

**Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida
respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por
el virus de la inmunodeficiencia humana
(Actualización enero 2018)**

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida



Comité de Redacción*

Coordinadores:

José A. Pérez Molina (Gesida)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Rosa Polo (PNS)	<i>Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid</i>
Esteban Martínez (Gesida)	<i>Hospital Clínic Universitari / IDIBAPS.UB. Barcelona</i>

Redactores Generales:

Fernando Lozano	<i>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla</i>
José López Aldeguer	<i>Hospital Universitario La Fe. IISLaFe. Valencia</i>

Redactores y Revisores:

Koldo Aguirrebengoa (Gesida)	<i>Hospital Universitario Cruces. Bilbao</i>
José Ramón Arribas (Gesida)	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid</i>
Vicente Boix (Gesida)	<i>Hospital General Universitario. Alicante</i>
Juan Berenguer (Gesida)	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>
José Ramón Blanco (PNS)	<i>Hospital San Pedro-CIBIR. Logroño</i>
Pere Domingo Pedrol (Gesida)	<i>Hospitals Universitaris Arnau de Vilanova & Santa Maria. Universitat de Lleida. IRBLleida. Lleida</i>
Vicente Estrada (PNS)	<i>Hospital Clínico San Carlos. Madrid</i>
Pepa Galindo (PNS)	<i>Hospital Clínico Universitario. Valencia</i>
Federico García (Gesida)	<i>Hospital Universitario San Cecilio. Granada</i>
José María Gatell (Gesida)	<i>Hospital Clínic Universitari / IDIBAPS.UB. Barcelona</i>
Juan González-García (Gesida)	<i>Hospital Universitario La Paz / IdiPAZ. Madrid</i>
Félix Gutiérrez (PNS)	<i>Hospital General Universitario de Elche y Universidad Miguel Hernández, Alicante</i>
José Antonio Iribarren (Gesida)	<i>Hospital Universitario Donostia. Instituto Biodonostia. San Sebastián</i>
Hernando Knobel (Gesida)	<i>Hospital del Mar. Barcelona</i>
Josep Maria Llibre (Gesida)	<i>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona</i>
Juan C. López Bernaldo de Quirós (Gesida)	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>
Luis F. López Cortés (Gesida)	<i>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>
Juan E. Losa (Gesida)	<i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)</i>
Ana Mariño (PNS)	<i>Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol</i>
José M. Miró (Gesida)	<i>Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
María Luisa Montes (Gesida)	<i>Hospital Universitario La Paz / IdiPAZ. Madrid</i>
Santiago Moreno (Gesida)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Eugenia Negrodo (PNS)	<i>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona</i>
María Jesús Pérez-Elías (Gesida)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Daniel Podzamczar (Gesida)	<i>IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona</i>

Joaquín Portilla (Gesida)	<i>Hospital General Universitario. Alicante</i>
Eva Poveda (Gesida)	<i>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña/INIBIC</i>
Federico Pulido (Gesida)	<i>Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid</i>
Esteban Ribera (Gesida)	<i>Hospital Universitari Vall de Hebron. Barcelona</i>
Antonio Rivero (Gesida)	<i>Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC. Córdoba</i>
Rafael Rubio (Gesida)	<i>Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid</i>
Jesús Santos (Gesida)	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. IBIMA, Málaga</i>
José Sanz Moreno (PNS)	<i>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá</i>
Jesús Sanz Sanz (PNS)	<i>Hospital Universitario de la Princesa. Madrid</i>
Sergio Serrano (PNS)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Javier de la Torre (Gesida)	<i>Hospital Costa del Sol. Marbella</i>
Montserrat Tuset (Gesida)	<i>Hospital Clínic Universitari / IDIBAPS. Barcelona</i>
Miguel A. von Wichmann (PNS)	<i>Hospital Universitario Donostia. San Sebastián</i>

Agradecimientos:

La Junta Directiva de GeSIDA y el Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de Pablo Bachiller, Almudena Blanco, Pedro Ferrer, Julián Olalla, Felipe Rodríguez-Alcántara y Francisco J. Rodríguez-Gómez para mejorar el texto.

Índice

Abreviaturas utilizadas	vii
1. Introducción	1
1.1. Justificación, objetivos y alcance	1
1.2. Metodología	1
2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR	3
2.1. Evaluación clínica	3
2.3. Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios	3
2.3.1. <i>Linfocitos CD4+</i>	4
2.3.2. <i>Carga viral plasmática</i>	4
2.3.4. <i>Resistencia genotípica del VIH frente a los fármacos antirretrovirales</i>	5
2.3.5. <i>Determinación del alelo HLA-B*5701</i>	5
2.3.6. <i>Determinación del tropismo del VIH</i>	5
3. Tratamiento antirretroviral inicial	7
3.1. Cuando iniciar el TAR	7
3.2. Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse	9
3.2.1. <i>ITIAN</i>	9
3.2.2. <i>ITINN</i>	11
3.2.3. <i>Inhibidores de la proteasa potenciados</i>	14
3.2.4. <i>Inhibidores de la integrasa</i>	16
4. Cambio del TAR en pacientes con carga viral suprimida	21
4.1. Cambio de fármacos antirretrovirales. Consideraciones	22
4.2. Cambio de FAR de la misma clase	23
A. <i>ITIAN</i>	23
B. <i>ITINN</i>	25
C. <i>IP</i>	26
4.3. Cambio de FAR de distinta clase	27
A. <i>De ITINN a INI</i>	27
B. <i>De IP a ITINN</i>	27
C. <i>De IP/p a INI</i>	27
4.4. Terapia dual con 3TC y ATV/r, LPV/r o DRV/r	29
4.5. Monoterapia con IP potenciados	29
4.6. Terapia dual con dolutegravir y rilpivirina	30
4.7. Monoterapia con dolutegravir	30

4.8. Seguimiento posterior a un cambio de régimen de TAR eficaz	30
5. Fracaso del tratamiento antirretroviral	34
5.1. Definiciones	34
5.2. Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico	34
5.3. Objetivo del TAR tras el fracaso virológico	35
5.4. Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate	35
5.5. Escenarios clínicos de fracaso virológico	36
<i>Fracaso virológico con viremias bajas</i>	36
<i>Fracaso virológico precoz</i>	37
<i>Fracaso virológico avanzado</i>	38
<i>Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas</i>	40
6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral	45
6.1. Adherencia	45
6.2. Tolerabilidad y efectos adversos del TAR	47
6.3. Interacciones farmacológicas	51
7. Situaciones especiales	54
7.1. Infección aguda por VIH	54
7.2. Infección por VIH-2	56
7.3. Embarazo	58
7.4. Comorbilidades	59
7.4.1. <i>TAR de inicio en pacientes con infecciones oportunistas no-TB</i>	59
7.4.2. <i>TAR y tuberculosis</i>	61
7.4.3. <i>Uso de FAR en pacientes con insuficiencia renal</i>	64
7.4.4. <i>Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)</i>	65
7.4.5. <i>Neoplasias</i>	69
8. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de antirretrovirales	71
9. Tablas	73
10. Declaración de transparencia (conflictos de interés)	113

Abreviaturas utilizadas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
COBI	Cobicistat
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
FGe	Filtrado glomerular estimado
EFV	Efavirenz
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENF	Enfuvirtida
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir potenciado con cobicistat
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
FV	Fracaso virológico
INI	Inhibidor de la integrasa
IP	Inhibidor de la proteasa
IP/p	Inhibidor de la proteasa potenciado
IP/r/c	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat
ITIAN	Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido

ITS	Infecciones de transmisión sexual
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones de resistencia
MVC	Maraviroc
NVP	Nevirapina
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SQV	Saquinavir
SNC	Sistema nervioso central
TAF	Tenofovir alafenamida
TAMs	Mutaciones asociadas con resistencia a los análogos de la timidina
TAR	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFV	Tenofovir (en cualquiera de sus presentaciones)
TO	Tratamiento optimizado
TPV	Tipranavir
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VH (A,B,C)	Virus de la hepatitis (A, B, C)
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCION

1.1. Justificación, objetivo y alcance

Desde que se dispone de FAR con los que formar combinaciones potentes, el TAR ha logrado beneficios enormes en reducción de la morbimortalidad y de la transmisión de la infección por el VIH-1. Paralelamente, el uso de los FAR ha adquirido gran complejidad por la aparición de distintas familias y fármacos, así como sus múltiples facetas en cuanto a eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones, etc y su uso en situaciones clínicas especiales, como la prevención de la transmisión, etc. Por esta complejidad y por la rapidez con que se incrementan los conocimientos se exige no solo la elaboración de guías y recomendaciones sobre TAR sino también su actualización frecuente. A este respecto, el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) editan conjuntamente desde hace 18 años un documento de consenso sobre TAR en adultos que, al igual que los de otras instituciones y sociedades científicas¹⁻³, se ha actualizado anualmente. Dichas actualizaciones se han publicado tanto en la revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica como en las páginas web de GeSIDA y del PNS.

El objetivo de este documento de consenso es dar a conocer el estado actual del conocimiento sobre el TAR a los profesionales que tratan a adultos con infección por el VIH-1 y proporcionarles recomendaciones que puedan guiar sus decisiones terapéuticas.

Algunos aspectos del TAR como la adherencia, el uso en pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis B o C, con insuficiencia renal, en tratamiento antituberculoso simultáneo, los aspectos relativos a la mujer (deseo reproductivo, embarazo, parto, profilaxis de la transmisión vertical y menopausia), las profilaxis pre y post-exposición, etc. No se detallan en estas recomendaciones ya que se han elaborado otras recomendaciones específicas en colaboración con otras sociedades científicas y a cuyas publicaciones se remite al lector interesado.

1.2. Metodología

El Panel redactor del documento está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH-1 y el TAR designados por la Junta Directiva de GeSIDA y el PNS, que han aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflictos de interés. Estos expertos se distribuyen en grupos formados por un redactor y varios consultores que se encargan de actualizar una sección del documento. Tres miembros del Panel (presidente y secretario de GeSIDA y la responsable del Área Asistencial del PNS) actúan como coordinadores y otros dos como redactores generales, cuyo cometido ha sido ensamblar todas las

secciones del documento y encargarse de la redacción y edición final del mismo. El redactor de cada grupo revisó los datos más relevantes de las publicaciones científicas (*PubMed* y *Embase*; idiomas: español, inglés y francés) y de las comunicaciones a los congresos más recientes hasta el 30 de octubre de 2017.

El texto elaborado por el redactor se somete a la consideración de sus consultores y se incorporan las aportaciones aceptadas por consenso. Una vez ensambladas todas las secciones, el documento se discute y consensua en una reunión presencial del Panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en dicha reunión, el documento se expone durante 15 días en las páginas web de GeSIDA y del PNS para que profesionales, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pueden ser integradas en el documento final. El Panel considera que en el caso de aparecer nuevas evidencias relevantes que impliquen cambios en el TAR serán incorporadas al documento.

Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un metaanálisis); II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes); y III (en la opinión de expertos)].

GeSIDA y el PNS seguirán actualizando este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos sobre el TAR. No obstante, se recuerda que, dado que éstos cambian muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

Para el control del seguimiento y la evaluación del impacto de estas recomendaciones sobre la respuesta al TAR de los pacientes seguidos en cada centro o por un profesional, pueden utilizarse algunos de los parámetros usados como indicadores de calidad asistencial en la atención a personas infectadas por el VIH-1, elaborado por GeSIDA⁴.

Referencias bibliográficas

1. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016;316:191-210.

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Accesible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/>

[ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf](#). Consultado el 4.11.2017.

3. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. (Version 9, Octubre 2017). <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (consultada 4.11.2017).

4. von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, et al. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA

2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TAR^a

2.1. Evaluación clínica

Se realizará una historia clínica completa incluyendo en la anamnesis alergias medicamentosas, hábitos tóxicos y sexuales (uso de chemsex), antecedentes de ITS, evaluación de la infección tuberculosa latente y vacunaciones; comorbilidades y evaluación del riesgo cardiovascular, medicación concomitante, consumo de productos de herboristería o alternativos y uso previo de fármacos antirretrovirales; país de origen, viajes recientes, animales domésticos, soporte socio-familiar, nivel de estudios y evaluación de la necesidad de apoyo psicológico o psiquiátrico^{1,2}. En las mujeres, además, se deben investigar aspectos relacionados con el deseo reproductivo, ciclo menstrual y la menopausia, uso de métodos anticonceptivos y resultados de controles ginecológicos previos. También se debe realizar un examen físico general completo y sistematizado. Esta evaluación se repetirá con periodicidad anual y/o siempre que la situación clínica del paciente lo requiera^{1,2}. La evaluación clínica inicial es una ocasión muy importante para realizar estudio de contactos³ y establecer una relación médico-paciente efectiva y duradera y aconsejar hábitos saludables para evitar la transmisión del VIH. En la tabla 1 se muestran las exploraciones complementarias que deben realizarse en la evaluación inicial y durante el seguimiento.

Recomendaciones

- Se debe realizar anamnesis y examen físico completo que incluya evaluación farmacológica y riesgo de ITS que se repetirá, como mínimo, con periodicidad anual (**A-II**)
- Se debe realizar estudio de contactos en todos los nuevos diagnósticos de forma voluntaria por parte del caso índice, garantizando la confidencialidad (**B-III**)

2.2. Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios

Se efectuarán determinaciones analíticas generales y, además, otras determinaciones específicas relativas al VIH. Previamente se confirmará la infección VIH-1 si no se ha realizado o si la CVP está por debajo del límite de detección.

^a Se aconseja la lectura del Documento de consenso de Gesida sobre control y monitorización de la infección por el VIH (Actualmente no disponible)

Recomendaciones

- Se recomienda serología de VIH-1/2 en todos los casos en los que no se ha confirmado la infección por VIH y la CVP sea indetectable (**A-I**)
- La evaluación inicial de laboratorio debe incluir: hemograma, bioquímica general, serologías y pruebas específicas (véase texto subsiguiente y tabla 1) (**A-II**)

2.2.1. Linfocitos CD4+

La cifra de linfocitos CD4+ es el indicador fundamental del estado inmunológico. Se utiliza para estadificar la infección por VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y la eventual discontinuación^{1,2}. Una vez iniciado el TAR, se determinarán cada 3-6 meses (a las 4 semanas en los pacientes que parten de <200 células/ μ l) o ante cambios clínicos significativos. Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes clínicamente estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente >300 células/ μ L⁴.

Recomendaciones

- Se debe determinar el número absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+ antes de iniciar el TAR y, una vez iniciado, como parámetro de monitorización periódica (cada 3-6 meses) de la respuesta inmunológica al mismo (**A-I**)
- Los controles pueden ser más espaciados (a criterio médico) en los pacientes estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4+ superiores a 300 células/ μ L (**C-II**)

2.2.2. Carga viral plasmática del VIH-1

La CVP se ha de determinar en la valoración inicial del paciente y antes del comienzo del TAR. El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente unas cifras inferiores a 50 copias/mL, lo que se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia⁵.

Es conveniente medir la CVP a las cuatro semanas del inicio del TAR y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TAR y refuerzo de la misma⁶. En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras de linfocitos CD4+ >300 células/ μ L este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses⁵. En pacientes con CVP indetectable a los que se modifique el TAR es aconsejable determinar la CVP a las 4-8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica.

Recomendaciones

- Se debe determinar la CVP antes del inicio del TAR y periódicamente durante el tratamiento **(A-II)**
- El objetivo de supresión virológica es una CVP <50 copias/mL **(A-II)**

2.2.3. Resistencia genotípica del VIH-1 frente a fármacos antirretrovirales

Se estima que la prevalencia global en España de resistencias primarias en la transcriptasa inversa y proteasa es del 7,9%⁷. La transmisión de resistencias hasta el momento en la integrasa es excepcional⁸.

En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo TAR al perfil de mutaciones del VIH-1, incluyendo resistencias en la integrasa viral si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 a la transcriptasa inversa y proteasa en todos los pacientes antes de iniciar el TAR **(A-II)**
- Se debe conocer el resultado del estudio genotípico si se va a iniciar TAR con ITINN **(A-II)**
- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en todos los pacientes con fracaso virológico, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI **(A-I)**

2.2.4. Determinación del alelo HLA-B*5701

Los portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un riesgo aproximado de presentar una RHS a ABC del 50%⁹.

Recomendaciones

- Se debe determinar el HLA-B*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga ABC **(A-I)**
- No se debe prescribir ABC si la prueba del HLA-B*5701 es positiva **(A-I)**

2.2.5. Determinación del tropismo del VIH-1

MVC es un FAR antagonista del correceptor CCR5 que se debe prescribir exclusivamente en los pacientes con infección por cepas de VIH-1 que sean R5-trópicas. El tropismo del VIH-1 se analiza con métodos genotípicos, que determinan la secuencia de la región V3 de la envuelta viral (gp120)¹⁰.

Recomendación

- Se debe determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor CCR5 (A-I) y cuando fracase un régimen con un antagonista del receptor CCR5 (A-I)

Referencias bibliográficas

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:e1-34.
2. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals (2016). www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/160311-Monitoring-gl-draft-for-Consultation.pdf (Consultado 9.10.2017).
3. Ferreira A, Young T, Mathews C, Zunza M, Low N. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002843.
4. Caniglia EC, Sabin C, Robins JM, et al. When to Monitor CD4 Cell Count and HIV RNA to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in Virologically Suppressed HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Prospective Observational Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:214-21.
5. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol* 2013;3:487-94.
6. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:74-8.
7. Álvarez M, Camacho-Luque R, Pérez AB, et al. Evolución en la transmisión de resistencias a antirretrovirales de primera línea en pacientes VIH en CoRIS (2007-2017). Programa de Vigilancia en la Integrasa Viral. IX Congreso Nacional de GeSIDA, 28 de noviembre – 1 de diciembre de 2017, Vigo. Abstract OR-05.
8. Casadellà M, van Ham PM, Noguera-Julian M, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2885-8.
9. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *The Annals of pharmacotherapy* 2008;42:387-96.
10. Poveda E, Alcami J, Paredes R, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2010;12:135-48.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH-1 sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

3.1. Cuando iniciar el TAR

El TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+ (Tabla 2). Esta recomendación se sustenta en diferentes estudios observacionales¹⁻⁴, en algunos sub-análisis de ensayos clínicos^{5,6}, y en dos grandes ensayos clínicos^{7,8}.

El estudio START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*)⁷, es un ensayo clínico con participación de 35 países, que incluyó 4.685 personas infectadas por el VIH-1 que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ confirmada superior a 500/ μ L, y que fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el número de linfocitos CD4+ fuera inferior a 350/ μ L. La mediana de CVP al inicio fue de 12.759 copias/mL y la de linfocitos CD4+ de 651 células/ μ L. Hay que destacar que en la rama de tratamiento diferido un 48% de los pacientes iniciaron el TAR durante el estudio y que lo hicieron con una mediana de linfocitos CD4+ de 408 células/ μ L, una cifra superior a la estipulada por el protocolo. En la mayoría de estos pacientes (69%) no había ocurrido ningún evento clínico y el inicio se justificó por el deseo del investigador o del paciente.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de sida, una complicación grave no asociada al sida o muerte por cualquier motivo. Este criterio ocurrió en el 1,8% de los pacientes que iniciaron tratamiento de forma inmediata y en el 4,1% de los que lo diferieron (una reducción de riesgo del 57% [IC95%: 38 a 70%]). Esta diferencia fue considerada suficientemente importante y consistente como para que el estudio fuese interrumpido por el comité de seguridad y se ofreciese iniciar tratamiento a todos los pacientes que aún no lo recibían. Las mayores diferencias se produjeron en el riesgo de aparición de complicaciones graves relacionadas con el sida (un 72% menor en los que iniciaron tratamiento inmediato [IC95%: 50 a 85%]), principalmente tuberculosis y tumores, aunque también se observó una

reducción de riesgo de eventos graves no relacionados con el sida en los pacientes que iniciaron precozmente el tratamiento (39% [IC95%: 3 a 62%]). En los pacientes con tratamiento precoz, la reducción del riesgo de cualquier cáncer (relacionado o no con el sida) fue del 64% [IC95%: 34% a 81%]. El número de fallecidos por cualquier causa fue numéricamente menor en el grupo de tratamiento precoz (12 [0,5%] vs. 21 [0,9%]), sin embargo, los escasos eventos observados no permiten obtener conclusiones a este respecto.

