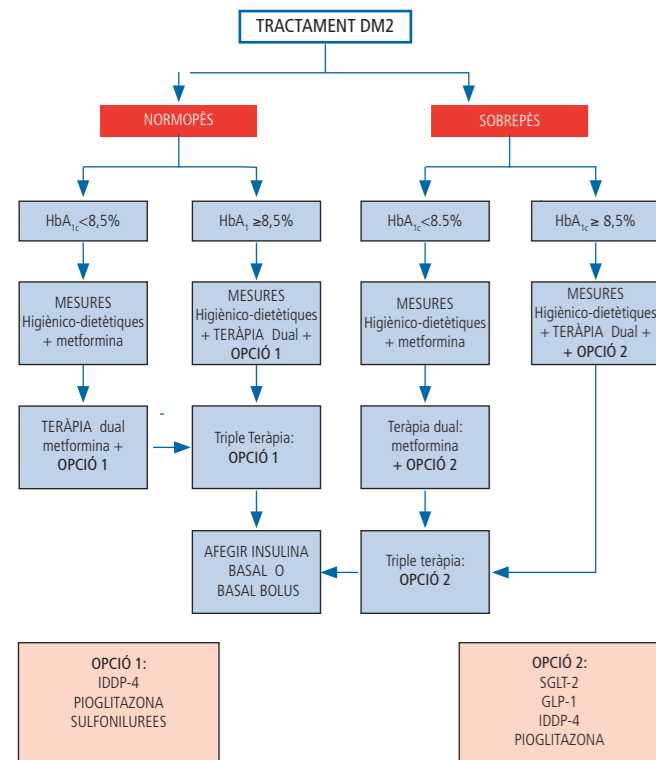


Algoritme terapèutic DM (Adaptat de Document consens 2017 i EASD i ADA)



NOTA: Els fàrmacs que figuren tant en l'opció 1 com la 2 es poden utilitzar per ordre de preferència per l'evidència que existeix en població general amb DM.

Apartat D

Taula 7. Característiques dels fàrmacs pel tractament de la DM en VIH

Intervenció	Dosi	Reducció A1c	E.secundaris	Interaccions	comentaris
Estil de vida	Dieta i exercici	1-2%	No	No	Adherència escassa
Metformina	850 - 2500 mg/dia	1-2%	Diàrrea, meteorisme	Ajustar dosi amb DTG, RPV i cobicistat	Baix cost. No en acidosis làctica ni MRC
Sulfonilurees i glidines	1-3 comp/dia	1%	Hipoglicèmia, augment de pes	Ajustar dosi amb cobicistat, IP, NNRTIs	Baix cost
Inhibidors-DPP4	1-2 comp/dia	0.75%	Escasos Rino-faringitis, angioedema	Ajustar dosi amb cobicistat, IP i NNRTIs	Poca experiència en VIH
Anàlegs GLP-1	1inj/ 24 h-setmana	0.75-1%	Nàusees, vòmits, pancreatitis	No	En obesitat (IMC>30Kg/m²)
Pioglitazona	15-45 mg/dia	0.5-1.4%	Edema, Insuficiència cardíaca, fractures	Ajustar dosi amb cobicistat, IP i NNRTIs	Càncer de bufeta urinària. Sol si lipoatròfia
Inhibidors SGLT2	1 comp/dia	0.75-1%	Infeccions gènito-urinàries, cetoacidosis euglucèmica	Potencial ajustament de doside canaglifozina amb EFV i RTV	No experiència. Reducció de mortalitat en població no VIH
Insulina	variable	Sense límit	Hipoglicèmia, guany de pes	no	Noves insulines en desenvolupament

Adaptat de Documento de consenso* i EASD i ADA

3.4 Dislipèmia

La dislipèmia és freqüent entre els pacient amb infecció per VIH, tan per factors propis del VIH (inflamació, activació immune), com del TARV.

Les guies actualment recomanen valorar la indicació d'iniciar estatines, d'alta o moderada intensitat, en funció del RCV individual. En general recomanen el seu ús a pacients amb MCV establerta, DM o RCV elevat. El principal objectiu terapèutic és reduir el c-LDL.