La mayoría de todos estos eventos (68%) ocurrieron mientras los pacientes mantenían cifras de linfocitos CD4+ mayores de 500/ μ L, lo que refuerza la recomendación de iniciar el TAR independientemente del valor de la CVP y del recuento de linfocitos CD4+.

El estudio TEMPRANO⁸ se llevó a cabo en Costa de Marfil. Se aleatorizaron 2.056 pacientes sin tratamiento previo y un número de linfocitos CD4+ inferior a 800/ μ L a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta presentar criterios de tratamiento conforme a las recomendaciones de la OMS vigentes en cada momento. Simultáneamente, y con un diseño cruzado, se estudió el impacto de prescribir o no isoniazida. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de sida, de cáncer no asociado al sida, de enfermedad bacteriana invasiva o muerte por cualquier causa en un periodo de 30 meses.

La mediana de linfocitos CD4+ en el momento de la inclusión fue de 460 células/ μ L. El inicio inmediato de TAR se relacionó con una disminución de eventos primarios del 44% (IC95%: 24 a 59%). Cuando se analizaron por separado los pacientes que entraron en el estudio con una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500/ μ L (n=849), el inicio inmediato se asoció con un descenso del 44% (IC95%: 6 a 67%) del riesgo de presentar alguno de los eventos primarios en los 30 meses siguientes, a pesar de que durante el estudio un 41% de los pacientes asignados a diferir el TAR lo habían iniciado, y la mediana de linfocitos CD4+ no bajó en ningún momento de las 500 células/ μ L. Al igual que en el estudio START, la mayoría de los eventos en este subgrupo se produjeron con recuentos de linfocitos CD4+ superiores a 500/ μ L.

Ambos estudios favorecen la recomendación de iniciar TAR aun con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500/ μ L.

Por otra parte, el inicio del TAR se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH-1 y de nuevas infecciones⁶. Por todo ello, la recomendación de iniciar el TAR, con independencia del número de linfocitos CD4+ se aplica en toda persona con infección por VIH.

En el caso de que por algún motivo se valore posponer el inicio, se debe tener en cuenta que en algunos grupos de pacientes el tratamiento precoz puede aportar ventajas adicionales, como los que presentan una CVP >50.000 copias/mL, cociente CD4/CD8 <0,5, edad igual o mayor a 50 años⁹, pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH-

1 (como cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, existencia de RCV elevado, los tumores no relacionados con el sida y los trastornos neurocognitivos)⁹, así como en mujeres embarazadas, en la coinfección por VHB subsidiaria de tratamiento antiviral o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

Como excepción se consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto.

Recomendaciones

- Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH-1 para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes. **(A-I)**
- El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del tratamiento. Además, debe prepararse al paciente, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento y las distintas opciones, seleccionando el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones, y valorando el riesgo de mala adherencia **(A-III)**

3.2. Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP potenciado (Tabla 3). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 80% de los casos a las 48 semanas.

Recomendación

- Pueden utilizarse las combinaciones de 2 ITIAN + 1 INI, 2 ITIAN + 1 ITINN, o 2 ITIAN + 1 IP/p como TAR de inicio (los FAR preferentes se detallan más adelante, Tabla 3) **(A-I)**

3.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

En España están comercializados seis ITIAN: ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido (TFV). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye también al TFV en esta guía. TFV está comercializado con 2 formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilo (TDx) y tenofovir alafenamida (TAF). Todo el desarrollo clínico de tenofovir disoproxilo se ha realizado

utilizando la sal de fumarato (TDF), aunque en la actualidad existe como fármaco genérico como otras sales (maleato, fosfato, succinato). Comparado con TDF, TAF requiere dosis menores (10 mg/día cuando se utiliza con antirretrovirales potenciados con RTV o COBI, y 25 mg con el resto de antirretrovirales), por lo que las concentraciones plasmáticas son un 90% menores, pero se concentra selectivamente como fármaco activo (TFV-difosfato) en las células diana. TAF ha demostrado una eficacia superior a TDF tras 3 años de seguimiento en combinación con EVG/c/FTC¹⁰, con datos de seguridad que sugieren que induce menos nefrotoxicidad y reducción de la densidad mineral ósea que TDF^{10,11}. TDF, pero no TAF, se ha relacionado con descenso del colesterol total y LDL, aunque no hay diferencias entre ambos fármacos cuando se valora el cociente colesterol total/HDL. Dada su menor toxicidad, TAF puede considerarse preferible a TDx, en especial en pacientes con alteraciones renales u óseas, o con mayor riesgo de desarrollarlas. Por otra parte, TAF puede utilizarse con filtrados glomerulares superiores a 30 ml/min, mientras que TDx no está indicado por debajo de 50 ml/min.

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por FTC/TAF y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. La utilización de TFV como TDx puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC, por lo que el uso de uno u otro ITIAN en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros FAR de la combinación.

La mayor toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddI y d4T no permite recomendar su uso en ninguna pauta de inicio.

Combinaciones con FTC/TFV frente a combinaciones con ABC/3TC

Sólo un estudio ha comparado hasta este momento TAF frente a ABC en el tratamiento de inicio, aunque en regímenes diferentes (Bictegravir/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC)¹², lo que dificulta la comparación directa. En este estudio la eficacia de la combinación con TAF fue no-inferior a la de ABC, aunque la frecuencia de pacientes que refirieron náuseas fue mayor en la pauta con ABC (10% vs 22%).

Varios estudios han comparado TDF frente a ABC. En el ensayo clínico ACTG 5202¹³ se comparó de forma ciega el inicio de TAR con ABC/3TC o FTC/TDF en 1.857 pacientes. Los participantes fueron aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV de forma abierta. Entre los pacientes con CVP basal igual o mayor de 100.000 copias/mL, tanto el tiempo hasta el fracaso virológico como el tiempo hasta el primer efecto adverso de grado 3-4 fueron significativamente más

cortos en el brazo de ABC/3TC que en el brazo de FTC/TDF, lo que ocasionó la interrupción del estudio para los pacientes en este estrato de CVP. En los pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/mL no hubo diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y FTC/TDF, independientemente de que se administraran con ATV/r o EFV^{14,15}.

El estudio ASSERT¹⁶ es un ensayo clínico abierto en el que se compararon los perfiles de seguridad de FTC/TDF y ABC/3TC (ambos administrados con EFV) en pacientes HLA-B*5701-negativos. Aunque no fue diseñado para comparar eficacia, se observó que la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas fue significativamente superior con FTC/TDF que con ABC/3TC.

Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE¹⁷, RAL en el estudio SPRING2¹⁸ o DRV/r en el estudio FLAMINGO¹⁹) han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o FTC/TDF. Sin embargo, dichos ensayos clínicos no permiten establecer comparaciones formales ya que, o bien la elección del ITIAN no fue aleatorizada, quedando a criterio del investigador^{18,19}, o las distintas combinaciones de ITIAN iban asociadas a un tercer fármaco también distinto¹⁷.

Finalmente, en un metaanálisis de ensayos clínicos no se observaron diferencias en la eficacia virológica de los tratamientos basados en ABC o TDF, aunque sí una mayor frecuencia de discontinuaciones debidas a efectos adversos con ABC²⁰.

En el caso de seleccionar un régimen basado en ABC, se debe realizar siempre la determinación del HLAB*5701, que, de ser positivo, contraindicaría su uso.

Recomendaciones

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son FTC/TAF o ABC/3TC **(A-I)**. Se recomienda su uso en coformulación **(A-II)**
- La combinación **FTC/TDx puede utilizarse como alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas (C-III)**
- La combinación ABC/3TC, con un ITINN o un IP potenciado debe evitarse en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL) **(A-I)**

3.2.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

En España hay cuatro ITINN comercializados (NVP, EFV, ETR y RPV). Todos ellos, a excepción de RPV, son inductores de algunos isoenzimas del citocromo

P450 pudiendo interactuar con otros fármacos.

EFV se administra QD (un comprimido de 600 mg/día, existiendo en presentación coformulada con FTC/TDx en un solo comprimido). Su principal limitación es la aparición frecuente de síntomas relacionados con el SNC al inicio del tratamiento y que, aunque suelen ser leves y transitorios, pueden ocasionar discontinuaciones del TAR. Por ello, EFV se debe evitar en algunas circunstancias tales como trabajos de riesgo que requieran concentración, turnos laborales cambiantes o trastornos psiquiátricos no controlados. En un análisis de cuatro grandes ensayos clínicos independientes se observó un mayor riesgo de presentar ideas de suicidio, intentos o suicidios consumados en los pacientes que recibían EFV (8,08 por 1.000 personas-año, vs. 3,66 por 1.000 personas-año; *hazard ratio* 2,28, IC95% 1,27 a 4,1)²¹. También se ha comunicado un incremento de conductas suicidas en los pacientes del ensayo START que toman EFV comparado con sus controles no tratados²². Esta asociación no se ha encontrado en dos estudios de cohortes^{23,24}. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas, lo que se debe advertir al paciente.

RPV se administra QD (un comprimido de 25 mg/día, existiendo también la presentación coformulada con FTC/TDF o con FTC/TAF en un solo comprimido) siempre con alimentos (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso con inhibidores de la bomba de protones. No se recomienda el uso de NVP como TAR de inicio debido a su mayor toxicidad y a no haber demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV²⁵. ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado en ensayos clínicos con otros ITINN. Tres ensayos clínicos han comparado el uso de EFV frente a RPV, ambos combinados con dos ITIAN²⁶⁻²⁸. Los estudios ECHO²⁶ y THRIVE²⁷ incluyeron a pacientes adultos sin TAR previo y sin MR en el estudio genotípico basal. Los participantes fueron aleatorizados a recibir de forma ciega RPV o EFV junto a dos ITIAN (FTC/TDF coformulado en el estudio ECHO y una pareja de ITIAN seleccionada por los investigadores en el estudio THRIVE, que en el 60% de los casos era también FTC/TDF). El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. La frecuencia de fracaso virológico fue sin embargo superior con RPV en el subgrupo de pacientes con CVP al inicio mayor de 100.000 copias/mL (17,6 vs. 7,6%), por lo que no se recomienda el uso de RPV/FTC/TDF en estos pacientes. El fallo virológico con RPV se asoció con mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por selección de la mutación M184I y M184V). La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y sobre todo los relacionados con el SNC²⁸.

En el tercer ensayo clínico (STaR)²⁹ se compararon de forma abierta dos pautas de TAR basadas en regímenes de un solo comprimido en pacientes sin TAR previo: RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF. Se demostró la no-

inferioridad de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF en la población total tanto a las 48 como a las 96 semanas. En el análisis de subgrupos RPV/FTC/TDF fue superior a EFV/FTC/TDF en los pacientes con CV igual o menor de 100.000 copias/mL, no-inferior en los pacientes con CVP superior a 100.000 copias/mL e inferior en pacientes con CVP mayor de 500.000 copias/mL. Los pacientes tratados con RPV en relación a los tratados con EFV tuvieron menor frecuencia de retirada del tratamiento por efectos adversos, menor incidencia de efectos adversos del SNC y menor frecuencia de efectos adversos psiquiátricos. No se dispone de comparaciones de RPV con otros FAR en el TAR de inicio.

EFV ha demostrado una eficacia superior frente a LPV/r³⁰, SQV/r³¹ o APV/r³². El único IP potenciado que hasta el momento ha mostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r. En el estudio ACTG 5202¹⁵, la eficacia virológica resultó similar en los tratados con ATV/r que en los tratados con EFV independientemente que recibieran ABC/3TC o FTC/TDF. Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la emergencia de cepas con MR fue significativamente menor en los pacientes tratados con ATV/r que entre los tratados con EFV. El tiempo hasta el primer evento de seguridad y el primer evento de tolerabilidad fue significativamente más largo para los pacientes con ATV/r que para los pacientes con EFV cuando la pareja de ITIAN era ABC/3TC, pero no hubo diferencias en seguridad ni tolerabilidad entre ATV/r y EFV cuando la pareja de ITIAN era FTC/TDF.

En la comparación con los INI se ha puesto en evidencia una mayor eficacia respecto a EFV. El estudio STARTMRK³³ comparó el uso de EFV frente a RAL, asociados con FTC/TDF. El estudio mantuvo el diseño ciego durante los cinco años de seguimiento. RAL resultó no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento, pero se mostró superior a partir del cuarto año. Además, se observó una mayor rapidez en la supresión virológica con RAL, efecto que posteriormente se ha observado con todas las pautas que incluyen un INI.

La combinación de EFV/FTC/TDF también ha sido evaluada en el estudio GS-US-236-0102³⁴, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó dos regímenes administrados en un único comprimido: EVG/c/FTC/TDF y EFV/FTC/TDF. Se han comunicado datos a tres años que confirman la no-inferioridad de la pauta con EVG/c/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF. No hubo diferencias significativas en lo que respecta a la retirada del TAR por efectos adversos entre ambos brazos de tratamiento. El incremento en la creatinina sérica en la semana 48 fue mayor en los tratados con EVG/c/FTC/TDF que en los tratados con EFV/FTC/TDF, lo que se ha relacionado con cambios en la secreción tubular de creatinina y no a un efecto directo sobre el FGe. Cabe remarcar que en este estudio se excluyeron los pacientes con un FGe inferior a 70 mL/min y también la baja proporción de pacientes en situación avanzada (12% con CD4+ <200 células/ μ L), lo que limita la generalización de los resulta-

dos a estos subgrupos.

En el estudio SINGLE^{17,35} se compararon de forma ciega EFV/FTC/TDF y DTG+ABC/3TC. Los porcentajes de respuesta en la semana 48 (CVP <50 copias/mL por un análisis ITT, según el algoritmo *snapshot* de la FDA) fueron del 88% de los tratados con DTG+ABC/3TC y el 81% de los tratados con EFV/FTC/TDF (diferencia: 7,4%; IC 95%: 2,5-12,3%), y en la semana 144 fueron del 71% y 63% respectivamente (diferencia: 8,3%; IC 95%: 2,0-14,6%), confirmándose la superioridad de DTG+ABC/3TC sobre EFV/FTC/TDF. La proporción de fracasos virológicos fue similar en ambos brazos (9 y 8% al tercer año). La proporción de interrupciones del tratamiento por efectos adversos fue, sin embargo, mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF (14%) que en el brazo de DTG + ABC/3TC (4%). La detección de mutantes resistentes tras el fracaso virológico fue muy baja en ambos brazos de tratamiento, particularmente en el brazo de DTG+ABC/3TC, en el que no se detectaron MR al INI en ningún caso. Al igual que el estudio anterior, la proporción de pacientes en fase avanzada fue baja (14%), por lo que tiene la misma limitación que aquél.

Recomendaciones

- En pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/mL la combinación RPV/FTC/TAF se considera un régimen preferente **(B-III)**
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL **(A-I)**
- EFV se debe evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas, con historia de ideas de suicidio y en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos o trastornos de la concentración **(A-III)**

3.2.3. Inhibidores de la proteasa potenciados

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con RTV o COBI. En la actualidad los IP potenciados disponibles en la clínica son 6: ATV, DRV, LPV, FPV, SQV y TPV, aunque este último está aprobado solamente para pacientes pre-tratados. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacológicas. COBI ha sido recomendado por la EMA para potenciar ATV o DRV, existiendo presentaciones coformuladas de DRV/c y ATV/c.

Los IP se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de MR aun en situaciones desfavorables como la baja adherencia. Por otra parte, son los FAR con peor perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemia, aunque en menor medida en el caso de ATV y DRV.

LPV/r, SQV/r y FPV/r no se recomiendan en la actualidad como TAR de inicio

debido a que no aportan ventajas significativas en cuanto a simplicidad o tolerabilidad.

DRV/r se utiliza en el TAR de inicio en dosis QD (un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV, o coformulado con 150 mg de COBI, o en un comprimido único que incluye DRV/c/FTC/TAF). El estudio ARTEMIS³⁶ comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron además FTC/TDF coformulados. A las 48 semanas DRV/r resultó no-inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, aunque no en el *snapshot*). Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado. DRV/r se ha comparado también con ATV/r y con RAL (los tres administrados junto a FTC/TDF) en el estudio ACTG 5257³⁷, que incluyó 1809 pacientes. Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en eficacia virológica (DRV/r 85%, ATV/r 87% y RAL 90%), pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis *snapshot* DRV/r fue inferior a RAL y superior a ATV/r (DRV/r 73%, ATV/r 63%, RAL 89%). DRV/r se ha comparado con DTG en un ensayo clínico de TAR de inicio (FLAMINGO)¹⁹, en el que se observó una menor eficacia a 48 semanas de DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa de discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco y por efectos adversos.

ATV/r, se ha comparado también con EVG/c en el TAR de inicio. El estudio GS-US-236-0103³⁸, ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, comparó EVG/c/FTC/TDF (coformulados en un solo comprimido) con ATV/r+FTC/TDF, confirmando la no-inferioridad de EVG/c/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF. En el grupo de EVG/c/FTC/TDF se realizó un estudio genotípico de MR tras el fracaso virológico en 12 pacientes, de los cuales, cuatro presentaron mutaciones que confieren resistencia a los INI (Q148R en 2, N155H en 2, T66I en 1 y E92Q en 1). En el grupo de ATV/r+FTC/TDF se realizó el estudio genotípico de MR en 8 pacientes con fracaso virológico, que en ninguno de ellos se detectaron. Ambos regímenes se toleraron bien y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos fueron escasas en ambos brazos. ATV/r también se ha comparado con EVG/c/FTC/TDF y con DTG/ABC/3TC en dos ensayos clínicos aleatorizados en los que sólo se incluyeron mujeres (estudio WAVES³⁹ y estudio ARIA⁴⁰). En mujeres, ATV/r+FTC/TDF presentó una eficacia inferior a la de EVG/c/FTC/TDF y a la de DTG/ABC/3TC. Esta menor eficacia de ATV/r en mujeres ya se había descrito en un subanálisis del estudio ACTG 5202, al compararse con EFV⁴¹.

La utilización de COBI como potenciador de los IP se valoró en el estudio 114⁴² en el que se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV+FTC/TDF, en 692 pacientes sin TAR previo y con un FGe igual o superior

a 70 mL/min. Se demostró la no-inferioridad del tratamiento potenciado con COBI, aunque el estudio no demostró ventajas significativas de tolerabilidad con el nuevo potenciador. COBI ha sido aprobado como potenciador de ATV o DRV

El estudio AMBER ha comparado la administración de DRV/c con FTC/TDF o coformulado con FTC/TAF en un estudio ciego que incluyó 725 pacientes sin tratamiento previo⁴³. La combinación DRV/c/FTC/TAF demostró la no-inferioridad a las 48 semanas. Se comunicaron porcentajes elevados de respuesta (88,4% y 91,4% de pacientes con CVP <50 copias, respectivamente, por snapshot) aunque el estudio incluyó muy pocos pacientes con infección en fase avanzada (sólo 6% con linfocitos CD4+ <200 células/μL). La tolerancia fue buena, con pocas discontinuaciones por efectos adversos (4,4% y 2,2% respectivamente). La evolución de los marcadores renales, óseos y lipídicos fue consistente con lo ya descrito cuando se utiliza TAF y/o cobicistat.

En tratamientos dobles con un IP potenciado junto a otro fármaco en el tratamiento de inicio (biterapia), DRV/r + RAL ha demostrado la no-inferioridad con respecto a la triple terapia (DRV/r+FTC/TDF)⁴⁴ en un estudio independiente con 805 pacientes, pero en el subgrupo de pacientes con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células/μL la doble terapia presentó menor eficacia que la triple terapia convencional. También se apreció una tendencia a la menor eficacia de la terapia doble cuando se utilizaba en pacientes con cargas virales superiores a 100.000 copias/mL. Estas limitaciones y el hecho de que sea improbable que no se pueda utilizar de inicio ninguna de las combinaciones de ITIAN actualmente disponibles, han llevado a que esta combinación no se encuentre entre las pautas recomendadas para el tratamiento inicial.