Taula 8. Classificació de les estatines en funció de la seva intensitat en la reducció de LDL

Estatines d'alta intensitat	Estatines de moderada intensitat	Estatines de baixa intensitat
Reducció de LDLc ≥50%	Reducció de LDLc entre 30-50%	Reducció de LDLc <30%
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20mg Rosuvastatina 10mg Pitavastatina 2-4mg Pravastatina 40mg Fluvastatina 40mg //lib prolongada	Pravastatina 10-20mg Pitavastatina 1 mg Fluvastatina 20-40 mg

Les estatines més recomanades en la població VIH són les esmentades en la taula prèvia.

La simvastatina i la lovastatina tenen interaccions significatives amb IPs i efavirenz.

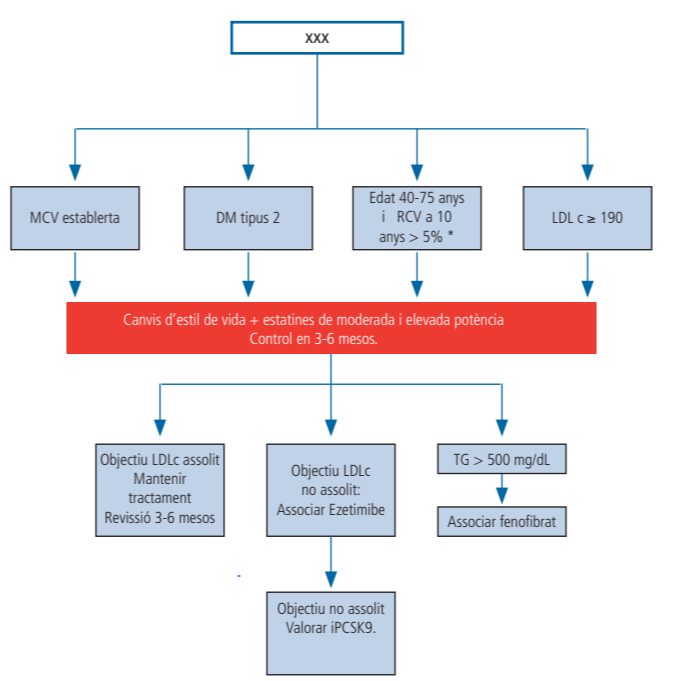
En les darreres recomanacions els objectius terapèutics en els pacients de molt alt risc i d'alt risc són de 70 i 100mg/dL respectivament.

Taula 10. Interaccions de fàrmacs hipolipemiants amb antiretrovirals (Adaptada de Consenso*)

	Atorva	Rosu	Prava	simva	Pita	fenofibrat	ezetimibe
ATV	↑	↑	↑	×	↑	=	↑
DRV	↑	↑	↑	×	=	=	=
COBI	↑	↑	↑	×	↑	=	=
RTV	↑	↑	=	×	=	=	=
EFV	↓	=	↓	↓	=	=	=
NPV	↓	=	=	↓	=	=	=
ETR	=	=	=	↓	=	=	=
RPV	=	=	=	=	=	=	=
RAL	=	=	=	=	=	=	=
DTG	=	=	=	=	=	=	=
MVG	=	=	=	=	=	=	=

×: No s'haurien de co-administrar; =: No interaccions;
 ↓ Reducció esperada de l'eficàcia hipolipemiant pel descens de nivells plasmàtics de *estatina;
 ↑ Precaució per increment de nivells d'estatina i risc potencial de toxicitat.

Algoritme del tractament de la dislipèmia en pacients VIH en TARV.



Adaptat de les JOINT ESC Guidelines 2016, ACC/AHA Guidelines 2014 i EACS Guidelines 2017**

*S'haurà d'individualitzar segons les característiques de cada pacient. Taula SCORE.

Les estatines són els fàrmacs hipolipemiants d'elecció. En el pacient amb infecció per VIH s'ha de tenir en compte tant l'eficàcia com les potencials interaccions amb els fàrmacs ARV, a més a més de vigilar la possible toxicitat hepàtica i muscular com en la població general.

L'atorvastatina acostuma a ser l'estatina d'elecció per la seva eficàcia i experiència clínica. Es metabolitza parcialment pel sistema CYP3A4, pel que les dosis màximes en pacients tractats amb IP o II potenciat amb ritonavir o cobicistat seran menors que en la població general (20 o 40 mg/ dia). La simvastatina està contraindicada amb els IP o II potenciat amb ritonavir o cobicistat per l'alt risc d'efectes secundaris a l'augmentar els nivells de l'estatina per la inhibició del CYP3A4. En aquests pacients la pitavastatina té un bon perfil d'interaccions, un perfil d'efectes adversos favorables, sense alterar el metabolisme de la glucosa. La rosuvastatina és una estatina potent, que no presenta interaccions rellevants, però que pot empitjorar la resistència a la insulina.

ALTRES FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS:

- **Fibrats:** Si els nivells de triglicèrids es mantenen >500mg/dl tot i les mesures dietètiques i d'estil de vida, es recomana iniciar fibrats, que no tenen interaccions importants amb els ARV. El fenofibrat seria d'elecció i el gemfibrozil en cas de malaltia renal crònica.
- **Ezetimibe:** Redueix l'absorció de colesterol intestinal i estaria indicat en cas d'insuficient control lipídic amb estatines. No té interaccions significatives amb els ARV.
- **Anticossos monoclonals anti-PCSK9 (alirocumab, evolocumab):** alta potència hipolipemiant i sense interaccions esperades amb els fàrmacs ARV. Actualment amb indicacions restringides. Estudis en població amb infecció per VIH en desenvolupament.

Valorar canvi de TAR per a millorar el perfil metabòlic: Els fàrmacs ARV utilitzats actualment tenen en general un perfil lipídic favorable. Tot i que ocasionalment es pot plantejar un canvi de TAR per millorar el perfil metabòlic, s'ha de tenir sempre en consideració l'historial de resistències i tractaments previs per garantir un bon control virològic.

SIGLES:

- 3TC: Lamivudina,
- ABC: abacavir;
- ARAI: antagonistes dels receptors de l'angiotensina II;
- ARV: antiretrovirals,
- ATV/r Atazanavir/ritonavir;
- ATV/c: atazanavir/cobicistat;
- ddl: didanosina;
- DM: Diabetis Mellitus;
- DRV/c: darunavir/cobicistat;
- DRV/r: darunavir/ritonavir;
- d4T: estavudina;
- DTG: dolutegravir;

- FTC: entricitabina
- ETV: etravirina;
- EFV: efavirenz;
- FPV/r: Fosamprenavir/ritonavir;
- EVG/c: elvitegravir/cobicistat
- GLP-1: pèptid anàleg del glucagó tipus 1;
- HTA: hipertensió arterial;
- IDPP4: inhibidors de la dipeptilpeptidasa 4;
- ISGLT2: Inhibidors SGLT2;
- IECA: inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina;
- MCV: Malaltia cardiovascular;
- MRC: Malaltia renal crònica;
- MVC: maraviroc;
- NVP: Nevirapina;
- LPV/r: lopinavir/ritonavir;
- LDL lipoproteïna de baixa densitat.
- ITINN: inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids;
- ITIAN: inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs dels nucleòsids;
- IP: inhibidors de la proteasa;
- MCV: malaltia cardiovascular;
- RCV: risc cardiovascular;
- RPV: rilpivirina;
- RAL: raltegravir;
- TAF: tenofovir alafenamida;
- TDF: tenofovir disoproxil fumarat;
- Tractament antiretroviral; PCSK9;
- propteïna convertasa subtilisina kexina 9;
- CV;;
- VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana;
- ZDV: zidovudina

Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autor, títol, organ editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Desembre 2016

GUIA PRÀCTICA

HTA i risc CV en VIH+

GRUP D'AUTORES
Laia Matas Pericas

COORDINADOR I COAUTORS DE LA GUÍA
Esteban Martínez,
Ana González i Juan Antonio Arroyo

Desembre 2017

1. CONSIDERACIONS GENERALS

La població amb infecció per VIH presenta major morbiditat cardiovascular deguda a diferents factors: major prevalença dels FRCV clàssics com el tabac, HTA i dislipèmia; la immunosupressió, la inflamació crònica i activació immune a més de l'acció d'alguns fàrmacs antiretrovirals. Els pacients amb infecció per VIH de major risc CV són aquells amb major temps d'evolució de la infecció, major compromís immunològic o els que presenten lipodistrofia.

2. AVALUACIÓ DEL RISC CV

La valoració del risc CV en tots els pacients amb infecció per VIH és fonamental. Les diferents guies de maneig del pacient VIH recomanen realitzar una valoració metabòlica i de risc cardiovascular a la visita inicial i periòdicament.