Recomendaciones

- Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/c/FTC/TAF **(A-I)** o DRV/r+FTC/TAF (QD) **(A-III)**. Como alternativa se puede utilizar ATV/r (o ATV/c)+FTC/TAF (QD) **(B-III)**
- DRV y ATV pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI **(A-I)**
- Es posible utilizar también la combinación DRV/r (o DRV/c)+ABC/3TC, aunque no ha sido formalmente investigada en ningún ensayo clínico **(C-III)**

3.2.4. Inhibidores de la integrasa

Los INI actualmente comercializados son: RAL, EVG y DTG. Un cuarto INI, bictegravir (BIC) ha completado los ensayos fase III en tratamiento de inicio y se encuentra en fase de aprobación.

RAL fue el primer INI comercializado y con el que se tiene la mayor experien-

cia. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID), o una vez al día (2 comprimidos de 600 mg QD)⁴⁵. Combinado con FTC/TDF, RAL BID ha demostrado ser superior a DRV/r y a ATV/r³⁷ y no-inferior a EFV, alcanzando eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento³³. Una dosis diaria de RAL 1.200 mg (administrada como 2 comprimidos de 600 mg) ha demostrado una eficacia no-inferior y tolerancia similar a la de la dosis de 400 mg BID, ambas administradas junto a FTC/TDF⁴⁵. Aunque no existe evidencia directa del uso de RAL con FTC/TAF, este panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF con TDF en pacientes sin tratamiento previo^{10,11,43} son suficientes para preferir esa combinación. No existe suficiente evidencia para recomendar como preferente la utilización de RAL+ABC/3TC en el TAR de inicio.

EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con COBI (que hace la función de potenciador) +FTC/TAF o +FTC/TDF, en un solo comprimido. EVG/c/FTC/TDF ha demostrado no-inferioridad con respecto a EFV/FTC/TDF³⁴ y a ATV/r+FTC/TDF³⁵ (véanse los apartados de ITINN e IP) en estudios con una duración de tres años, y superioridad con respecto a ATV/r+FTC/TDF en mujeres³⁹. Esta combinación (que utiliza TDF), está contraindicada en pacientes con un FGe inferior a 70 mL/min y debe utilizarse con precaución en aquellos con un FGe entre 70 y 90 mL/min. Comparado con EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF ha demostrado la no-inferioridad, y la superioridad al tercer año de seguimiento en un ensayo doble ciego, así como una mejoría en los marcadores subrogados indicativos de daño renal y óseo¹⁰. La combinación EVG/c/FTC/TAF no se considera preferente debido a su mayor potencial de interacciones con respecto a los otros INI comercializados, que pueden ya utilizarse en combinación con FTC/TAF. No obstante, EVG/c/FTC/TAF si se considera preferente con respecto a EVG/c/FTC/TDF debido a su mayor eficacia, mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe iguales o superiores a 30 ml/min.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día (en algunas circunstancias se debe administrar dos veces al día) y no necesita potenciación. Se ha comparado en estudios en fase III con FAR de las tres familias que en algún momento han sido recomendados en el TAR de inicio, mostrando una eficacia superior a EFV^{17,35}, a DRV/r¹⁹, y a ATV/r en mujeres⁴⁰ (véanse los apartados de ITINN e IP). La comparación con RAL se realizó en un estudio doble ciego (SPRING-2), que confirmó la no-inferioridad de DTG. Cabe destacar que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a DTG en ninguno de los ensayos clínicos en TAR de inicio, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a la de otros INI, aunque sus implicaciones clínicas todavía se encuentran en estudio. En estudios observacionales recientes en vida real se han descrito un mayor número de discontinuaciones debido a eventos neuropsiquiátricos en pacientes que recibían DTG no observados previamente en ensayos clínicos^{46,47}. Estos resultados hay que

interpretarlos con precaución porque tienen las limitaciones de los estudios observacionales.

En un meta-análisis en red⁴⁸, promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), comparando las diversas pautas de inicio disponibles en la actualidad, se evidenció que los 3 INI comercializados muestran mayor eficacia a 48 semanas que EFV, fármaco considerado por la OMS como referente. Los resultados de este análisis sugieren una jerarquía entre los INI, situando a DTG como el más eficaz, seguido de RAL, y después EVG/c, aunque debe señalarse que en el análisis sólo se incluyeron pautas de EVG/c coformuladas con FTC/TDF.

Por último, dos ensayos fase III, doble ciego, han comparado un nuevo inhibidor de integrasa, bicitegravir, coformulado con FTC/TAF frente a DTG (coformulado con ABC/3TC en el ensayo GS-US-380-1489¹², o asociado a FTC/TAF en el ensayo GS-US-380-1490⁴⁹), demostrando la no-inferioridad de BIC/FTC/TAF. Ninguno de los 1288 pacientes incluidos en alguno de estos estudios desarrolló mutaciones de resistencias a los fármacos utilizados, y el número de discontinuaciones por efectos adversos fue bajo (alrededor de 1%) y similar entre ramas.

Recomendaciones

- DTG coformulado con ABC/3TC o combinado con FTC/TAF **(A-I)**, o RAL (400 mg BID o 1200 mg QD) combinado con FTC/TAF **(A-III)**, se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio.
- La combinación EVG/c/FTC/TAF se considera como preferente con respecto a EVG/c/FTC/TDF debido a su **mayor eficacia**, mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe superiores a 30 ml/min **(A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
2. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011;154:509-15.
3. CASCADE collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.
4. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
5. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-44.
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.
7. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

8. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.
9. Molina JM, Grund B, Gordin F, et al. Who benefited most from immediate treatment in START. A subgroup analysis. 21st International AIDS Conference, July 18-22, 2016, Durban, South Africa. Abstract THAB0201.
10. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:211-8.
11. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.
12. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-72.
13. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009;361:2230-40.
14. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011;204:1191-201.
15. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011;154:445-56.
16. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57.
17. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18.
18. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
19. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
20. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3169-80.
21. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014;161:1-10.
22. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, et al. Increased risk of suicidal behaviour with use of efavirenz: Results from the START Trial. 21st International AIDS Conference, July 18-22, 2016, Durban, South Africa. Abstract THAB0202.
23. Smith C, Ryom L, Monforte A, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19512.
24. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.
25. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS medicine* 2004;1:e19.
26. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
27. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
28. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013;14:81-91.
29. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28:989-97.
30. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
31. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in

antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *MedGenMed* : Medscape general medicine 2006;8:36.

32. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:284-92.

33. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77-85.

34. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:e118-20.

35. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:515-9.

36. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14:49-59.

37. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.

38. Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:e121-4.

39. Squires K, Kityo C, Hodder S, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *The lancet HIV* 2016;3:e410-20.

40. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection

(ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The lancet HIV* 2017;doi: 10.1016/S2352-3018(17)30095-4. [Epub ahead of print].

41. Smith KY, Tierney C, Mollan K, et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *Clin Infect Dis* 2014;58:555-63.

42. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013;208:32-9.

43. Eron J, Orkin C, Gallant J, et al. Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment-naive HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. 16th European AIDS Conference, October 25-27, 2017, Milan, Italy. Abstract PS8/2.

44. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942-51.

45. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2017;4:e486-e94.

46. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18:56-63.

47. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752-9.

48. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet HIV* 2016;3:e510-e20.

49. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.

4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

En este capítulo se revisan las opciones de cambio del TAR en pacientes que tienen la CVP indetectable.

Motivos para cambiar un TAR eficaz

Existen muchos motivos para cambiar un TAR eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR. El cambio puede ser *proactivo* cuando se realiza preventivamente o *reactivo* cuando el régimen actual ha dejado de ser el ideal para el paciente debido a alguno de los motivos reseñados.

Definición de carga viral suprimida

Consideramos que la CVP está suprimida cuando es menor de 50 copias/mL y está confirmada. La mayoría de los ensayos clínicos de cambio de TAR han incluido pacientes que habían mantenido este nivel de supresión virológica durante al menos 6 meses, por lo que sus resultados son aplicables preferiblemente a pacientes con un tiempo de supresión similar. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de supresión virológica, es menos probable que el cambio de TAR se asocie a FV.

Objetivo del cambio del TAR eficaz

El objetivo es mantener la supresión virológica y optimizar el TAR de acuerdo a las características y la preferencia del paciente

Circunstancias que obligan a cambiar el TAR eficaz

El cambio proactivo es obligado cuando evidencias sólidas avalan que el paciente tiene más riesgo de presentar un efecto adverso grave o irrecuperable si se mantiene el TAR actual que si se cambia. Un ejemplo paradigmático es la lipoatrofia causada por los análogos de nucleósidos timidínicos.

El cambio reactivo es obligado si el efecto adverso va a desaparecer tras el cambio de TAR, como por ejemplo los efectos adversos del SNC causados por EFV.

Los efectos adversos que ocasionan el cambio precoz del TAR inicial en un paciente *naïve* son de tal intensidad que el cambio se realiza frecuentemente antes de haberse alcanzado la supresión de la replicación viral. Es obvio que si un paciente tiene la carga viral suprimida es porque es capaz de continuar tomando la pauta prescrita. El clínico no debe olvidar que en ocasiones ese nivel de adherencia se consigue gracias a un sobreesfuerzo del paciente, que es capaz de sobrellevar efectos adversos que pueden ser erróneamente entendidos como inevitables. El médico no debe asumir que un TAR es óptimo para su paciente sólo porque la carga viral está suprimida. Este comité recomienda que

en todas las revisiones el clínico pregunte con detalle sobre el esfuerzo que necesita el paciente para adherirse al TAR pautado.

4.1. CAMBIO DE ANTIRRETROVIRALES

Consideraciones sobre el nuevo régimen

Cuando se cambia un régimen antirretroviral en un paciente con viremia suprimida, el nuevo régimen debe incluir **combinaciones recomendadas** en estas guías para el paciente *naïve* a tratamiento antirretroviral (véase capítulo 3).

Recomendaciones

- En pacientes con carga viral suprimida el nuevo régimen debe priorizar **combinaciones recomendadas** como preferentes en pacientes *naïve* (**A-III**)
- En casos seleccionados los regímenes alternativos o los denominados como "otras pautas antirretrovirales" (Tabla 3) pueden ser apropiados (**A-II**)

Consideraciones virológicas

Tras el cambio del TAR (independientemente de las clases de antirretrovirales implicadas) el mantenimiento de la supresión virológica es la norma en los pacientes sin historia de FV. Cambiar el TAR es más complicado en pacientes con FV previos que pueden haber causado MR ya archivadas. En esta situación el clínico debe diseñar una nueva pauta cuya barrera genética no sea inferior a la de la previa. Esta precaución es crítica cuando se cambia un TAR que incluye IP potenciado. En esta situación el clínico debe diseñar una pauta que tenga en cuenta una eventual resistencia archivada, bien sea confirmada o bien sea sospechada.

Sin olvidar que el objetivo prioritario es mantener la supresión virológica, el clínico debe realizar una evaluación minuciosa del perfil de toxicidades, interacciones, restricciones dietéticas y actividad sobre el VHB, si fuera necesario, del nuevo régimen.

Recomendación

- **El cambio desde una pauta con dos ITIAN más un IP/r a dos ITIAN más un ITINN o INI solo** debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante (**A-I**)

Consideraciones sobre la gradación de la evidencia

Se considera que existen datos suficientes para hacer una recomendación fuerte de cambio de antirretrovirales (Tabla 4) para:

- Cambio reactivo de EFV en pacientes con efectos adversos del SNC.
- Cambio reactivo de IP potenciados con ritonavir si existe diarrea que interfiere con la calidad de vida del paciente
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con disminución del FGe o disfunción tubular. No hay datos para precisar un umbral de FGe o parámetros de tubulopatía a partir del cual el cambio sea obligado. Recomendamos emplear el juicio clínico teniendo en cuenta función renal/tubular antes del inicio de TDF, edad y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con osteopenia, osteoporosis u osteomalacia. Es preciso descartar múltiples causas secundarias, por ejemplo, hipovitaminosis D, antes de atribuir la disminución de la densidad mineral ósea exclusivamente a TDF.

Este panel distingue entre la fuerza de la recomendación para cambiar el TAR o para priorizar una pauta alternativa. Recomendamos que el clínico consulte la Tabla 4 para intentar responder a la pregunta ¿Debo cambiar el TAR?, y una vez establecida la necesidad de cambio, las tablas 5 y 6 gradúan la evidencia para recomendar una nueva pauta.

La recomendación para avalar el cambio de TAR puede ser débil pero una vez que el cambio se ha decidido la recomendación sobre la pauta a la que cambiar puede ser fuerte. Un ejemplo apropiado es el cambio desde múltiples comprimidos a una pastilla única simplemente con el objetivo de simplificación. Aunque hay evidencia preliminar de que el TAR con pastilla única podría aumentar la adherencia y disminuir las hospitalizaciones¹, en este momento el comité no considera que exista evidencia definitiva para hacer una recomendación fuerte que respalde este cambio en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, si el clínico ha decidido que en un paciente la simplificación posológica está indicada, entonces el comité hace una recomendación fuerte sobre las pautas más apropiadas.

CAMBIOS A REGIMENES QUE SIGUEN INCLUYENDO TRES FAR

4.2. CAMBIO ENTRE ANTIRRETROVIRALES DE LA MISMA CLASE (Tabla 5)

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

Cambio de ABC/3TC a TDF/FTC

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados²⁻⁴ han demostrado que el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC es seguro virológicamente y produce disminuciones de CT, C-LDL y TG –sobre todo en aquellos pacientes que presentan concentraciones plasmáticas de lípidos elevadas– sin cambios en el cociente CT/C-HDL. La caída del FGe es mayor en los pacientes que cambian a TDF/FTC especialmente si el tercer fármaco es un IP/r.

Recomendación

- La asociación de ABC con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares es muy controvertida. Este comité no puede hacer una recomendación en el momento actual para realizar un cambio de ABC/3TC a TDF/FTC buscando una reducción del riesgo cardiovascular **(C-I)**

Cambio de ABC/3TC a TAF/FTC

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado⁵ han demostrado que el cambio de ABC/3TC a TAF/FTC es seguro virológicamente pero no se asocia a beneficios en perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea.

Recomendación

- Este comité no puede hacer una recomendación en el momento actual para realizar un cambio de ABC/3TC a TAF/FTC buscando un beneficio en perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea **(C-I)**

Cambio de TDF a ABC

Fundamento. TDF se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea, independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo de osteoporosis, que es mayor que con ABC^{6,7}. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado en pacientes con osteopenia u osteoporosis, el cambio de TDF a ABC se siguió de un incremento de la densidad mineral ósea en el fémur, pero no en la columna vertebral⁸.

Recomendación

- El cambio de TDF a ABC es una opción en pacientes con osteopenia u osteoporosis asociada al uso de TDF **(A-II)**

Cambio de TDF/FTC a TAF/FTC

Fundamento. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en pacientes tratados con TDF/FTC y un tercer fármaco (IP/r en el 47% de los pacientes, ITINN o INI), el cambio de TDF/FTC a TAF/FTC fue seguro virológicamente, y se asoció a un incremento significativo de la densidad mineral ósea en el fémur y columna vertebral, así como de una mejoría en parámetros de función renal y tubular⁹.

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC a TAF/FTC es seguro virológicamente. Este cambio se asocia a mejoría de la densidad mineral ósea y de los parámetros de función renal **(A-I)**

B. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Cambio de TDF/FTC/EFV a TDF/FTC/RPV

Fundamento. Dos ensayos clínicos no aleatorizados^{10,11} sugieren que el cambio es virológicamente seguro y puede mejorar la toxicidad persistente del SNC causada por EFV, así como los niveles de lípidos plasmáticos. La larga vida media de EFV y su capacidad de inducción enzimática sobre el CYP3A4 origina una disminución de las concentraciones plasmáticas de RPV que parece no tener trascendencia en pacientes que ya han alcanzado la supresión virológica. No hay datos de que este cambio se pueda realizar en pacientes con replicación de VIH activa.

Recomendación

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por TDF/FTC/EFV el cambio a TDF/FTC/RPV es una de las opciones que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados a EFV **(A-II)**

(No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos de este cambio frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC)

Cambio de TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EFV a TAF/FTC/RPV

Fundamento. Dos ensayos clínicos han demostrado que el cambio desde TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EFV a TAF/FTC/RPV es no inferior en cuanto a eficacia y se asoció a un incremento significativo de la densidad mineral ósea en el fémur y columna vertebral, así como de una mejoría en parámetros de función renal y tubular^{12,13}.

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EFV a TAF/FTC/RPV es seguro virológicamente. Este cambio se asocia a mejoría de la densidad mineral ósea y de los parámetros de función renal **(A-I)**

Cambio de 2 ITIAN más EFV a TDF/FTC/EFV

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes tratados con dos ITIAN y EFV el cambio a TDF/FTC/EFV es seguro **virológicamente**¹⁴.

Recomendación

- El cambio a TDF/FTC/EFV es una opción en pacientes que reciben TAR con EFV y desean disminuir el número de comprimidos diarios **(A-II)**

C. Inhibidores de la proteasa

Cambio de ATV/r o DRV/r a ATV/c o DRV/c

Fundamento. Este cambio está basado en los resultados de ATV/c en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes *naive* y los de DRV/c en un ensayo clínico de brazo único que incluyó pacientes *naive* (94%) y experimentados (6%)^{15,16}.

Recomendación

- En pacientes que reciben tratamiento con ATV/r o DRV/r el cambio a ATV/c **(A-I)** o DRV/c **(A-II)** es una opción de simplificación que reduce el número de comprimidos.

Los resultados de los ensayos de los estudios de bioequivalencia hacen que este comité recomiende el uso indistinto de ATV/c o DRV/c en los escenarios descritos en este capítulo que afectan a ATV/r o DRV/r como parte de regímenes triples. En regímenes dobles o en monoterapia no hay datos suficientes para poder recomendar un uso indistinto. Deben revisarse en todo caso las posibles interacciones con otros fármacos puesto que no son idénticas con ritonavir y con cobicistat.

Cambio de TDF/FTC+IP potenciado a TAF/FTC/DRV/c

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado¹⁷ abierto ha demostrado que en pacientes sin fracasos previos a DRV y sin historia de resistencia a DRV el cambio de TDF/FTC+IP potenciado a la coformulación TAF/FTC/DRV/c es virológicamente seguro y se asocia a disminución de proteinuria y mejoría de la densidad mineral ósea

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC+IP potenciado a TAF/FTC/DRV/c es seguro virológicamente. Este cambio se asocia a mejoría de la densidad mineral ósea y de los parámetros de función tubular Es una opción si se quiere disminuir el número de pastillas y/o evitar los efectos adversos de TDF **(A)**

4.3. CAMBIO A ANTIRRETROVIRALES DE DISTINTA CLASE (Tabla 6)

A. De ITINN a INI

Cambio de EFV a RAL

Fundamento. En pacientes que toleran EFV, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego ha demostrado que el cambio de EFV a RAL mejora los niveles de lípidos (CT, C-LDL, TG) y en algunos pacientes mejora los scores de ansiedad y de estrés, manteniendo la supresión virológica¹⁸.

Recomendaciones

- El cambio de EFV a RAL es una opción en pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV **(A-II)**
(No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos de este cambio frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC)
- El cambio de EFV a RAL es una opción en pacientes con dislipidemia causada por EFV **(A-I)**

B. De IP a ITINN

Cambio de IP potenciado a TDF/FTC/RPV

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que el cambio desde dos ITIAN más un IP potenciado a TDF/FTC/RPV coformulados en una pastilla es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría en los niveles de CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG y a una mejoría en los efectos adversos gastrointestinales causados por los IP/r¹⁹.

Recomendación

- El cambio de dos ITIAN más un IP potenciado a TDF/FTC/RPV coformulados es una opción en pacientes con deseos de disminuir el número de comprimidos diarios, alteraciones gastrointestinales o dislipidemia **(A-I)**

C. De IP potenciado a INI

Cambio de IP potenciado a RAL

Fundamento. Tres ensayos clínicos han demostrado que el cambio de IP potenciado a RAL es seguro virológicamente si los dos ITIAN son completamente activos. El cambio se asocia en una mejoría de los niveles de CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG^{20,21}. Los resultados del estudio SPIRAL²¹ sugieren que si el tiempo de supresión viral es muy prolongado, el riesgo de fracaso virológico es menor, independientemente de la actividad de los ITIAN.

Recomendación

- El cambio a dos ITIAN activos más RAL es una opción para pacientes con dislipidemia que reciben TAR con dos ITIAN más un IP potenciado **(A-I)**

Cambio de 2 ITIAN + IP potenciado a 2 ITIAN + DTG

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado y abierto con pacientes con replicación viral suprimida, sin historia de FV, mayores de 50 años y/o un score de Framingham >10% ha demostrado que el cambio de 2 ITIAN más un IP potenciado (fundamentalmente ATV/r, DRV/r) a 2 ITIAN más DTG es seguro virológicamente. Los pacientes que cambiaron de tratamiento mejoraron significativamente el perfil lipídico²².

Recomendación

- El cambio de 2 ITIAN + IP potenciado a 2 ITIAN + DTG es seguro virológicamente en ausencia de fracasos virológicos previos y se asocia a una mejoría significativa del perfil lipídico **(A-I)**

Cambio a TAF/FTC/COBI/EVG desde pautas que contienen TDF

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado ha evaluado el cambio desde las pautas TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG en pacientes con replicación viral suprimida, sensibilidad a todos los componentes del régimen TAF/FTC/COBI/EVG y con un FGe mayor de 50 mL/min²³.

Tras 96 semanas de seguimiento, el ensayo demostró el mantenimiento de la supresión virológica (superior al brazo control) y una mejoría significativa en la densidad mineral ósea y en las pruebas de función renal con respecto a los pacientes que continuaron recibiendo las pautas con TDF. **Un ensayo clínico realizado solo en mujeres tratadas con TDF/FTC+ATV/r que cambiaron a TAF/FTC/COBI/EVG mostró resultados similares²⁴.**

También se ha comunicado igual resultado en un ensayo clínico no aleatorizado y no comparativo que incluyó pacientes con replicación viral suprimida, sensibilidad a todos los componentes del régimen TAF/FTC/COBI/EVG e insuficiencia renal leve o moderada (FGe: 30–69 mL/min)²⁵.

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG es seguro virológicamente en pacientes que conservan sensibilidad a todos los componentes del régimen. Este cambio se asocia a mejoría de la densidad mineral ósea y de los parámetros de función renal. Este cambio es factible incluso en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada **(A-I)**

Cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITIAN e IP, ITNN o INI

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida que están recibiendo 2 ITIAN e IP, ITNN o INI, el cambio a ABC/3TC/DTG es virológicamente no-inferior²⁶. El estudio demostró una mejoría en las escalas subjetivas de satisfacción con el tratamiento, pero no en otras variables clínicas.

Recomendación

El cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITIAN e IP, ITNN o INI es seguro virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su régimen actual y que sean HLA-B*5701 negativos (B-I)

CAMBIOS A REGIMENES QUE INCLUYEN MENOS DE TRES FAR

4. 4. TERAPIA DUAL CON 3TC y ATV/r o DRV/r

Cambio de dos ITIAN más ATV/r, LPV/r o DRV/r a 3TC más ATV/r o DRV/r

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados y abiertos han demostrado que el cambio de 2 ITIAN + ATV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r^{27,28} o 2 ITIAN + DRV/r a terapia dual con 3TC+DRV/r²⁹ no es inferior a la triple terapia. Con 3TC+ATV/r hay datos de seguimiento hasta semana 96 con mantenimiento de la no inferioridad de la terapia dual y sin datos de mayor riesgo de deterioro neurocognitivo en pacientes que reciben terapia dual³⁰. **Un meta-análisis de datos de pacientes individuales ha demostrado que la terapia dual con un IP potenciado + 3TC es no inferior a la terapia triple con un IP potenciado + 2 ITIAN³¹.**

Recomendación

- El cambio de 2 ITIAN + ATV/r o LPV/r o DRV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r o 3TC+DRV/r es una opción si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Esta opción requiere que el paciente cumpla los siguientes criterios: 1º) ausencia de hepatitis crónica por VHB, 2º) CVP <50 copias/mL durante más de 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previos a IP potenciado o 3TC **(A-I)**

4. 5. MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Fundamento. La monoterapia con DRV/r **QD**^{32,33} no ha demostrado a largo plazo la no-inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por ITT si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso. La no-inferioridad sí se ha demostrado en los análisis puros por intención de tratar (ignorando los cambios de tratamiento, fundamentalmente las reinducciones con ITIAN). No existe acuerdo sobre cuál de estos análisis es más relevante clínicamente.

Recomendación

- Este comité considera que debido al mayor riesgo de rebrote virológico la monoterapia con DRV/r una estrategia menos segura que la terapia dual con DRV/r + 3TC. En el momento actual debe ser considerada como una opción excepcional que requiere que el paciente cumpla los mismos criterios que para la terapia dual con DRV/r + 3TC **(C-I)**

4. 6. TERAPIA DUAL CON DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA

Cambio a DTG-RPV desde pautas que contienen 2 ITIAN e IP, ITNN o INI

Fundamento. Dos ensayos clínicos abiertos han demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida y sin fracaso viral previo, que están recibiendo 2 ITIAN e IP, ITNN o INI que se encuentran recibiendo su primer o segundo régimen antirretroviral, con carga viral indetectable durante al menos 12 meses y con HBsAg negativo, el cambio a DTG y RPV es virológicamente no-inferior sin un riesgo aumentado de selección de resistencias³⁴. El estudio demostró una mejoría en los biomarcadores de recambio óseo y una mejoría en la densidad mineral ósea³⁵.

Recomendación

- El cambio a DTG y RPV desde pautas que contienen 2 ITIAN e IP, ITNN o INI es seguro virológicamente al menos hasta las 48 semanas de seguimiento. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su régimen actual o que quieran evitar los efectos adversos asociados a su régimen actual **(A-I)**

4. 7. MONOTERAPIA CON DOLUTEGRAVIR

Fundamento. Dos ensayos clínicos^{36,37} y un estudio de cohorte³⁸ han mostrado una tasa elevada de fracaso virológico asociado a selección de mutaciones de resistencias en el gen de la integrasa en pacientes que han cambiado su TAR a monoterapia con DTG

Recomendación

El cambio a monoterapia con dolutegravir no es seguro virológicamente. Este cambio no se puede recomendar (C-I)

4. 8. SEGUIMIENTO POSTERIOR A UN CAMBIO DE TAR EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

Tras el cambio de un TAR el clínico debe evaluar en un plazo de 3-6 semanas el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes que dependerán del motivo del cambio (lipidograma, función renal, etc.). Una vez demostrada la continuación de la supresión virológica el paciente puede volver a la rutina de visitas cada 4 o 6 meses.

Referencias bibliográficas

1. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7:e31591.
2. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015;10:e0116297.
3. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013;56:1637-45.
4. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012;17:1011-20.
5. Winston A, Post FA, de Jesus E, Podzamczar D, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results. *EACS 2017, Milan. Oral abstract PS8/4.*
6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203:1791-801.
7. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51:963-72.
8. Negro E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3368-71.
9. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The Lancet HIV* 2016;3:e158-65.
10. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013;14:216-23.
11. Nelson M, Winston A, Waters L, et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity. 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver. Abstract H-672b.
12. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The Lancet HIV* 2017;4:e195-e204.
13. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-

- 1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV* 2017;4:e205-e13.
14. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:163-74.
15. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS research and therapy* 2014;11:39.
16. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013;208:32-9.
17. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2017;10.1016/S2352-3018(17)30179-0.
18. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;25:1481-7.
19. Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014;28:335-44.
20. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375:396-407.
21. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697-707.
22. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a boosted protease inhibitor based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk (Framingham score >10% or age > 50 years) is non-inferior and decreases lipids: The NEAT 022 study. 9th IAS Conference on HIV Science 2017, Paris, France. Abstract TUAB0102.
23. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) regimen to a tenofovir alafenamide (TAF) based regimen through 96 week. *ASM Microbe*; June 16–20, 2016. Boston, MA. Poster #LB-087.
24. Hodder S, Squires K, Kityo C, et al. Efficacy & safety of switching to EVG/COBI/FTC/TAF IN virologically suppressed women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 443.
25. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:530-7.
26. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017;22:295-305.
27. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:775-84.
28. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother* 2016;72:246-53.
29. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis* 2017;10.1093/cid/cix734.
30. Perez Valero I, Pasquau J, Rubio R, et al. Neurocognitive safety after 96-weeks on ATV/r + 3TC: Results of the randomized SALT trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016. Boston. Poster # 424LB.
31. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Gianbenedetto S, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted protease inhibitor plus lamivudine for maintenance of virological suppression. 16th European AIDS Conference (Milan, 2017). Abstract 284.
32. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two

nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. HIV Med 2012;13:398-405.

33. Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. The lancet HIV 2015;2:e417-26.

34. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1&2: Switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017), Seattle, abstract 44LB, 2017.

35. McComsey G, Gonzalez-Garcia J, Lupo S, et al. Sub-study 202094 of SWORD 1 & SWORD 2: switch from TDF containing regimen to DTG+RPV improves bone mineral density and bone turnover markers over 48 weeks 9th IAS, Paris, France France, July 23-26, 2017; abstract TUPDB0205LB.

36. Wijting I, Rokx C, Boucher C, de Vri D. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017), Seattle, abstract 451LB, 2017.

37. Blanco JL, Rojas J, Negredo E, Paredes R, de Lazzari E, et al. Planned 24-week analysis of two dolutegravir-based simplification strategies. 16th European AIDS Conference (Milan, 2017) Abstract 1138.

38. Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 42.

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1. Definiciones

- *Fracaso virológico (FV)*: CVP >50 copias/mL, confirmada en una segunda muestra consecutiva, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR. Si la CVP basal es muy elevada, pueden ser necesarias más de 24 semanas de TAR para alcanzar la CVP <50 copias/mL, particularmente en regímenes con IP/r. El FV puede ocurrir con o sin selección de MR.
- *Repuntes virológicos transitorios aislados* (“blips”): valores de CVP detectables entre 50 y 200 copias/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 copias/mL. Los “blips” aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o cifras de CV entre 500 y 1000 copias/mL se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de MR^{1,2}. En estos casos, se recomienda una monitorización más estrecha, evaluar la adherencia, interacciones farmacológicas, problemas farmacocinéticos por restricciones alimentarias y asegurar una elevada barrera genética de la pauta de TAR.
- *Fracaso inmunológico*: incapacidad de obtener un recuento de linfocitos CD4+ >200 células/μL a pesar de mantener una CVP <50 copias/mL. No se recomienda modificar el TAR por este motivo, salvo retirar fármacos como ZDV o la combinación TDF + ddI (ya muy improbable que se usen en la actualidad), puesto que pueden causar linfopenia.

5.2. Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico

En los ensayos clínicos que evalúan tratamientos de inicio con los TAR que hoy se consideran preferentes, las tasas de FV a las 48 semanas son inferiores al 10% (véase capítulo 3). No existen datos de incidencia de FV en los pacientes que están en su segundo tratamiento o siguientes.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico son a) *dependientes del paciente*: mala adherencia al tratamiento, dificultad de acceso a la atención sanitaria o de seguimiento de los controles médicos; b) *dependientes del fármaco*: esquema de TAR inadecuado; c) *dependientes del sistema sanitario*: errores de dosificación, interacciones farmacocinéticas y d) *dependientes del virus*: preexistencia de MR transmitidas o adquiridas.

Un dato a destacar, que concierne a las propiedades del fármaco, es que la baja barrera genética de los FAR puede favorecer el desarrollo de mutaciones en caso de fracaso virológico, pero no conlleva un mayor riesgo de fracaso virológico en sí.

5.3. Objetivo del tratamiento tras fracaso virológico

El objetivo de la pauta de rescate es conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (<50 copias/mL). Para ello, debe instaurarse un TAR con tres, o al menos dos, FAR activos, incluyendo al menos un fármaco de una nueva familia. El TAR de rescate no debe retrasarse para evitar el acúmulo de MR, la elevación de la CVP y el deterioro inmunológico.

5.4. Estrategias para mejorar el éxito de los tratamientos de rescate

Facilitar la adherencia y tolerabilidad al TAR. Identificar causas de mala adherencia e intentar corregirlas; pautar un TAR cómodo, bien tolerado, de escasa toxicidad, teniendo en cuenta las posibles co-morbilidades del paciente.

Pruebas de resistencia. Mejoran la eficacia del TAR de rescate³, especialmente cuando la prueba se realiza mientras que el paciente recibe el TAR que ha fracasado, o en las primeras 4 semanas tras el abandono del TAR. Cuando se dispone de estudios genotípicos previos, deben valorarse todas las MR acumuladas en los sucesivos FV. Para algunos IP potenciados y ETR se ha elaborado un índice ponderado de resistencia genotípica que cuantifica el impacto de cada MR y establece un índice de respuesta al fármaco⁴. Las pruebas ultrasensibles de secuenciación genotípica detectan poblaciones virales resistentes minoritarias. Aunque se ha sugerido que en algunos casos podrían mejorar el resultado del TAR de rescate⁵, su eficacia clínica no ha sido demostrada frente a la selección del TAR basada en el análisis del historial del TAR previo y de los genotipos acumulados.

La ausencia de MR durante un FV sugiere falta de adherencia o ausencia de presión farmacológica (realización de la prueba genotípica después de cuatro semanas sin TAR).

Tropismo viral. Debe determinarse en cada FV cuando se plantea el uso de MVC o se espera resistencia múltiple, excepto si previamente se han identificado ya cepas con tropismo no-R5.

Revisar el historial terapéutico. Identificar FAR que no se toleraron o FV con fármacos de barrera genética baja, que hubieran podido seleccionar MR no detectadas en la prueba genotípica, si es que ésta se realizó.

Monitorización de la concentración plasmática de fármacos. No se ha demostrado que mejore la eficacia del TAR de rescate. Debe reservarse para situaciones especiales, que incluyen sospecha de mala adherencia, malabsorción, peso extremo o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5.5. Escenarios clínicos de fracaso virológico

Fracaso virológico con viremias bajas.

Bajo este epígrafe se consideran 2 situaciones:

a) CVP de 50-200 copias/mL

Las pruebas que utilizan técnicas de PCR en tiempo real (TaqMan® o Abbott RealTime®) presentan mayor sensibilidad para detectar viremias bajas (50-250 copias/mL)^{6,7}. Algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de FV^{8,9} y de desarrollo de MR¹⁰ en estos pacientes. En un estudio retrospectivo en pacientes con TAR durante al menos 1 año (n=1357), el 6% (n=81) presentó CVP entre 50-200 copias/mL durante el seguimiento. La incidencia acumulada de fracaso virológico al año de seguimiento fue del 22,7% (IC 95%, 14,9 a 33,6), el doble que en pacientes con CVP indetectable mantenida⁸. En otro estudio realizado en 18 cohortes de Europa y de EE.UU., se analizaron 17.902 pacientes que habían alcanzado CVP <50 copias/mL a los 3-9 meses del TAR inicial. El 3,5% de ellos (n=624) presentó CVP entre 50-199 copias/mL. El riesgo de FV en estos pacientes fue un 38% mayor que el observado en pacientes con CVP<50 copias/ml, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (HR ajustado 1,38; IC 95%, 0,96 a 2,00)¹⁰. En un análisis de la cohorte de Aquitania se observó que una CVP entre 50-199 copias/mL predecía un mayor riesgo de fracaso virológico únicamente en los pacientes pretratados (HR ajustado 3,02; IC 95%, 2,10 a 4,33) pero no en los *naive*¹¹.

Si la CVP se mantiene entre 50-200 copias/mL, la probabilidad de amplificar el ARN viral, utilizando las técnicas de genotipado convencionales y detectar MR, es baja¹². No obstante, se puede aumentar la sensibilidad de los métodos comerciales concentrando el virus a partir de un volumen mayor plasma (3 ml)¹².

No existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con CV detectable, pero inferior a 200 copias/mL. Si el estudio genotípico no muestra MR, se recomienda administrar un TAR con alta barrera genética frente al desarrollo de resistencias e insistir en un adecuado cumplimiento. En estos casos, particularmente en los pacientes pretratados, puede ser recomendable un seguimiento más estrecho.

b) CVP: 200-1000 copias/mL

La presencia de CVP de 200-1000 copias/mL se asocia a un mayor riesgo de FV^{8,9} y de selección de MR⁷. Por tanto, la persistencia de CVP de bajo nivel (200-1000 copias/mL) debe considerarse un FV. Ante esta situación es preciso un estudio genotípico y elaborar una pauta de rescate teniendo en cuenta las MR, los FV previos, los problemas de adherencia, la toxicidad, el riesgo de interacciones y la comodidad de los FAR.

En ambas situaciones, no se recomienda la intensificación terapéutica añadiendo un solo fármaco activo.

Fracaso virológico precoz

Es el fracaso a la primera línea de TAR. La selección de MR y las pautas de segunda línea difieren dependiendo de la pauta de inicio utilizada:

a) *Fracaso virológico a 2 ITIAN+ITINN.* Las MR seleccionadas con mayor frecuencia tras un FV con EFV o NVP (fármacos actualmente no recomendados en la mayoría de las guías) son: K103N, L100I o Y181C. Las variantes virales con K103N aislada mantienen la sensibilidad a RPV y ETR. El FV con RPV selecciona preferentemente las MR E138K y Y181C, que confieren resistencia cruzada a todos los ITINN. El FV a ITINN puede acompañarse de MR a ITIAN, especialmente M184V y, con menor frecuencia, K65R.

b) *Fracaso virológico a 2 ITIAN+IP/r.* La probabilidad de seleccionar MR a IP es muy baja. Los IP potenciados protegen además frente a la selección de MR a los ITIAN acompañantes, observándose sólo muy raramente M184V.

c) *Fracaso virológico a 2 ITIAN+INI.* El FV a RAL o EVG selecciona MR cruzadas entre ambos fármacos: T66K, E92Q, Q148H/K/R y N155H, y con frecuencia se acompañan de MR a ITIAN. La frecuencia de FV es baja pero aproximadamente la mitad de los sujetos seleccionan MR. Los ensayos clínicos en pacientes *naïve* han demostrado que DTG es un INI de alta barrera genética frente a la aparición de MR. En estos ensayos no se detectan MR en el gen de la integrasa ni en la transcriptasa inversa tras un FV a una pauta inicial con DTG + 2 ITIAN. Lepik *et al* han presentado recientemente datos comparativos en vida real de pacientes que han fallado a un primer régimen que incluye RAL (n=270), EVG (n=323) y DTG (n=392)¹³; aunque se evidenció una tasa de fracaso discretamente mayor con RAL y menor con DTG, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 fármacos; la adherencia y un recuento de CD4 menor de 200 células/ μ L fueron los factores que mostraron una asociación con la aparición de mutaciones en el fracaso, independientemente del fármaco empleado.

Pocos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de FAR en pacientes con FV a alguno de los TAR de primera línea (Tabla 7):

a) *En los pacientes que fracasan a una pauta inicial con 2 ITIAN + IP/r,* el FV se debe habitualmente a mala adherencia. Una revisión sistemática en pacientes con fracaso a una pauta de inicio con 2 ITIAN+ IP/r, sin MR, demostró que mantener el mismo TAR es igual de eficaz que cambiar a una pauta de rescate con FAR de otras familias, especialmente en sujetos sin resistencia a ITIAN y con recuentos elevados de CD4¹⁴.

b) En pacientes que fracasan a un primer TAR basado en ITINN (NVP, EFV, RPV), DRV/r es el IP potenciado de elección en cualquiera de las líneas de rescate analizadas. En un estudio que compara DTG frente a LPV/r con 2 ITIAN en pacientes que fracasan a un tratamiento de primera línea con ITINN, DTG fue claramente superior¹⁵, y aunque actualmente en nuestro medio LPV/r no sería un fármaco recomendado ni de elección, LPV/r + TDF/FTC demostró claramente ser superior a LPV/r en monoterapia¹⁶. En el mismo escenario, LPV/r + 2 o 3 ITIAN mostró no inferioridad respecto a la biterapia con LPV/r + RAL^{17,18}. La biterapia con IP potenciado + RAL puede ser una opción en pacientes que requieran una pauta sin ITIAN.

Fracaso virológico avanzado

En este escenario, la mayoría de los pacientes han fracasado a varias líneas de TAR y presentan MR a dos o más familias de FAR.

Varios ensayos clínicos han evaluado diferentes pautas de tratamientos de rescate avanzado (Tabla 7). Estos estudios no son comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, los tratamientos previos, los criterios de eficacia, el tiempo de seguimiento y el TO utilizado.