Taula 1. Paràmetres per avaluar el risc CV del pacient amb VIH*

Valoració del Pacient amb VIH	Paràmetres Clau per Avaluació
Història Clínica	Edat, Sexe, Antecedents familiars de MCV, Tabaquisme i altres drogues
Valoració Sanitària	Pressió Arterial
Valoració Antropomètrica	Pes, Talla i IMC. Perímetre de Cintura. Distribució del greix corporal
Valoració Dietètica	Recordatori de 24h. Freqüència i patró del consum d'aliments.
Valoració d' Activitat Física	Tipus d'exercici, temps i intensitat.
Valoració Bioquímica	Glucosa basal i HbA1C (si glucosa alterada). Perfil Lipídic: Colesterol total, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol Colesterol-no-HDL. Funció renal.

*Adaptat de Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH.) Actualización Febrero 2017. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf

Existeixen diverses equacions per realitzar el càlcul del risc cardiovascular. Tot i que s'han desenvolupat models específics incloent paràmetres relacionats amb el VIH i el TAR (grup d'estudi del DAD), aquests no han demostrat major precisió en la quantificació del risc CV en població VIH comparat amb les equacions emprades en la població general (Framingham, SCORE o Regicor). En qualsevol cas, s'han d'avaluar els antecedents familiars, els factors de risc tradicional i els factors propis de la infecció per VIH.

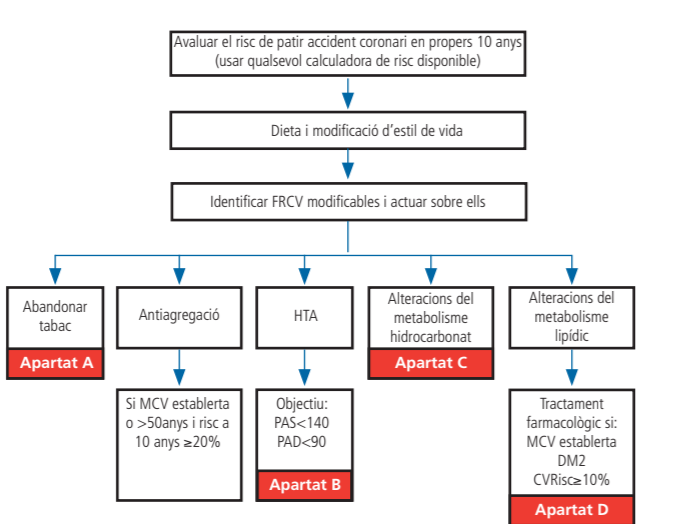
Taula 2. Estratificació de RCV

Risc molt alt	MCV establerta, DM amb lesió d'òrgan diana com proteïnúria o amb un factor de risc major com fumar, nivells molt alts d'hipercolesterolèmia o HTA. MRC amb FG<30 mL/min/1.73 m ²). SCORE >10%.
Risc alt	Pacients amb : Un FRCV molt marcat (CT>310mg/dL, HTA amb xifres>180/110, la majoria dels pacients amb DM que no estan en grup anterior (excepte DM1 joves) MRC amb FG 30-59mL/min/m ² . SCORE ≥5% i <10%
Risc moderat	SCORE ≥1% i <5% a 10 anys.
Risc baix	SCORE<1%

Adaptada de 2016 ESC/EAS Guidelines on the management of dyslipidaemias

3. PREVENCIÓ RISC CV:

Un cop realitzada l'avaluació del risc CV, s'han de realitzar unes recomanacions generals i valorar la intervenció sobre els factors de risc modificables.



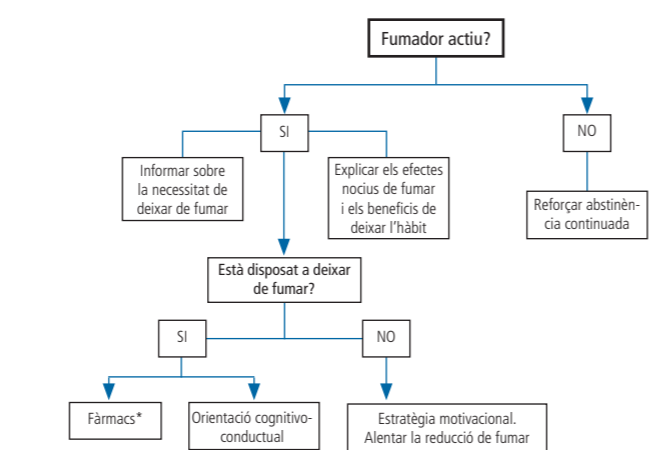
3.1. Recomanacions generals: Estil de vida saludable

– **Alimentació saludable:** Seguir una dieta mediterrània (fruita, verdures, llegums, peix, carn blanca, oli d'oliva extra verge, fruits secs) mostra beneficis sobre la incidència de MCV.