Tanto ENF como TPV/r, DRV/r, ETR, MVC y RAL demostraron superioridad frente a placebo en combinación con la TO disponible cuando se realizaron los estudios de rescate respectivos¹⁹⁻²². Sin embargo, la utilidad de TPV y ENF en el TAR de rescate avanzado está condicionada por su toxicidad y por su complejidad de administración, por lo que solo se aconsejan cuando no sea posible confeccionar un tratamiento óptimo con otros FAR activos.

a) Respecto a los IPs

En este escenario, DRV/r fue superior al resto de IPs (estudios POWER²³, TITAN²⁴) y debería ser incluido en la mayoría de las pautas de rescate. El estudio TITAN²⁴ demostró que en pacientes con exposición limitada a FAR (experiencia previa a ITIAN, ITINN e IP pero *naïve* a LPV/r) DRV/r 600/100 BID es superior a LPV/r, ambos con TO. Cuando existe alguna mutación mayor de resistencia a DRV, pero el virus es sensible al fármaco, se recomienda utilizar DRV/r 600/100 mg BID. En ausencia de MR es suficiente DRV/r 800/100mg QD²⁵. El estudio ODIN²⁶ demostró que DRV/r QD (800/100) + 2 ITIAN es no inferior a DRV/r (600/100) BID en pacientes en FV con más de 50 linfocitos CD4+/ μ L y sin MR a DRV.

Los datos de estos estudios muestran además que, aunque un porcentaje elevado de pacientes (50-63%) alcanzó CV indetectable en la semana 48 de tratamiento con 2 FAR activos, la eficacia es mayor con pautas que contienen 3 FAR activos (58-78%)²⁷⁻²⁹.

La elevada eficacia de pautas con 3 FAR activos para el tratamiento de pacientes con FV avanzado se ha observado, asimismo, en estudios observacionales. El estudio TRIO³⁰, abierto y no comparativo, evaluó la eficacia y seguridad de DRV/r + ETR + RAL. Incluyó pacientes con CVP >1000 copias/mL e infección por el VIH-1 multiresistente. En la semana 48, 89 pacientes (86%; IC 95%, 80 a 93%) lograron una CVP <50 copias/mL. En una cohorte española (n=32), el 94% de los pacientes tratados con DRV/r + ETR + RAL, alcanzó una CVP <50 copias/mL en la semana 24 de tratamiento³¹. En otra cohorte italiana, el 92% (26/28) de los pacientes con mult fracasado, tratados con 3 FAR activos sin IP potenciado (ETV + RAL + MRV) alcanzó CV <50 copias en la semana 48 de tratamiento³². Esta pauta presenta como desventajas su elevado coste y la ausencia de datos contrastados, por lo cual debe reservarse para casos en que los IP potenciados estén contraindicados.

b) Respecto a los ITIAN

En el caso de FV avanzado, la adición de ITIAN inactivos o parcialmente activos a la pauta con 3 FAR activos no aumenta la eficacia, **mientras que su interrupción podría suponer una reducción de la toxicidad a largo plazo y del coste económico**³³⁻³⁵.

c) Respecto a los INI

EVG se comparó con RAL, ambos con TO (IP/r + 1FAR activo), en pacientes con CVP >1000 copias/mL y experiencia o resistencia ≥ 2 familias de FAR. EVG resultó no inferior a RAL en la semana 48³⁶.

DTG 50 mg QD resultó superior a RAL, ambos con TO, en pacientes *naive* a INI, con CVP >1.000 copias/mL y resistencia a ≥ 2 familias de FAR (estudio SAILING)³⁷. La selección de resistencias (objetivo predefinido) fue asimismo significativamente menor con DTG tanto en el gen de la integrasa como frente a los ITIAN. Por tanto, DTG es el INI de elección en pacientes *naive* para INI con fracaso virológico. La dosis recomendada en este escenario es 50 mg QD.

El estudio VIKING³⁸ analizó la eficacia de DTG 50 mg QD (cohorte I) y 50 mg BID (cohorte II) en 51 pacientes con resistencia previa a RAL. En la semana 24, el 41% de los pacientes de la cohorte I y el 75% en la cohorte II tenían CVP <50 copias/mL. El estudio VIKING-3³⁹, un ensayo clínico abierto y no aleatorizado, analizó la eficacia de DTG 50 mg BID en 183 pacientes con fracaso previo a RAL o EVG. El 69% de los pacientes logró una CVP <50 copias/mL en la semana 24. La presencia de la mutación Q148H/R en el gen de la integrasa asociada con otras MR adicionales se relacionó con una menor eficacia de DTG. Asimismo, la respuesta a DTG disminuye en presencia de N155H / S147G y dos MR secundarias⁴⁰.

En el estudio VIKING-4 se incluyeron pacientes con MR a INI tras fracaso a

RAL o EVG y MR a dos o más familias diferentes, y se aleatorizaron a DTG 50 mg BID o placebo, en combinación con los fármacos del régimen previo, excepto RAL/EVG. La disminución de la CVP a los 8 días fue de 1,06 log₁₀ copias/mL en la rama de DTG frente a 0,10 log₁₀ copias/mL en la de placebo ($p < 0,001$)⁴¹.

d) Nuevos fármacos

Existen nuevos FAR en fase de investigación, algunos de las familias ya conocidas y otros que actúan sobre nuevas dianas, con un potencial papel principalmente en pacientes con fracaso virológico y resistencia a 2 o más de las familias de FAR y/o opciones limitadas de rescate.

- Fostemsavir (GSK3684934; anteriormente BMS-663068): inhibidor del acoplamiento (*attachment*) que está siendo evaluado en estudios Fase IIb y III. El estudio Fase IIb incluyó a 251 sujetos con amplia experiencia a los anti-retrovirales y ≤ 2 FAR activos y mostró una eficacia similar a ATV/r a la semana 48⁴².
- Ibalizumab: anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor CD4 (estudio Fase III)⁴³.
- PRO 140: anticuerpo monoclonal que bloquea CCR5 (estudio Fase III)⁴⁴.

e) Simplificación tras conseguir la supresión virológica en pacientes con MR

En un estudio de simplificación de un régimen de 5 comprimidos/día a uno de 2 comprimidos/día, que incluye EVG/COBI/TAF/FTC + DRV 800 mg/día en 135 pacientes virológicamente suprimidos, pero con resistencias a 2 o 3 familias de antirretrovirales, el régimen de simplificación cumplió los criterios establecidos de no-inferioridad y de superioridad a la semana 48 respecto a seguir con el régimen más complejo. Asimismo, el régimen de simplificación fue bien tolerado, los pacientes refirieron una mayor satisfacción en este grupo y mostraron mejoría en los marcadores de tubulopatía renal⁴⁵.

Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

Si no es posible construir un TAR de rescate supresor con al menos 2 fármacos activos, debe intentarse no exponer al paciente a monoterapia funcional con un solo fármaco activo por el elevado riesgo de fracaso virológico y selección de resistencia a ese único fármaco que permanezca activo. Se recomienda esperar la aparición de otro nuevo fármaco (idealmente de una nueva familia/diana) que permita construir un esquema supresor.

Por tanto, si la cifra de linfocitos CD4 y la condición clínica lo permite, la mejor opción es un TAR "puente" de mantenimiento.

En sujetos con una cifra muy baja de CD4 la situación es especialmente compleja y debe evaluarse individualmente la potencial actividad residual de todos los fármacos disponibles. El objetivo de este TAR "puente" transitorio es retra-

sar la progresión clínica, el deterioro inmunológico y limitar la acumulación de MR. En esta situación, se recomienda:

a) Derivar al paciente a un centro especializado con experiencia y acceso a nuevos FAR mediante ensayos o programas de acceso expandido, que puedan estar disponibles.

b) Mantener un TAR “puente” no supresor que sea cómodo, poco tóxico, que disminuya la replicación viral (*fitness*) y que no seleccione nuevas MR que comprometan aún más la respuesta a futuros fármacos (por ejemplo: ITINN, IP o INI). Se recomienda el uso de pautas con solo ITIAN, que incluyan 3TC o FTC⁴⁶ (favorecer el mantenimiento de M184V/I) y TDF, con ZDV (si lo permite su toxicidad) debido al antagonismo bidireccional existente entre TAMs y K65R⁴⁷. En cuanto sea posible, este tratamiento debe cambiarse a un TAR supresor con 2-3 FAR activos.

c) No debe interrumpirse el TAR ya que el descenso de linfocitos CD4+ es mayor que si se continúa administrando un TAR no supresor⁴⁸.

Recomendaciones

- Se debe analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia, interacciones medicamentosas o alimentarias, intolerancia, toxicidad), la historia farmacológica y los fracasos previos. El nuevo TAR debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible (**A-III**)
- Se debe realizar un estudio de resistencias y determinar el tropismo viral (salvo que ya sea conocido diferente a CCR5 o que no esté previsto incluir MVC en el régimen de rescate) para confeccionar un régimen de rescate óptimo. La prueba debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento que ha fallado o lo antes posible tras la suspensión. Si se dispone de pruebas genotípicas previas, deben valorarse todas las MR detectadas (**A-I**)
- El cambio del TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de mutaciones de resistencia y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (**A-III**)
- El objetivo del TAR de rescate es conseguir una CVP <50 copias/mL (**A-II**)
- El nuevo TAR debe contener 3 FAR totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de 2 FAR plenamente activos y otros que conserven actividad virológica parcial (**A-I**). Pautas con solo 2 FAR completamente activos, basadas en IP potenciado, pueden ser razonables, cuando no es posible utilizar ITIAN ni construir un régimen sencillo con 3 fármacos activos (**A-I**)

- En pacientes con FV, DRV/r es el IP potenciado que ha demostrado mayor eficacia en todas las líneas de rescate. En presencia de alguna MR mayor a DRV se recomienda la dosis de 600/100mg BID **(A-I)**
- DTG es el INI de elección en pacientes con FV que son *naïve* a INI o **ITINN (A-I) o en fracasos a otros INI**. En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, la dosis recomendada de DTG es 50 mg BID acompañado de TO **(A-II)**
- El uso de TPV/r, ENF o análogos de la timidina queda restringido a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas **(A-III)**
- En pacientes con FV de bajo grado (CV detectable, pero ≤ 200 copias/mL), se puede realizar el genotipado concentrando el virus a partir de una muestra de 2-3 ml de plasma **(A-II)**. Si el estudio no muestra MR, se aconseja mantener un TAR de alta barrera frente a la selección de MR. En pacientes con CVP superiores (>200 copias/mL) se recomienda realizar una prueba genotípica y pautar un nuevo régimen de TAR en base a las MR y al historial terapéutico del paciente. En cualquier caso, se desaconseja la intensificación del TAR con un solo fármaco **(A-III)**
- No se recomienda suspender el TAR en pacientes con FV avanzado, sin opciones terapéuticas. En esta situación, se recomienda usar fármacos que disminuyan la replicación viral y que no seleccionen nuevas MR que comprometan futuros tratamientos **(A-III)**
- En pacientes **con fracaso virológico sin posibilidades de construir un esquema de TAR supresor** se recomienda consultar con clínicos y virólogos con experiencia en tratamientos de rescate avanzado y opciones limitadas, con acceso a fármacos de uso restringido, **para construir un esquema "puente" no supresor en espera de la disponibilidad de fármacos activos** **(B-III)**

Referencias bibliográficas

1. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:803-5.
2. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis* 2012;205:1230-8.
3. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:73-84.
4. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis* 2009;200:453-63.
5. Pou C, Noguera-Julian M, Perez-Alvarez S, et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. *Clin Infect Dis* 2014;59:578-88.
6. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.
7. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3585-98.

8. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1489-96.
9. Vandenhende MA, Ingle S, May M, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015;29:373-83.
10. Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011;204:515-20.
11. Vandenhende MA, Perrier A, Bonnet F, et al. Risk of virological failure in HIV-1-infected patients experiencing low-level viraemia under active antiretroviral therapy (ANRS C03 cohort study). *Antivir Ther* 2015;20:655-60.
12. Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:75-80.
13. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017;31:1425-34.
14. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis* 2014;59:888-96.
15. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Superior efficacy of dolutegravir plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared with lopinavir/ritonavir plus 2 NRTIs in second-line treatment: Interim data from the DAWNING study. 9th IAS 2017, Paris, France, July 23-26, 2017; abstract TUAB0105LB.
16. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012;17:1351-61.
17. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013;381:2091-9.
18. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014;371:234-47.
19. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008;9:883-96.
20. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010;50:605-12.
21. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:39-48.
22. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:29-38.
23. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369:1169-78.
24. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49-58.
25. Sension M, Cahn P, Domingo P, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med* 2013;14:437-44.
26. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011;25:929-39.
27. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009;23:2289-300.
28. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429-41.
29. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339-54.
30. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1441-9.
31. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen

- for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:382-6.
32. Nozza S, Galli L, Visco F, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010;24:924-8.
33. Imaz A, Llibre JM, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:358-62.
34. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:908-17.
35. Llibre JM, Alvarez H, Antela A, et al. Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1346-51.
36. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:27-35.
37. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
38. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740-8.
39. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014;210:354-62.
40. Hardy I, Brenner B, Quashie P, et al. Evolution of a novel pathway leading to dolutegravir resistance in a patient harbouring N155H and multiclass drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:405-11.
41. Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther* 2015;20:343-8.
42. Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther* 2017;22:215-23.
43. Lewis SM, Fessel J, Emu B, et al. Long-lasting-acting ibalizumab in patients with multi-drug resistance HIV-1: A 24-week study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 13-16, 2017. Abstract 449LB.
44. Lalezari J, Dhody K, Kowalczyk U, Kazempour K, Pourhassan N, Maddon PJ. PRO 140 Single-Agent Maintenance Therapy for HIV-1 Infection: A 2-Year Update. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 13-16, 2017. Abstract 437.
45. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74:193-200.
46. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006;20:795-803.
47. Parikh UM, Bacheiler L, Koontz D, Mellors JW. The K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase exhibits bidirectional phenotypic antagonism with thymidine analog mutations. *J Virol* 2006;80:4971-7.
48. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000;14:2857-67.

6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTI-RRETROVIRAL

6.1. Adherencia

La adherencia al TAR es la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo, a fin de conseguir una supresión mantenida de la replicación viral. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados con una adherencia imperfecta destacan: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento^{1,2}. Por el contrario, el apoyo emocional, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria y la comprensión de la importancia del cumplimiento terapéutico son factores que predicen una adherencia correcta. El cumplimiento describe la calidad en la ejecución del tratamiento prescrito; aspectos vinculados al TAR, como el acceso y la persistencia en el mismo son esenciales para su éxito³.

Antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Durante el seguimiento del TAR es fundamental evaluar periódicamente la adherencia. Se recomienda utilizar más de un método, como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensación por farmacia. Los niveles sub-terapéuticos de FAR conlleva el desarrollo de resistencias. Los patrones de cumplimiento sub-óptima son relevantes: las interrupciones de tratamiento tienen mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis.

La relación entre adherencia, control virológico y desarrollo de resistencias varía entre las diferentes clases de FAR y la situación clínica del paciente (CVP, tiempo de indetectabilidad). Las pautas empleadas actualmente son más permisivas con un cumplimiento subóptimo⁴. Así, con los IP potenciados la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética. El INI DTG, también tiene una alta barrera genética, y se ha demostrado eficaz incluso en pacientes con resistencia a otros INI. Ante un paciente en el que se sospeche una adherencia incorrecta, sería preferible iniciar TAR con pautas basadas en IP potenciado que podrían evitar el riesgo de seleccionar mutaciones de resistencia en caso de incumplimiento. **Debe insistirse en la adherencia óptima incluso en pacientes con viremia indetectable, al observar cifras más elevadas de biomarcadores inflamatorios entre los pacientes suprimidos con una adherencia <100%**⁵.

Si se detecta falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. En ocasiones los pacientes presentan falta de adherencia selectiva, es decir, a alguno de los componentes del TAR. La coformulación de FAR simplifica el TAR y puede prevenir este problema, mejorando la adherencia global⁶. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva; además, se ha asociado también con menores tasas de hospitalización y de costes en cuidados médicos⁷.

Las estrategias para mejorar la adherencia son diversas incluyendo la identificación de factores de riesgo de adhesión sub-óptima, como el uso de marihuana o drogas recreacionales asociadas al sexo. Han evidenciado su utilidad: el envío de mensajes recordatorios, la terapia cognitiva, las intervenciones educativas y de soporte⁸. Un estudio de intervención basado en la autogestión, realizado por personal de enfermería, ha conseguido mejoría en el porcentaje de viremia indetectable, y resultó coste-efectivo respecto al control de la adherencia por métodos habituales⁹. Las intervenciones múltiples son más efectivas que las únicas aunque, en general, el efecto es modesto y disminuye con el tiempo.

El tratamiento directamente observado (TDO) ha demostrado un discreto aumento en la probabilidad de conseguir CVP indetectable, y una adherencia superior al 95%, mientras se mantiene la observación.

Gesida y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención. Remitimos a los lectores a este documento¹⁰ para profundizar en el tema de la adherencia al TAR.

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas potenciales de adherencia incorrecta **(A-III)**
- Una vez iniciado el TAR se recomienda efectuar un control a las 2-4 semanas para comprobar la adherencia y corregirla si es preciso **(A-III)**
- La adherencia debe monitorizarse y reforzarse coincidiendo con las visitas clínicas **(A-III)**
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya médicos, personal de enfermería, profesionales de apoyo psicológico y farmacia hospitalaria **(A-III)**
- En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP potenciado, de preferencia DRV, o el INI DTG (si existe riesgo de interacciones) por su elevada barrera genética, para prevenir la selección de resistencias **(A-II)**

- La combinación a dosis fijas de FAR simplifica el TAR y, por tanto, facilita el cumplimiento mantenido. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos **(A-II)**

Referencias bibliográficas

1. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS medicine* 2016;13:e1002183.
2. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26:36-52.
3. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med* 2012;156:817-33.
4. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of Viral Suppression by Single-Tablet Regimens, Multiple-Tablet Regimens, and Adherence Level in HIV/AIDS Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2017;37:204-13.
5. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, et al. Suboptimal Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Higher Levels of Inflammation Despite HIV Suppression. *Clin Infect Dis* 2016;63:1661-7.
6. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;25:1683-90.
7. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ open* 2013;3.
8. Kanters S, Park JJ, Chan K, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet HIV* 2017;4:e31-e40.
9. de Bruin M, Oberje EJM, Viechtbauer W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a nurse-delivered intervention to improve adherence to treatment for HIV: a pragmatic, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:595-604.
10. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Actualización Junio de 2008). <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf> (Consultada 9.10.2017).

6.2. Tolerabilidad y efectos adversos

6.2.1. Factores asociados a la tolerabilidad del tratamiento antirretroviral

La tolerabilidad depende de aspectos relacionados con la toma del FAR (número y tamaño de los comprimidos, requisitos de administración, incidencia e intensidad de efectos secundarios inmediatos), pero también de factores dependientes del paciente (edad, sexo, peso, situación clínica y expectativas respecto al tratamiento). En el último decenio tanto los FAR como su galénica han mejorado notablemente, lo cual ha favorecido su tolerabilidad y aceptación por los pacientes.

6.2.2. Clasificación cronológica de los efectos adversos

Los efectos adversos de los FAR pueden ser inmediatos (a corto plazo) o tardíos (a largo plazo). Los efectos inmediatos se producen en los primeros días o semanas de tratamiento, mientras que los tardíos aparecen al cabo de meses o años después del inicio de éste.

6.2.3. Efectos adversos inmediatos

Los efectos adversos inmediatos están bien definidos, en algunos casos pueden anticiparse y suelen ser fáciles de controlar. Afectan principalmente a la esfera digestiva, cutánea, o neuropsicológica y su incidencia y factores asociados son generalmente conocidos.