En cas de sobrepès o dislipèmia, s'ha de modificar la dieta amb l'objectiu de millorar aquests paràmetres.

– **Exercici regular:** L'activitat física regular produeix millores tant en la salut física com psicològica. Com a pauta general s'aconsella realitzar al menys 30 minuts d'exercici aeròbic al dia (marxa ràpida, córrer, nadar o muntar en bicicleta)

– **Tabaquisme i altres tòxics:** El tabac és el factor de RCV modificable que més contribueix a la morbimortalitat prematura. Fins a un 60-80% dels pacients amb infecció per VIH fumen. Estudis de cohorts mostren que els pacients amb infecció per VIH ben controlada poden perdre més anys de vida degut al tabac que a la pròpia infecció per VIH. El consell del metge per a deixar de fumar és una de les intervencions més cost-efectives.



* - teràpia substitutiva amb nicotina (pegats, xiclets ..)
- Bupropion (Pot interaccionar amb IP i ITINN: Poden disminuir nivells de bupropion (també els IPs). Contraindicada en epilèpsia
- Vareniciclina.

Taula 3. Estratificació del risc cardiovascular en HTA

FR, LOD o malaltia CV	Pressió arterial (mmHg)		
	HTA Grau 1 PAS 140-159 i/o PAD 90-99	HTA Grau 2 PAS 160-179 i/o PAD 100-109	HTA Grau 3 PAS ≥ 180 i/o PAD ≥ 110
Sense altres FR	RISC BAIX		RISC ALT
1-2 FR	RISC AFEGIT MODERAT		RISC ALT
≥ 3 FR			RISC ALT
LOD, MR grau 3, o DM	RISC ALT		RISC ALT
Malaltia CV o simptomàtica, MR grau ≥ 4, DM amb LOD/FRs	RISC MOLT ALT		

* Risc addicional respecte al de referència de patir complicacions vasculares en un termini de 10 anys
FR: Factors de risc cardiovascular addicionals en lesió asimptomàtica d'òrgans diana; LOD: Lesió d'Òrgans Diana; MR: malaltia renal; DM: Diabetis mellitus
Adaptació ESH/ESC 2013

3.2 Hipertensió arterial (HTA)

No s'ha demostrat un major risc d'HTA associat a la infecció per VIH. El maneig clínic i el seguiment han de ser similars a la població general, tenint en compte les possibles interaccions entre els fàrmacs antihipertensius i el TAR.

Determinats factors s'han relacionat amb HTA en pacients amb infecció per VIH: major edat, sexe masculí, xifra de limfòcits CD4 baixa, lipodistrofia, síndrome metabòlica, índex cintura-cadera augmentat, diabetis, obesitat central o colesterol elevat. Per contra, no hi ha evidència de que el TAR condioni un major risc d'HTA.

La definició, diagnòstic i classificació de l'HTA serà la mateixa que en la població general i ens guiarà el maneig i tractament (Veure taula 4).

S'han d'indicar canvis en l'estil de vida, reducció del consum d'alcohol i de sal.

Per seleccionar els fàrmacs hipotensors s'ha de tenir en compte les potencials interaccions i els efectes adversos. Les interaccions més probables es donen entre ITINN, IPs i elvitegravir potenciat amb cobicistat per el seu efecte sobre el citocrom P450 i són poc probables amb ITIAN, raltegravir, dolutegravir o maraviroc.