Entre los FAR actualmente recomendados: los IP potenciados pueden producir efectos digestivos^{1,2}; los ITINN de primera generación (particularmente NVP) hepáticos y RHS³; ABC produce RHS en pacientes con HLA-B*5701 positivo⁴; DRV exantema²; y EFV y los tres INI actualmente disponibles (dolutegravir, elvitegravir, y raltegravir) pueden producir efectos neuropsicológicos³ (veáanse las fichas técnicas de [Tivicay](#), [Triumeq](#), [Stribild](#), [Genvoya](#), [Isentress](#) y las tablas 8 y 9). La experiencia post-comercialización sugiere que la discontinuación por efectos neuropsicológicos es generalmente baja con los tres INI disponibles, pero es más frecuente con DGV que con RAL o EVG^{5,6}. El insomnio es más frecuente con DTG que con los otros dos inhibidores de integrasa disponibles. Ya que los efectos secundarios neuropsicológicos son subjetivos y los síntomas son tan variados y prevalentes, es necesario mejorar la recogida de información en las bases de datos clínicos para conocer mejor la incidencia, el espectro clínico, el curso evolutivo, los factores de riesgo y los posibles mecanismos.

El tratamiento de inicio con inhibidores de integrasa en pacientes con inmunodepresión grave puede aumentar el riesgo de síndrome de reconstitución inmune^{7,8}.

Se debe explicar al paciente cómo tomar correctamente una pauta de TAR y la posibilidad de que ocurran determinados efectos adversos inmediatos. Al iniciar un régimen de TAR se debe explicar qué actitud debe tomar el paciente si ocurre un determinado efecto adverso y, en cualquier caso, se debe facilitar siempre la posibilidad de comunicación directa con el médico. Los efectos adversos inmediatos leves se pueden tratar sintomáticamente valorando la evolución de la tolerabilidad del paciente.

Recomendaciones

- Se debe evitar el uso de FAR cuyos efectos adversos inmediatos sean similares a manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio ya presentes en un determinado paciente (**A-II**)
- La determinación del alelo HLA-B*5701 es obligada antes de prescribir ABC ya que tiene un valor predictivo negativo de casi el 100% para el riesgo de RHS a este fármaco (**A-I**)
- Si el efecto adverso tiene gran intensidad o duración prolongada o no es asumible por el paciente, se debe cambiar el o los FAR potencialmente implicados (**A-I**)

6.2.4. Efectos adversos tardíos

Los efectos adversos tardíos se conocen peor que los inmediatos y son más difíciles de prever y controlar; potencian los síntomas de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y afectan al funcionamiento de órganos y sistemas.

El perfil de órganos y sistemas al que pueden afectar los diversos FAR así como los factores de riesgo asociados a tal afectación no se conoce en su totalidad, particularmente en lo que concierne a los FAR más recientes. La tabla 10 resume los efectos secundarios tardíos más característicos de los FAR actuales^{1,5-21}.

El peso relativo que suelen tener los FAR en la producción o desarrollo de enfermedades crónicas es en general pequeño y mucho menor que el de otros factores de riesgo clásicos ya conocidos en la población general que, en algunos casos, están sobrerrepresentados en pacientes con infección por el VIH, como son el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas, una dieta inadecuada, o la ausencia de ejercicio físico.

En general, el riesgo absoluto de efectos secundarios tardíos con los FAR actualmente recomendados es muy pequeño y el beneficio en términos de salud global de una pauta de TAR efectiva respecto a no tratar está fuera de duda. Sin embargo, en pacientes en alto riesgo o con enfermedades crónicas ya diagnosticadas, el efecto de determinados FAR puede contribuir por sí mismo a desencadenar o hacer progresar, respectivamente, tales enfermedades crónicas.

El manejo del impacto de determinados antirretrovirales sobre efectos secundarios crónicos debe contemplar no sólo la retirada del fármaco en cuestión, sino también el tratamiento de la condición crónica de forma similar a la recomendada en la población general. **De estas dos estrategias, parece más eficaz el tratamiento de la condición crónica^{22,23} aunque pueden ser necesarias ambas.**

Recomendaciones

- Se debe individualizar el TAR evaluando el riesgo o la presencia de enfermedades crónicas de manera que la pauta elegida no contenga FAR que puedan favorecer la aparición o progresión de las mismas (**A-II**)
- La retirada de algunos FAR implicados en efectos adversos tardíos puede mejorar, al menos parcialmente, la alteración subyacente, aunque se desconoce si tal modificación puede alterar la historia natural de la enfermedad crónica en cuestión o la supervivencia. Los FAR contribuyen de forma colateral al riesgo o progresión de determinadas enfermedades crónicas, pero hay otros factores que generalmente son más importantes, por lo que se recomienda priorizar la intervención sobre dichos factores (**A-II**)

Referencias bibliográficas

1. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
2. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-97.
3. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1403-12.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
5. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18:56-63.
6. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752-9.
7. Wijting I, Rokx C, Wit F, et al. Integrase inhibitors are an independent risk factor for IRIS: an ATHENA cohort study. *CROI 2017. February 13-16, 2017. Seattle. Poster abstract 731.*
8. Dutertre M, Cuzin L, Pugliese P, et al. Initiation of ART based on integrase inhibitors increases the risk of IRIS. *CROI 2017. February 13-16, 2017. Seattle. Poster abstract 732.*
9. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013;8:e66223.
10. Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012;26:1907-15.
11. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, Aids Clinical Trials Group AST. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013;14:224-34.
12. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31.
13. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011;53:84-91.
14. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:441-7.
15. De Pablo C, Orden S, Peris JE, Barrachina MD, Esplugues JV, Alvarez A. Profile of leukocyte-endothelial cell interactions induced in venules and arterioles by nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in vivo. *J Infect Dis* 2013;208:1448-53.
16. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with

normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013;207:1359-69.

17. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1262-9.

18. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012;26:1399-401.

19. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2222-30.

20. Gorris JL, Gutierrez F, Trullas JC, et al. Consensus document on the management of renal

disease in HIV-infected patients. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2014;34 Suppl 2:1-81.

21. Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:439-45.

22. Lee FJ, Monteiro P, Baker D, et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switching for hypercholesterolaemia: a randomized trial. *HIV Med* 2016;17:605-14.

23. Hoy J, Richardson R, Ebeling PR, et al. Zoledronic acid is superior to TDF-switching for increasing bone mineral density in HIV-infected adults with osteopenia: a randomised trial. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract WEAB0106LB.

6.3. Interacciones farmacológicas

Un número significativo de pacientes con infección por VIH-1 reciben diversos medicamentos además de los FAR. Ocasionalmente toman productos de herboristería, suplementos dietéticos, medicinas alternativas o drogas recreativas. Es de especial interés el conocimiento del uso de drogas recreativas asociadas al sexo (fenómeno conocido como *chemsex*) ya que muchas de ellas se metabolizan por el citocromo P450 (CYP) y sus principales isoenzimas son el CYP3A4 y CYP2D6, y presentan interacciones potenciales graves fundamentalmente con RTV y COBI¹. Las interacciones de los FAR entre sí o con otros medicamentos pueden tener una repercusión clínica importante. En un estudio con 1.497 pacientes de la Cohorte Suiza se estimó que el 35% de los pacientes <50 años y el 51% de los ≥50 años podían presentar interacciones potencialmente importantes (asociaciones contraindicadas o que requerían ajuste de dosis que no había sido realizado)².

Existen diversas páginas web que permiten consultar posibles interacciones:

<http://app.hivclinic.ca>, <http://www.hiv-druginteractions.org>, <http://www.hivmedicationguide.com/>, <http://www.interaccionesvih.com>³⁻⁶. Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica y la información actualizada por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias^{7,8}.

Las interacciones más relevantes suelen ser las farmacocinéticas (dan lugar a una modificación de concentraciones), en especial las que afectan al metabolismo. Los FAR son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de los mismos. La inducción producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco (sus-

trato), pudiendo disminuir su eficacia. La inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones, lo que supone un mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción es un proceso lento (días o semanas), mientras que la inhibición se produce rápidamente (horas). Algunos FAR pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima el CYP3A4. Muchos FAR, especialmente los IP e ITINN, y muchos otros medicamentos que a menudo toman los pacientes, son sustratos, inhibidores o inductores del CYP. La potente inhibición enzimática que producen RTV y COBI sobre CYP3A4 se utiliza para potenciar otros FAR, pero su acción sobre otros isoenzimas puede diferir. COBI, a diferencia de RTV, no presenta actividad antirretroviral ni es inductor enzimático.

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos con otros productos, por ejemplo, la glucuronidación (UDPGT). Diversos FAR son inductores o inhibidores de UDPGT. RTV inhibe varias subfamilias del CYP y es inductor de UDPGT, mientras que ATV inhibe tanto CYP como UDPGT.

Ciertos transportadores, como la glicoproteína-P (P-gp), OATP, OCT2 y MATE1, entre otros, pueden alterar la biodisponibilidad de algunos FAR y su distribución por el organismo. Estos transportadores pueden ser también inducidos o inhibidos por diversos fármacos (puede encontrarse información sobre transportadores en la web <http://dbts.ucsf.edu/fdatransporta>⁹, aunque queda mucho por investigar en este ámbito).

Algunas interacciones farmacodinámicas (modificación del efecto a nivel de receptor, sin cambios en las concentraciones) tienen interés clínico. Dan lugar a adición, sinergia o antagonismo, ya sea reduciendo o aumentando la eficacia o la toxicidad. Algunos ejemplos son el incremento de toxicidad renal al administrar conjuntamente dos fármacos que pueden dar nefrotoxicidad como tenofovir con antimicrobianos nefrotóxicos o AINE, o bien asociar medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.

En la Tabla 11 se han recogido las interacciones de mayor gravedad (contraindicadas o no recomendadas) de los FAR recomendados en estas guías como terapia de inicio. Para ello se han revisado 3 webs que contienen información sobre interacciones del tratamiento antirretroviral^{3,4,6}. Se han seleccionado todas aquellas interacciones en rojo en alguna de las 3 webs. Se han revisado las fichas técnicas de los FAR y se ha añadido la información contenida en éstas. Las interacciones que constaban en las fichas técnicas de los ARV como “no recomendado” ó “no debe emplearse” se han consignado como “X C” y aquellas que constaban como no recomendadas, como “X NR”. En caso de duda se ha revisado adicionalmente la ficha técnica del fármaco asociado (empleando la misma codificación), las 3 webs citadas anteriormente y la de Montreal⁵. La información que no constaba en ficha técnica se ha consignado con una X en caso de que la recomendación fuera de evitar el empleo de la asocia-

ción seguido de las siglas correspondientes (ver abreviaturas a pie de tabla 11). Las recomendaciones dudosas se han consensuado con un panel de expertos. En ocasiones puntuales, como antiácidos, antihistamínicos-H2 e inhibidores de la bomba de protones, se ha ampliado la información a asociaciones no contraindicadas para situar al lector en un contexto más global. En este caso se ha eliminado la cruz roja indicativa de “no administrar”.

Se han descrito interacciones importantes entre los fármacos empleados para el tratamiento del VHC y los FAR, que pueden consultarse en páginas web específicas <http://app.hivclinic.ca>³, <http://www.hivmedicationguide.com/>⁵, <http://www.hep-druginteractions.org/>¹⁰, así como en las recomendaciones elaboradas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios¹¹.

Recomendaciones:

- Se debe reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas que toma el paciente para evaluar posibles interacciones entre ellos **(A-III)**
- Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar ajustes de dosis cuando sea necesario **(A-I)**
- Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes, para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica **(A-II)**

Referencias bibliográficas

1. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 2015;29:1585-92.

2. Marzolini C, Back D, Weber R, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2107-11.

3. HIV/HCV drug therapy guide. Drug interaction tables. Immunodeficiency clinic, Toronto General Hospital. <http://app.hivclinic.ca> (Consultada el 8.11.2017).

4. HIV drug interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org> (Consultada el 08.11.2017).

5. HIV Medication Guide. Centre Hospitalier de l'Université de Montreal <http://www.hivmedicationguide.com> (Consultada el 8.11.2017).

6. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. <http://www.interaccionesvih.com> (Consultada 8.11.17).

7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (Consultada el 23.01.2017).

8. European public assessment reports (EPAR) for human medicines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Consultada 8.11.2017).

9. Morrissey KM, Wen CC, Johns SJ, Zhang L, Huang SM, Giacomini KM. The UCSF-FDA TransPortal: a public drug transporter database. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:545-6.

10. HEP drug interaction checker. University of Liverpool. <http://www.hep-druginteractions.org/> (Consultada 08.11.2017).

11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico. Infección por el virus de la hepatitis C. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm> (Consultada 23.01.2017).

7. SITUACIONES ESPECIALES

7.1. Infección aguda por el VIH-1

La infección aguda por VIH-1 se asocia con síntomas inespecíficos (fiebre, dolor de cabeza y/o malestar general) y banales en la mayoría de casos, aunque algunos pacientes pueden tener un cuadro similar al de la mononucleosis infecciosa^{1,2}. Las pruebas de ELISA de cuarta generación, que incluyen la determinación simultánea de anticuerpos y del antígeno p24 del VIH, acortan el periodo ventana y permiten el diagnóstico durante la infección aguda en el 80-90% de casos. La infección aguda (primeros 30 días) no debe confundirse con la infección reciente, que hace referencia a pacientes diagnosticados en los primeros seis meses (180 días) de la infección^{1,2}.

El inicio del TAR en la infección aguda tiene grandes ventajas^{1,2} como acortar la duración y gravedad de los síntomas, suprimir rápidamente la replicación viral, reducir la diversidad viral y el reservorio (ADN proviral), normalizar la cifra de linfocitos CD4 y el cociente CD4/CD8, reducir la activación inmunológica, preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH-1 y reducir el riesgo de transmisión del VIH. Por el contrario, tiene la desventaja de tratar de forma innecesaria a individuos controladores de elite (prevalencia menor del 1%), que por otra parte no se pueden identificar en esta fase de la infección.

Todas las estrategias terapéuticas que han tratado de evitar un TAR indefinido en los pacientes que lo han iniciado en la fase aguda de la infección han fracasado¹, como: 1) Administrar el TAR durante un periodo limitado de tiempo; 2) Administrarlo de forma intermitente, a fin de potenciar la respuesta VIH-específica y controlar la replicación viral sin FAR; 3) Combinar el TAR con inmunosupresores o citoquinas; y, 4) Asociarlo a vacunas terapéuticas. En la mayoría de pacientes ninguna de estas estrategias ha conseguido que el sistema inmune controle la replicación viral de forma sostenida sin TAR, pudiendo tener la retirada del TAR un impacto negativo en la recuperación inmunológica cuando este se reinicia posteriormente³. En muy pocos pacientes que iniciaron el TAR precozmente (<90 días) se observó un control virológico cuando lo pararon, pero paradójicamente las características virológicas, inmunológicas y genéticas de estos “controladores post-TAR” son completamente diferentes a los controladores de elite⁴ y además tampoco se pueden identificar basamente. Por tanto, en la práctica clínica, si se inicia el TAR durante la infección aguda, se debe mantener de forma indefinida. Las pautas de TAR deben ser las mismas que en la infección crónica y la adición de más FAR (4 o 5) no está recomendada ya que no se ha acompañado de ningún beneficio adicional^{5,6}.

El TAR debe recomendarse en todos los pacientes con infección aguda. En los pacientes gravemente sintomáticos, el inicio del TAR debe realizarse de forma

inmediata, ya que acorta la duración y gravedad de los síntomas. En el resto de pacientes debe iniciarse lo antes posible, ya que es cuando se puede conseguir el máximo beneficio inmunológico (alcanzar más de 900 linfocitos CD4/ μ L)⁷. En cada área se deben conocer las tasas de transmisión de virus resistentes. En los individuos que reciben PrEP con TDF/FTC y se infectan por el VIH, la tasa de resistencias es muy baja (<1%)⁸. Sin embargo, cuando la PrEP se ha iniciado de forma inadvertida en la fase inicial de una infección aguda, hasta en una tercera parte de los casos se desarrollarán mutaciones de resistencia al FTC y en menor medida al TDF⁸, lo que debería tenerse en cuenta en la elección del TAR inicial.

Finalmente, siempre debe valorarse la inclusión de estos pacientes y en especial de aquellos que llevan muy pocos días infectados (infección hiperaguda) en protocolos de investigación o ensayos clínicos que busquen la erradicación o la cura funcional del VIH.

Recomendaciones

- El TAR debe recomendarse en todos los pacientes con infección aguda por el VIH-1 independientemente de los síntomas, gravedad y duración; para obtener el máximo beneficio debe comenzarse tan pronto como sea posible **(A-II)**
- El tipo de TAR será el mismo que en la infección crónica **(A-I)** (Tabla 3). Una pauta con dos ITIAN (preferentemente TDF-TAF/FTC) y un inhibidor de la integrasa reducirá más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN **(A-I)**, lo que **reducirá** la transmisión del VIH-1 **(B-III)**
- Si se inicia el TAR sin disponer de prueba de resistencia, es preferible comenzar con una pauta basada en DTG o con DRV (potenciado con RTV o COB hasta tener los resultados **(A-II)**. Si el paciente había iniciado PrEP recientemente debería añadirse un cuarto fármaco hasta disponer del resultado del test de resistencias **(C-III)**
- Una vez iniciado el TAR debe administrarse por tiempo indefinido **(A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Henn A, Fleteau C, Gallien S. Primary HIV infection: clinical presentation, testing, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:37.

2. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in east Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016;374:2120-30.

3. Krastinova E, Seng R, Lechenadec J, et al. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? *BMC infectious diseases* 2015;15:178.

4. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS pathogens* 2013;9:e1003211.

5. Cheret A, Nembot G, Melard A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:387-96.

6. Markowitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:140-7.

7. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1

antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218-30.

8. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30:1973-83.

7.2. Infección por VIH-2

El VIH-2 se transmite por las mismas vías que el VIH-1. Se deben utilizar sistemas de cribado de infección por el VIH que sean capaces de detectar tanto VIH-1 como VIH-2, sobre todo en pacientes procedentes de zonas endémicas (África Occidental) o que hayan sido parejas de pacientes de dicha zona. El VIH-2 posee una organización genómica similar al VIH-1 aunque con diferencias estructurales que van a influir de forma significativa en su patogenicidad y en su sensibilidad a los FAR¹.

Diversas circunstancias provocan que la toma de decisiones acerca del TAR en los pacientes con infección por el VIH-2 tenga una mayor dificultad: 1ª) La historia natural del VIH-2 es más lenta que la del VIH-1, con un periodo asintomático más largo, un descenso de linfocitos CD4+ más lento y niveles de CVP más bajos. Aunque carecemos de las evidencias necesarias para identificar el momento óptimo de inicio del TAR en estos pacientes, se debe comenzar antes de que exista progresión clínica. 2ª) Los algoritmos genotípicos utilizados para predecir resistencias a FAR en la infección por VIH-1 no son directamente aplicables al VIH-2. 3ª) No disponemos de ensayos clínicos sobre tratamiento del VIH-2. 4ª) En el momento actual no disponemos de pruebas comerciales para medir la CVP y las resistencias genotípicas del VIH-2, aunque algunos laboratorios de centros sanitarios han desarrollado procedimientos no comerciales validados para determinar la CVP de VIH2. Pese a estas limitaciones, parece razonable asumir que los principios generales del TAR en los pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para el VIH-1. 5ª) Cuando la enfermedad avanza los pacientes se recuperan con más dificultad presentando peor respuesta al TAR y menor ascenso de los linfocitos CD4².

El VIH-2 presenta importantes diferencias respecto al VIH-1 en su perfil de sensibilidad a los FAR pues tiene resistencia intrínseca a los ITINN y ENF. Además, el uso de MVC está desaconsejado por la no disponibilidad de una prueba de tropismo y por la capacidad del VIH-2 para utilizar, además del CCR5 y del CXCR4, otros correceptores^{3,4}. En contraposición, es sensible a los ITIAN, aunque su barrera genética frente a estos es más baja que la del VIH-1⁵. Además, el VIH-2 presenta una sensibilidad variable frente a los IP, siendo LPV, SQV y DRV los más activos⁶. Los INI EVG, RAL y DTG son activos frente al VIH-2^{2,7,8}. En este contexto parece razonable recomendar como régimen preferente para el TAR de inicio en pacientes infectados por el VIH-2 o con infec-

ción dual por VIH-1/2, la combinación de 2 ITIAN y un INI o un IP potenciado. Esta recomendación se basa en datos *in vitro* y de observación, ya que no hay ensayos clínicos que evalúen la selección de los FAR para los pacientes con infección por VIH-2. Cuando no se disponga de tecnología para determinar la CVP del VIH-2 y sus pruebas de resistencia, la monitorización del paciente debe depender de la sintomatología clínica y de la vigilancia del recuento periódico de linfocitos CD4, siendo esta deseable cada tres a seis meses en función del estadio de la enfermedad y **siempre que se pueda enviar las muestras a laboratorios de referencia con disponibilidad de las técnicas adecuadas.**

Recomendaciones

- Los principios generales del TAR en pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por el VIH-1 (**A-III**). Se aconseja monitorizar clínica y CD4 cada 3-6 meses y, si está disponible, la CVP de VIH-2
- El régimen de TAR de inicio de uso preferente en estos pacientes es la combinación de 2 ITIAN + 1 INI o IP potenciado (**A-III**)
- El uso de ITINN, MVC o ENF no está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-2 (**A-I**)

Referencias bibliográficas

1. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis 2011;52:780-7.
2. de Mendoza C, Cabezas T, Caballero E, et al. HIV type 2 epidemic in Spain: challenges and missing opportunities. AIDS 2017;31:1353-64.
3. Tuailon E, Gueudin M, Lemee V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;37:1543-9.
4. Menendez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. Antiviral Res 2014;102:70-86.
5. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. J Infect Dis 2009;199:1323-6.
6. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. Chemical biology & drug design 2008;71:298-305.
7. Roquebert B, Damond F, Collin G, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. J Antimicrob Chemother 2008;62:914-20.
8. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. Clin Infect Dis 2015;60:1521-7.

7.3. Embarazo

El TAR en el embarazo se discute en un documento de consenso elaborado por el PNS en colaboración con Gesida y otras sociedades científicas¹ (que está actualizándose al redactar estas recomendaciones). Se recomienda su lectura y el de otra guía internacional sobre el tema² así como otras aportaciones³⁻⁸ para cualquier duda al respecto. En este apartado nos limitamos a presentar las recomendaciones acerca del TAR en este contexto. El manejo obstétrico y del recién nacido está fuera de los objetivos y alcance de esta guía.

Recomendaciones

- Es imprescindible realizar una serología de VIH-1 en toda mujer embarazada **(A-I)** y, si fuera negativa, repetirla en el tercer trimestre **(A-II)**
- El consejo preconcepcional debe formar parte de la asistencia a la mujer con infección por el VIH-1 en edad reproductiva. En todo paciente con infección por el VIH-1 se debe iniciar TAR tras el diagnóstico y la valoración inicial. Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, el TAR se recomienda lo más precozmente posible, dada la posibilidad de transmisión intrauterina **(A-I)**
- El objetivo del TAR es conseguir y mantener CVP indetectable durante el mayor tiempo de gestación posible, especialmente en el tercer trimestre y en el momento del parto **(A-I)**
- La elección de los FAR concretos se basará en el estudio de resistencias y en la seguridad de los mismos (véanse tablas 12 y 13). Si no hay resistencias, el TAR de elección es TDF o ABC + 3TC o FTC + **RAL (AI)** o ATV/r **(A-I)** o DRV/r **(A-II)**; en caso contrario podrán recibir cualquiera de los FAR “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada **(A-III)**
- No se recomienda la combinación TDF/FTC + LPV/r
En las tablas 12 y 13 se recoge la actitud recomendada ante diferentes situaciones. Es posible que la mayor incidencia de parto prematuro en mujeres en TAR no se relacione específicamente con la utilización de IPs, sino más bien con el inicio preconcepcional del TAR. En cualquier caso, el beneficio respecto a la prevención de la transmisión es tan incuestionable que hace obligatorio su uso
- El tratamiento intraparto con ZDV por vía intravenosa estará indicado, independientemente del TAR que llevase o hubiese llevado si la CVP es >1000 copias/mL o desconocida en el momento del parto **(A-I)**; o está entre 50 y 999 copias/mL **(B-III)**
- La cesárea electiva está indicada, en la semana 38, en mujeres cuya CVP previa al parto es >1000 copias/mL **(A-II)**

- Las madres deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y deberán alimentarlos con una fórmula adaptada **(A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Polo Rodriguez R, Munoz Galligo E, Iribarren JA, et al. Guía práctica para el seguimiento de la infección por VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto (2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:310.e1-e33.
2. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1- infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (consultado 01.10.17).
3. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014;28 Suppl 2:S123-31.
4. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;61:809-16.
5. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61:1715-25.
6. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV* 2017;4:e21-e30.
7. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2017. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. www.APRRegistry.com (consultado 07.08.2017).
8. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017;7:e019022.

7.4 Comorbilidades

7.4.1. Tratamiento antirretroviral de inicio en pacientes con infecciones oportunistas (IO) distintas a la tuberculosis

El momento idóneo para iniciar el TAR en un paciente con una IO es motivo de controversia¹. Las posibles ventajas de un inicio temprano incluyen una recuperación inmune más rápida, una mayor resolución de la IO, prevenir la aparición de otras y reducir el riesgo de mortalidad. Entre los inconvenientes del inicio precoz del TAR, destacan las posibles interacciones y toxicidades, y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)¹. La IO en la que se ha estudiado mejor el momento más idóneo para iniciar el TAR es la tuberculosis, que se trata en otro apartado. Existen pocos estudios aleatorizados y de cohortes que hayan evaluado este tema en otras IO. El ensayo clínico aleatorizado ACTG A5164 demostró una reducción en la progresión a sida/muerte (*OR*: 0,51; *IC* 95%: 0,27 a 0,94) en pacientes que iniciaban TAR dentro de una mediana de 12 días tras el inicio del tratamiento de la IO frente a los que lo demoraban hasta una mediana de 45 días². No se observaron diferencias significativas en efectos adversos ni en la incidencia de SIRI, según se usasen o no esteroides para la IO. Más del 60% de los pacientes tenían neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ), pero dado el pequeño número y variedad de otras IO es difícil extraer conclusiones para cada una de ellas por separado. En todo

caso, parecía haber una tendencia favorable al inicio precoz del TAR en las infecciones fúngicas, incluyendo la meningitis criptocócica.

Un estudio prospectivo de cohorte, realizado por el grupo PISCIS, halló también una mayor progresión a sida/muerte en los pacientes que iniciaron el TAR entre 30-270 días frente a los que lo hicieron antes de 30 días, tanto en IO en general como en la NPJ ($P = 0,002$; RR: 1,83; IC 95%: 1,25 a 2,68)³.

En pacientes con toxoplasmosis cerebral (TC), no existen datos sobre los que basar una recomendación sobre cuándo iniciar el TAR. En el estudio ACTG A5164, comentado previamente, solo el 5% de los pacientes tenían una TC². A pesar de estas limitaciones, algunos expertos consideran que puede iniciarse el TAR 2 a 3 semanas después del diagnóstico de la TC.

A los pacientes con criptosporidiosis se les debe ofrecer TAR como parte del manejo inicial de su infección, siendo preferible por algunos expertos las pautas que incluyen IP, ya que estos fármacos pueden inhibir el *Cryptosporidium in vitro* y en modelos animales.

Una de las IO más complicadas de tratar por su elevada morbimortalidad es la meningitis criptocócica, sobre todo en los países empobrecidos. La ausencia de un tratamiento estandarizado para el aumento de la presión intracraneal, la falta de 5-fluorocitosina y la dificultad para acceder al TAR en esos países, contribuyen seguramente a su mayor mortalidad. Los resultados acerca del mejor momento para iniciar TAR en los pacientes con meningitis criptocócica eran controvertidos^{4,5} hasta la publicación del estudio COAT (*Cryptococcal Optimal ART Timing*), realizado en África. Se detuvo la inclusión de pacientes y el estudio por una mayor mortalidad en los pacientes que iniciaban el TAR precozmente⁶. Los pacientes ($n=177$), con una mediana de linfocitos CD4+ de 19 y 28 células/ μL , respectivamente, fueron aleatorizados a inicio precoz o tardío del TAR (1-2 semanas o 5 semanas después del diagnóstico) y recibieron anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d) y fluconazol (800 mg/d), seguidos de una consolidación con fluconazol. La mortalidad a las 26 semanas fue significativamente mayor en los que iniciaron el TAR de forma precoz (45% vs. 30%; RR: 1,73; IC95%: 1,06 a 2,82, $P=0,03$). La mortalidad fue particularmente elevada en pacientes con menos de 5 células/ μL en el LCR. La presencia de SRI no difirió significativamente entre ambos grupos (20% vs. 13%, $P=0,32$). Los autores concluyeron que en pacientes con meningitis criptocócica, diferir el inicio de TAR 5 semanas después del diagnóstico de la misma se asociaba a una supervivencia significativamente mayor, comparado con aquellos en los que se inició TAR 1-2 semanas tras el diagnóstico, especialmente en pacientes con poca celularidad en el LCR⁶.

Por tanto, a pesar de la limitación de los datos, en las IO en general habría una menor progresión de la enfermedad en aquellos pacientes que inician el TAR de forma precoz (antes de los 30 días), aunque no está claro si, además de la NPJ, esto es cierto para todas las IO. Concretamente, en la meningitis cripto-

cócica (probablemente en relación a la gravedad del SIRI en el SNC, no siempre clínicamente reconocido, como también ocurre en la meningitis tuberculosa) sería claramente mejor esperar varias semanas para iniciar el TAR tras el diagnóstico y tratamiento de esta IO^{6,7}.

Recomendaciones

- En la mayoría de la IO, excepto la TB y la meningitis criptocócica, se debe iniciar el TAR lo antes posible (se recomienda dentro de los primeros 15 días del inicio del tratamiento de la infección) **(A-II)**
- En pacientes con NPJ que no reciben TAR, este se debería comenzar en las dos primeras semanas tras el diagnóstico de la NPJ **(A)**
- En pacientes con meningitis criptocócica se recomienda diferir el inicio del TAR 5 semanas por el riesgo de mayor mortalidad asociada con un inicio precoz del mismo (especialmente en pacientes con menos de 5 células/ μ L en el LCR o incremento de la presión intracraneal) **(AI)**

Referencias bibliográficas

1. Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:34-42.
2. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4:e5575.
3. Manzardo C, Esteve A, Ortega N, et al. Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS Cohort. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:646-53.
4. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;50:1532-8.
5. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1165-73.
6. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370:2487-98.
7. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015 (Executive summary). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:517-23.

7.4.2. Tratamiento antirretroviral y tuberculosis

El tratamiento de la TB en adultos con infección por el VIH-1 ha sido objeto de un documento de consenso específico de GESIDA/Secretaría del PNS¹. Se recomienda su lectura para cualquier duda relacionada con el tratamiento de la tuberculosis o de la infección por VIH-1 en pacientes que padecen las dos en-

fermedades. En este apartado nos limitamos a presentar de modo resumido los aspectos más relevantes del TAR en este contexto.

Momento óptimo de inicio del TAR en pacientes infectados por VIH-1 con TB. Esta importante cuestión se ha visto resuelta gracias a tres ensayos clínicos realizados en diferentes partes del mundo cuyos resultados fueron, con pequeñas diferencias, congruentes entre sí²⁻⁴.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar TAR siempre durante el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del recuento de células CD4+, ya que se disminuye el riesgo de muerte **(A-I)**
- El momento óptimo de iniciar el TAR depende del recuento de células CD4+. Si el recuento es <50 células/ μ L, debe iniciarse lo antes posible, tras comprobar la tolerancia al tratamiento antituberculoso y no más tarde de las dos primeras semanas **(A-I)**. Si el recuento de CD4+ es >50 células/ μ L, puede retrasarse el inicio del TAR hasta finalizar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso (8 semanas) **(A-I)**
- Con las recomendaciones previas se disminuye el riesgo de efectos adversos y el desarrollo de SIRS, sin comprometer la supervivencia **(A-I)**

Pautas de tratamiento antirretroviral. La principal dificultad en el tratamiento adecuado simultáneo de la tuberculosis y la infección por VIH-1 radica en las posibles interacciones medicamentosas. Estas son especialmente relevantes en el caso de las rifamicinas, por ser potentes inductores del sistema enzimático CYP3A4, implicado en el metabolismo de la mayoría de las familias de fármacos antirretrovirales.

Como principio general debe intentarse, siempre que se pueda, incluir rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis. Para el paciente que inicia TAR, la elección del régimen debe seguir las mismas normas que para la población sin tuberculosis y debe incluir, por tanto, dos análogos de nucleósidos y un tercer fármaco. Para pacientes que han recibido previamente TAR y han desarrollado resistencia o intolerancia, el régimen debe construirse de acuerdo a los principios para la elección de fármacos antirretrovirales en pacientes en tratamiento para tuberculosis que se sintetizan a continuación. Las recomendaciones pueden resumirse en los siguientes puntos.

Recomendaciones

- *Elección de los ITIAN.* No existe interacción significativa entre los fármacos antituberculosos y la mayoría de ITIAN, ni hay evidencia de la potenciación de la toxicidad entre ellos. Por tanto, ABC, TDF, 3TC o FTC pueden ser utilizados en estos pacientes sin riesgos añadidos **(A-I)**

Sin embargo, pudiera haber una interacción relevante entre TAF y las rifamicinas. TAF es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de TAF. Aquellos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina) podrían reducir la absorción de TAF, disminuyendo su concentración plasmática. Esto podría finalmente ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. No existen estudios clínicos que hayan evaluado el significado clínico de la potencial interacción entre rifampicina y TAF.

- *Elección del tercer fármaco.* La mayor experiencia y los mejores resultados se han obtenido con EFV. A pesar de que la mayoría de guías de TAR no consideran al EFV un fármaco de primera elección para iniciar el tratamiento, sigue constituyendo el fármaco de elección en los pacientes con tuberculosis **(A-I)**. La dosis de EFV es la estándar, independientemente del peso, sin necesidad de aumentarla a 800 mg/día⁵ **(A-I)**
- *Alternativas terapéuticas como terceros fármacos.* Existe experiencia o evidencia suficiente para recomendar como alternativas pautas que incluyan RAL a dosis de 800 mg/12 horas **(A-II)**, aunque la dosis de 400 mg/12 horas ha demostrado eficacia⁶. **Existen argumentos farmacocinéticos en contra de poder administrar rifampicina con RAL en su nueva formulación de administración una vez al día, por alcanzar niveles valle más bajos que la administración estándar dos veces al día. Aunque no existen datos clínicos, los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos sustentarían la administración de rifampicina con MRV a dosis de 600 mg/12 horas⁷ o con DTG a dosis de 50 mg/12 horas⁸, teniendo en cuenta que hay importantes variaciones interindividuales en los dos estudios (A-III)**
- *Fármacos que no pueden utilizarse.* No se puede coadministrar con rifampicina los otros ITINN (RPV y ETR), ningún inhibidor de la proteasa (potenciado o no con RTV) ni EVG. En el caso excepcional de que un inhibidor de la proteasa fuese la única opción de tratamiento antirretroviral debe sustituirse rifampicina por rifabutina y realizar el ajuste correspondiente en las dosis de los fármacos **(A-I)**

Síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica

El SIRI es una complicación frecuente del TAR en pacientes con TB, especialmente en pacientes con recuento de células CD4+ muy bajas, cuando el TAR se inicia muy precozmente en relación al inicio del tratamiento antituberculoso.

Recomendaciones

- En caso de SIRI no debe interrumpirse el tratamiento antituberculoso ni el TAR **(A-III)**
- La administración de prednisona (40 mg/día durante 2 semanas y luego 20 mg/día durante 2 semanas más) previene el desarrollo de SIRI en personas con tuberculosis y menos de 100 CD4/ μ L⁹ **(A-I)**
- Una vez desarrollado SIRI, para el manejo de los síntomas pueden añadirse antiinflamatorios no esteroideos en las formas leves o moderadas **(A-III)** o corticosteroides en las formas graves¹⁰ **(A-II)**

Referencias bibliográficas

1. Rivero A, Pulido F, Cayla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:672-84.
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
4. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
5. Borand L, Laureillard D, Madec Y, et al. Plasma concentrations of efavirenz with a 600 mg standard dose in Cambodian HIV-infected adults treated for tuberculosis with a body weight above 50 kg. *Antivir Ther* 2013;18:419-23.
6. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:459-67.
7. Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65 Suppl 1:38-46.
8. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:21-7.
9. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienem F. Randomized controlled trial of prednisone for prevention of paradoxical TB-IRIS. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Seattle, 13-16 de Febrero de 2017. Abstract 81LB.
10. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.

7.4.3. Uso de FAR en pacientes con insuficiencia renal

Para una visión completa del diagnóstico, prevención y tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por VIH se recomienda consultar el documento de consenso *ad hoc* elaborado por Gesida, la SEN y la SEQC¹ alguna revisión específica posterior a su publicación². La dosificación de los fármacos según la FGe se expone en la Tabla 14.

Recomendaciones

- Es necesario ajustar las dosis de los ITIAN, excepto en el caso de ABC **(A-II)**
- No se requiere ajuste de dosis para los ITINN, IP, ENF ni para los INI RAL o DTG **(A-II)**
- MVC requiere ajuste de dosis si se emplea en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina **(A-II)**
- En general se desaconseja el uso de coformulaciones de FAR en pacientes con insuficiencia renal significativa. La coformulación de TDF/FTC/COBI/EVG (Stribild®) no debe emplearse en pacientes con FGe <70 ml/min. Las coformulaciones de TDF/FTC/EFV (Atripla®), TDF/FTC/RPV (Eviplera®) y ABC/FTC/DTG (Triumeq®) no deben emplearse en pacientes con FGe <50 ml/min y la coformulación de TAF/FTC/COBI/EVG) no debe emplearse en pacientes con FGe <30 ml/min. En estos casos deben emplearse los FAR por separado y realizar los ajustes pertinentes **(B-III)**
- En los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda vigilar estrechamente la función renal, **incluyendo función tubular en el caso de utilizar TDF** y evitar los fármacos nefrotóxicos **(A-III)**
- En los pacientes con IRC avanzada se debe realizar el ajuste de dosis recomendado por las fichas técnicas de cada medicamento, teniendo en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes fármacos, más frecuentes y peligrosas en esta situación **(A-II)**. Si no existen contraindicaciones, se puede utilizar la combinación de ABC más 3TC (ajustado al FGe) con un ITINAN, un inhibidor de la integrasa no potenciado (DTG o RAL) o darunavir potenciado con ritonavir **(A-III)**

Referencias bibliográficas

1. Gorriz JL, Gutierrez F, Trullas JC, et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología 2014;34 Suppl 2:1-81.

2. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;71:530-7.

7.4.4. Hepatopatías (VHC, VHB, cirrosis)

SEIMC, junto con la AEEH, ha elaborado recientemente unas guías de manejo de la hepatitis C¹, que recomendamos consultar para más detalles.

7.4.4.1. Cuando iniciar el TAR en coinfectados

En estudios de cohortes, el control de la replicación del VIH-1 y la mejoría inmunológica por efecto del TAR se han asociado a una menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática causada por VHC y a una mejor evolución clínica, incluso en pacientes con cirrosis descompensada^{2,3}.

En los pacientes coinfectados en los que se plantea el tratamiento del VHC en general es preferible iniciar el TAR y una vez controlada la replicación del VIH-1 añadir el tratamiento de la hepatitis. Opcionalmente, sobre todo en pacientes controladores de elite, se podría plantear tratar inicialmente el VHC.

Tanto TDF como TAF suprimen el VHB en la inmensa mayoría de los pacientes coinfectados por VIH-1 y VHB^{4,5}. TAF ha demostrado no inferioridad respecto a TDF en el tratamiento del VHB tanto en HbeAg+ como en anti-HBeAg^{6,7}. Por tanto, en estos pacientes se debe iniciar el TAR incluyendo TDF o TAF junto a FTC o 3TC. La retirada de un tratamiento eficaz frente a VHB, puede dar lugar a una exacerbación de la hepatitis con consecuencias potencialmente graves⁸.

Recomendaciones

- En pacientes coinfectados por VHB o VHC se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible (A-I)
- En pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar el TAR antes (A-III)
- En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe evitar la interrupción de una pauta eficaz frente a VHB (A-II)

7.4.4.2. Elección de los fármacos antirretrovirales (FAR)

La elección de los FAR en un paciente coinfectado por virus de la hepatitis ha de tener en cuenta su potencial hepatotoxicidad, la existencia de cirrosis hepática, la coinfección por VHB y la indicación de tratamiento anti-VHC.