Taula 4. Recomanacions de tractament en funció del grau d'HTA i els diversos FRCV

Altres FRCV, Lesió d'òrgan diana o MCV asimptomàtica	Pressió Arterial (mmHg)			
	PA Normal-alta PAS130-139 o PAD 85-89	HTA Grau1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA Grau 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grau 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Cap altre FRCV	– No intervenció sobre PA	– Canvis d'estil de vida uns mesos – Llavors afegir anti-HTA amb objectiu PA<140/90		
1-2 FRCV	– Canvis d'estil de vida	– Canvis d'estil de vida unes setmanes – Llavors afegir fàrmacs. Objectiu PA<140/90		– Canvis d'estil de vida – Instaurar anti-HTA d'immediat amb objectiu PA<140/90
≥ 3 FRCV	– No intervenció sobre PA			– Canvis d'estil de vida – Afegir fàrmacs. Objectiu PA<140/90
Lesió organ Diana, MRC estadiatge 3 o DM	– Canvis d'estil de vida	– Canvis d'estil de vida – Afegir fàrmacs. Objectiu PA<140/90		– Canvis d'estil de vida – Instaurar anti-HTA d'immediat amb objectiu PA<140/90
MCV simptomàtica, MRC estadiatge ≥ 4 o DM amb lesió orgànica/ factors de risc	– Canvis d'estil de vida – Considerar anti-HTA amb objectiu <130/80	– Canvis d'estil de vida – Afegir fàrmacs.anti-HTA amb objectiu PA<140/90		– Canvis d'estil de vida – Instaurar anti-HTA d'immediat amb objectiu PA<140/90

(adaptada de les Guíes J.Hypertens;2013)

Taula 5. Interaccions fàrmac-fàrmac entre antiretrovirals i antihipertensius

antihipertensius	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	EFV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
IECAs	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
ARA II	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
βblocadors	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Blocadors canals Calci	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
diurètics	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Altres	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔

↑ = potencial elevació de l'exposició a l'antihipertensiu; ↓ = potencial disminució de l'exposició a l'antihipertensiu ; ↔ = no presenta efecte significatiu.
D = potencial disminució de l'exposició de TARV; E = potencial elevació de l'exposició de TARV
a = [fàrmac] disminuït però [metabolit actiu] augmentat; b = [fàrmac] augmentat però [metabolit actiu] disminuït
c = monitorització d'ECG recomanada; d = risc de prolongació del PR; e = us amb precaució ja que ambdós LPV i blocadors canals calci prolonguen PR. Monitorització recomanada.
Els números es refereixen a reduccions de AUC de l'antihipertensiu observant en estudis d'interaccions fàrmac-fàrmac.
*ITIAN (ABC, FTC, 3TC,TAI,TDF,AZT): sense interaccions significatives, amb les següents excepcions: Potencial elevació de l'exposició a TAF o TDF amb verapamil; potencial elevació de TDF amb furosemida.
No presenta interaccions clíniques significatives.
Interaccions clíniques potencialment significatives que podrien suposar monitoritzacions addicionals, variacions de dosi del fàrmac o del temps d'administració
Aquests fàrmacs no s'haurien d'administrar conjuntament
Interaccions potencialment d'escassa intensitat. Generalment no precisen ajustar dosis o monitorització extra.
No hi ha dades clares, actuals o teòriques, per a indicar si hi haurà interaccions.
Per més informació d'interacció entre fàrmacs veure: www.hiv-druginteractions.org (University of Liverpool)

3.3 Diabetis mellitus (DM)

La prevalença d'alteracions del metabolisme hidro-carbonat és major en els pacients amb infecció per VIH respecte a la població general.

Taula 6. Factors específics que es relacionen amb major risc de patir DM en la població amb infecció per VIH:

- Per infecció VIH:
 - Inflamació, nadir CD4
- Per les comorbiditats:
 - Coinfecció per VHC
 - Esteatosi hepàtica
 - Hipogonadisme

Pel tractament:

- Directes
 - Inhibidors de la proteasa (inhibició GLU-4 i dislipèmia)
 - Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs timidínic (AZT, d4T) dany mitocondrial
- Indirectes
 - Opiacis
 - Lipodistrofia
 - Ús de pentamidina parenteral

Els criteris diagnòstics, el tractament i el cribatge de complicacions associades a la DM són similars als de la població general.

Una glicèmia en dejú repetida ≥126 mg/dL o una HbA1c ≥6.5% és diagnòstica de DM.

Es recomana realitzar determinacions de glicèmia plasmàtica basals (al diagnòstic) en pacients amb infecció per VIH, uns 3-6 mesos després de l'inici del tractament i cada 6-12 mesos un cop establitzats.