La hepatotoxicidad asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados. Sin embargo, si se exceptúan los casos asociados a dideoxínucleósidos (d-AN) y NVP, que pueden causar fallo hepático agudo y toxicidad crónica, los FAR utilizados actualmente se asocian con un bajo riesgo de hepatotoxicidad y

la mayoría de los episodios de hepatitis tóxica por TAR son leves y autolimitados⁹.

Por otra parte, no se ha demostrado de modo consistente que ningún FAR ejerza un efecto protector específico sobre la esteatogénesis ni la fibrogénesis hepática.

En pacientes con cirrosis clase A de Child-Pugh se puede usar cualquier FAR, con las consideraciones antes expuestas. En pacientes con insuficiencia hepatocelular (clases B y C de Child-Pugh) existen, en general, pocos datos (tabla 15), aunque el tratamiento con algunos IP (ATV, FPV a dosis ajustadas) se ha mostrado seguro en este escenario^{10,11}.

La monitorización de los niveles plasmáticos, teóricamente útil en pacientes con insuficiencia hepatocelular, no está disponible en la mayoría de centros y su utilidad en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática no se ha demostrado.

Por sus características farmacocinéticas, los inhibidores de la integrasa ofrecen ventajas en estos pacientes. Con insuficiencia hepática leve o moderada (Estadios A y B de Child-Pough), no requieren ajuste de dosis^{12,13}. En estadio C, RAL a las dosis habituales, ha demostrado buena tolerabilidad¹⁴. Con pocos datos, se podría usar tanto RAL ya que su metabolismo no depende del citocromo P450. El metabolismo de DTG depende en parte del citocromo CYP3A4, por lo que debe usarse con precaución. Respecto a EVG potenciado con cobicistat se metaboliza por el sistema CYP3A, por lo que no se recomienda en esta situación. No se dispone de datos al respecto con la coformulación con TAF, pero es esperable un perfil similar.

Existen múltiples interacciones entre los FAR y los antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC, que pueden condicionar una modificación de la dosis o desaconsejar su coadministración^{15,16} (Tabla 15). En las guías conjuntas de la AEEH y la SEIMC¹ puede obtenerse información más detallada sobre este asunto. En cualquier caso, antes de indicar un tratamiento con antivirales de acción directa, debe consultarse una herramienta informática de búsqueda de interacciones, como la de la Universidad de Liverpool¹⁶, para acceder a datos actualizados. En este sentido en el paciente coinfectado, que inicia el tratamiento antirretroviral, se debería tomar en consideración en la elección de la pauta, las interacciones potenciales con el tratamiento frente a VHC ya que es previsible el tratamiento a corto plazo de ambas infecciones.

El cuidado y seguimiento del paciente con daño hepático avanzado se debe de hacer como en la población general y se aconseja seguir las recomendaciones de las guías clínicas existentes.

Recomendaciones

- En pacientes con hepatopatía crónica y función hepática conservada, incluida la cirrosis clase A de Child, se puede utilizar cualquier FAR **(A-I)**, aunque es razonable evitar los dideoxineucleósidos y la NVP **(A-III)**
- En pacientes con insuficiencia hepatocelular leve/moderada (Child-Pugh A o B), los inhibidores de integrasa, **RPV o DRV** no precisan ajuste de dosis **(A-III)** y son fármacos de elección. En pacientes en estadio de Child-Pugh C, RAL **y DTG** no precisan ajuste de dosis. ATV/r y FPV/r, éste último a dosis ajustadas, son seguros en este escenario **(A-III)**
- Excepto sofosbuvir, los AAD actualmente utilizados presentan interacciones farmacocinéticas significativas con los FAR que pueden obligar a ajustes de dosis o contraindicar la coadministración **(A-I)**
- Antes de prescribir un tratamiento con AAD en un paciente que recibe TAR debe consultarse una aplicación informática actualizada de interacciones farmacológicas **(A-III)**
- **En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe iniciar el TAR incluyendo TDF o TAF y FTC o 3TC (A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C.
http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf (Consultada el 07.11.2017).
2. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-63.
3. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:622-30.
4. Price H, Dunn D, Pillay D, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e68152.
5. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfecting adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:294-8.
6. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-95.
7. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.
8. Bellini C, Keiser O, Chave JP, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009;10:12-8.
9. Macias J, Neukam K, Mallolas J, et al. Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfecting patients. *HIV Clin Trials* 2012;13:61-9.
10. Rodriguez JM, Hermida JM, Casado JL, et al. The use of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis: lack of hepatotoxicity and no significant changes in bilirubin values or model for end-stage liver disease score. *AIDS* 2011;25:1006-9.
11. Perez-Elias MJ, Morellon ML, Ortega E, et al. Pharmacokinetics of fosamprenavir plus ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected

adult subjects with hepatic impairment. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5185-96.

12. Song IH, Borland J, Savina PM, et al. Pharmacokinetics of Single-Dose Dolutegravir in HIV-Seronegative Subjects With Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Matched Controls. Clinical pharmacology in drug development 2013;2:342-8.

13. Custodio JM, Rhee M, Shen G, Ling KH, Kearney BP, Ramanathan S. Pharmacokinetics and safety of boosted elvitegravir in subjects with hepatic impairment. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2564-9.

14. Hernandez-Novoa B, Moreno A, Perez-Elias MJ, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). J Antimicrob Chemother 2014;69:471-5.

15. El-Sherif O, Back D. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person. Current HIV/AIDS reports 2015;12:336-43.

16. HEP drug interaction checker. University of Liverpool. <http://www.hep-druginteractions.org/> (Consultada 07.11.2017).

7.4.5. Neoplasias

Se recomienda la lectura de documentos específicos acerca de las neoplasias en pacientes con infección por el VIH¹⁻³.

Los pacientes con cáncer **tratados con** quimioterapia o radioterapia tienen riesgo de inmunodepresión y disminución del recuento de linfocitos CD4+, lo que de por sí justificaría el inicio de TAR^{2,3}. Es importante considerar el perfil de toxicidad y las posibles interacciones farmacocinéticas con los fármacos anti-neoplásicos, principalmente de aquellos FAR que se metabolizan por la vía del CYP450^{2,4}. Los IP potenciados se asocian a neutropenia más profunda y prolongada cuando se coadministran con la quimioterapia de los linfomas²⁻⁴. Algunos de ellos (ATV, LPV, SQV) así como la RPV alargan el intervalo QT, lo que podría potenciar este efecto cuando se usan junto a muchos fármacos **antineoplásicos**^{2,4}. Además, los IP potenciados pueden presentar mayor toxicidad, más interacciones y menor eficacia virológica que los ITINN y RAL⁵.

Recomendaciones

- El TAR es un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH-1 con SK o LNH (**A-II**)
- En pacientes con **otras** neoplasias, en general, si no **reciben** TAR, éste ha de empezarse **lo antes** posible (**A-II**)
- RAL, por sus características farmacológicas, excelente tolerancia y mínimas interacciones, debe ser el FAR de elección en pacientes que recibían quimioterapia (**A-III**). Como alternativa a RAL se puede considerar el uso de DTG (**C-III**)

Referencias bibliográficas

1. Santos J, Valencia E, Panel de expertos de GESIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:515-22.
2. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVH Working Group. *Ann Oncol* 2016;27:397-408.
3. Recomendaciones de Gesida/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/08/Gesida_Manual_Linfomas_v2.pdf (Consultada el 18.10.2017).
4. Berretta M, Caraglia M, Martellotta F, et al. Drug-Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antitubercular Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. *Front Pharmacol* 2016;7:71.
5. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, et al. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O672-9.

8. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE FAR

El TAR ha reducido la mortalidad relacionada con el sida y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, su coste es elevado y, en un entorno donde los recursos son limitados, es necesario gestionar adecuadamente el presupuesto. Entre las diferentes combinaciones de TAR utilizadas como terapia de inicio existen diferencias sustanciales: el gasto mensual con pautas de eficacia similar puede diferir en cantidades de más de 500 euros.

Una evaluación farmacoeconómica con objeto de determinar el posicionamiento de nuevas estrategias o de nuevos medicamentos debe contemplar no solamente el coste, sino también la eficacia (ensayos clínicos) o la efectividad (práctica clínica habitual) de forma conjunta. Por este motivo, en los últimos años se publica conjuntamente con estas guías un estudio farmacoeconómico¹ en el que se realiza una evaluación de costes y eficiencia (coste/eficacia) mediante construcción de árboles de decisión a partir de las pautas preferentes y alternativas recomendadas.

El precio que el sistema nacional de salud paga por un fármaco se obtiene a partir del precio de venta laboratorio (PVL) con la deducción obligatoria del 7,5% sobre el precio de compra de medicamentos no genéricos y no afectados por el sistema de precios de referencia (Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo: Medidas extraordinarias para la reducción del déficit público). En el caso de que hubieran transcurrido 10 años desde la fecha de inicio de financiación con fondos públicos (11 años en el caso de haber sido autorizada una nueva indicación), la deducción sería del 15%, salvo en los medicamentos que cuenten con protección de patente de producto en todos los estados miembros de la Unión Europea (Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto). A esta cifra habría que sumar el 4% de IVA. Además, cabe considerar que pueden existir variaciones entre los precios finales de adquisición entre distintas comunidades autónomas e, incluso, entre distintos hospitales en una misma comunidad.

Por ello, es importante que cada centro utilice sus propios precios para obtener datos de eficiencia. A tal efecto, el estudio mencionado¹ ofrece una aplicación informática en la que, introduciendo los precios que cada hospital paga, se obtiene el posicionamiento de las distintas pautas de inicio. La aplicación puede descargarse de forma gratuita en la web de Gesida, en [Guías clínicas](#)), en el apartado *Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults* (aplicación cálculo coste y eficacia).

Otra consideración a tener en cuenta es que los estudios farmacoeconómicos probablemente subestimen la efectividad del TAR, dado que habitualmente no incluyen la reducción en el riesgo de transmisión de la enfermedad de los pacientes tratados. Este hecho puede tener un impacto económico importante.

Recomendación

- Se recomienda incluir criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre el TAR de inicio (**A-III**)

Referencia bibliográfica

1. Rivero A, Perez-Molina JA, Blasco AJ, et al. Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral	therapy in HIV-infected adults. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> 2017;doi:10.1016/j.eimc.2017.04.002 (published ahead of print).
--	---

TABLAS

Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1

Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
Anamnesis completa ¹	Sí	Anual
Exploración física completa ²	Sí	Anual
Estudio de contactos	Sí	Si nuevas ITS
Serología VIH-1 si la infección no está confirmada	Sí	
Hemograma	Sí	Cada 3-6 meses
Estudio básico de coagulación	Sí	Según indicación clínica
Bioquímica plasmática que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y metabólico	Sí	Cada 3-6 meses
Perfil óseo (Ca, P y Vitamina D)	Sí	Según indicación clínica
Cálculo del riesgo cardiovascular: - Framingham adaptado a la población seropositiva (enlace); - población española: HeartScore ; Regicor - de la ACC/AHA/SCVD (enlace)	Sí	- Cada 2 años, si varones >40 años, o mujeres >50 años. - Anualmente, si enfermedad cardiovascular previa, antecedentes familiares o riesgo cardiovascular elevado (>10% en los próximos 10 años)
Análisis elemental de orina y sedimento ³ Bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina	Sí	Anual
G6PD (si origen africano, asiático, área mediterránea) ⁴	Optativo	
Testosterona	Optativo	
Proteinograma	Sí	
Serología a VHA (IgG), VHB (HBsAg, HBcAc, HBsAc), VHC y lúes ⁵	Sí	Si son negativas, repetir anualmente si persisten factores de riesgo VHA, VHB post-vacuna
Serología a toxoplasma (IgG) y CMV (IgG)	Sí	Según indicación clínica
Serología de <i>Trypanosoma cruzi</i> ⁶ o <i>Strongyloides stercoralis</i> ⁶	Optativo	Según indicación clínica
Carga viral del VIH-1	Sí	A las 4 semanas de iniciado el TAR y posteriormente cada 3-6 meses ⁷
Determinación de linfocitos T CD4+	Sí	Cada 3-6 meses ⁷
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	Optativo	Optativo. Cada 3-6 meses ⁷
Estudio genotípico de resistencia	Sí	Si fracaso virológico
HLA B*5701	Sí	
Tropismo viral ⁸	Optativo	Si se va a utilizar MVC y tras fracaso virológico con antagonista de CCR5
ARN VHC ^{9,10}	Sí	Según indicación clínica

Genotipo VHC ^{9,10}	Sí	Si sospecha de recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB ^{10,11}	Sí	Cada 6-12 meses
Alfa-feto-proteína ¹⁰	Optativo	Según indicación clínica
Pruebas del PPD o IGRA ¹²	Sí	Si inicialmente negativa, valorar repetir tras contacto con paciente con TB activa. Repetir tras exposición confirmada a un paciente con tuberculosis activa bacilífera y, cada 2-3 años en todos los pacientes con una primera prueba negativa
Radiografía de tórax ¹³	Sí	Según indicación clínica
Ecografía hepática ¹⁰	Sí	Cada seis meses si cirrosis hepática
Elastografía hepática ¹⁰	Sí	Al menos anual
Esófago-gastroscofia ¹⁰	Sí	Cada 2-3 años si no hay varices y cada 1-2 años en caso de varices grado I
Citología cervical uterina ¹⁴	Sí	Si normal, repetir anualmente
Citología anal ¹⁵	Optativo	Según indicación clínica
Electrocardiograma ¹⁶	Sí	
Densitometría ósea ¹⁷	Optativa	Según indicación clínica
FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX) ¹⁸	Optativo	Según indicación clínica
Cribado de ITS ¹⁹	Sí	Según indicación clínica

Nota: estas recomendaciones deben considerarse orientativas y pueden ser modificadas de acuerdo con el juicio clínico de los profesionales responsables de la atención al paciente

¹ Debe incluir historia vacunal, uso de fármacos y hábitos sexuales. Realizar estudio de contactos.

² Debe incluir medida de la tensión arterial, peso, talla y medidas antropométricas (perímetro de cintura).

³ Si se usa TDF, realizar a 1 y 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Si diabetes mellitus o hipertensión arterial, determinar además microalbuminuria y cociente albúmina/creatinina (CAC) en muestra aislada de orina

⁴ En caso de iniciar profilaxis con dapsona o sulfonamida

⁵ Inicialmente test treponémico y no treponémico, posteriormente únicamente no treponémico si el treponémico es positivo.

⁶ *Trypanosoma* y *Strongyloides* en personas procedentes de áreas con alta prevalencia de infestación, sobre todo si se sospecha la misma (p.e. eosinofilia en la estrogiloidosis)

⁷ Se puede considerar determinar la CVP y los linfocitos T CD4+ con menos frecuencia (cada 6-12 meses) en pacientes clínicamente estables, con CVP repetidamente suprimida y cifras de linfocitos T CD4+ repetidamente > 300 células/ μ L (según criterio médico)

⁸ Realizar solo si se prevé utilizar MVC en el esquema terapéutico

⁹ Si co-infección por VHC

¹⁰ Se recomienda consultar las Guías de AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C (2016, [enlace](#)) y la Guía Clínica de GeSida sobre el Manejo de las Hepatitis Virales en pacientes infectados por el VIH (2015, [enlace](#))

¹¹ Si co-infección por VHB se recomienda su determinación antes de iniciar el TAR

¹² La sensibilidad disminuye en inmunosupresión grave. La especificidad de PPD disminuye en vacunados (BCG), por lo que se recomienda la utilización de IGRA

¹³ Especialmente en pacientes pertenecientes a poblaciones con una elevada prevalencia de tuberculosis, criterios de bronquitis crónica o tabaquismo

¹⁴ Si se detectan células atípicas, realizar colposcopia y biopsia

¹⁵ Debe realizarse inicialmente en todos los pacientes con hábitos de riesgo (varones homo/bisexuales y mujeres que practican coito anal receptivo) y en los que presentan lesiones perianales o genitales secundarias a VPH. Si citología anormal, debe realizarse anuscopia de alta resolución y biopsia (evidencia de beneficio desconocida; defendida por algunos expertos)

¹⁶ Especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y/o que vayan a iniciar fármacos que puedan producir problemas de conducción cardíaca

¹⁷ Se deben de identificar los factores de riesgo de desarrollar alteraciones de la densidad mineral ósea. Consúltense el Documento de consenso de GeSida sobre osteoporosis en la infección por VIH de mayo de 2016 ([enlace](#)).

¹⁸ Se recomienda seguir las recomendaciones el Documento de consenso de GeSida sobre osteoporosis en la infección por VIH de mayo de 2016 ([enlace](#))

¹⁹ Valorar el riesgo de ITS y hacer cribado de las mismas siguiendo las recomendaciones del Documento de Consenso sobre las Infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes de GESIDA/PNS/GEITS/SEIP, 2017 ([enlace](#))

Tabla 2. Indicaciones de TAR en pacientes con infección por el VIH-1¹

RECOMENDACIÓN GENERAL
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1 ² (A-I)

¹ Es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones.

La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezarlo.

² Se consideran como excepción los pacientes que mantienen carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento.

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INI	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo
	DTG+FTC/TAF	
	RAL+FTC/TAF	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	EVG/c/FTC/TAF	- Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF* o DRV/p+FTC/TAF**	- Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - Es imprescindible evaluar posibles interacciones
	ITINN	RPV/FTC/TAF*
Otras pautas posibles. Estas pautas también han demostrado eficacia, pero o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas		
INI	RAL+ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; - RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.
IP potenciado	ATV/p+FTC/TAF**	- Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - Es imprescindible evaluar posibles interacciones
	DRV/p+ABC/3TC**	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; - Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	EFV+FTC/TAF***	- Evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN

† Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. La utilización de tenofovir como tenofovir disoproxilo (TDF) puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas.

Los ensayos clínicos en los que se fundamenta la evidencia de cada pauta se referencian en el texto.

En los fármacos de una misma familia terapéutica e igual nivel de recomendación, el orden refleja la preferencia de los miembros del panel.

‡ Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar el texto del documento, así como las fichas técnicas de los fármacos.

En otro apartado de estas guías se tratan aspectos de precio y de costes de los diferentes regímenes terapéuticos. Simultáneamente con las guías se publica un artículo en el que se hace un análisis formal de coste/eficacia de las pautas recomendadas.

* Las combinaciones coformuladas de RPV/TAF/FTC y DRV/c/TAF/FTC, así como la nueva formulación de RAL en comprimidos de 600 mg para uso QD, han sido aprobadas por la EMA aunque en el momento de redactar estas guías aún no están comercializadas en España.

** DRV y ATV se pueden potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat disminuye el número de pastillas al estar coformulado. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones que en ocasiones no coinciden.

*** En el caso de utilizar EFV en pacientes con tuberculosis que reciban rifampicina, la combinación recomendada es EFV/FTC/TDF, ya que TAF está contraindicado si se utiliza rifampicina.

Tabla 4. Recomendaciones sobre la necesidad de cambio de TAR, asumiendo que se mantendrá la supresión virológica

ART actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio	Recomendación
EFV	Sintomatología del SNC: mareo, trastornos del sueño	Obligado	A-I
TDF	Osteopenia/osteoporosis	Obligado	A-I
EFV	Toxicidad del SNC <i>subclínica</i>	No se ha demostrado beneficio	A-II
IP/r	Diarrea u otros síntomas gastrointestinales asociados a ritonavir	Obligado	A-III
TDF	Disminución del FGe o disfunción tubular, si se demuestra una acción directa de TDF y se corrigen otros factores	Variable, dependiendo de la magnitud de descenso de FGe y de la disfunción tubular así como de la existencia de otros factores causales	A-I
IP/r	Dislipidemia, alto riesgo cardiovascular	Variable. No se ha demostrado que el cambio sea mejor que el uso de hipolipemiantes ni el impacto sobre el riesgo cardiovascular	B-II
Múltiples comprimidos	Comprimido único	No se ha demostrado que el cambio sea necesario en la mayoría de los pacientes	B-III

Tabla 5. Recomendaciones sobre cambios entre FAR de la misma clase, según el motivo de cambio, ordenados por la evidencia sobre la eficacia del cambio

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación ¹
TDF	Osteopenia / osteoporosis	ABC	A-II
TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	TAF/FTC	A-I
RPV/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	RPV/TAF/FTC ²	A-I
EFV/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón/sintomatología SNC de EFV	RPV/TAF/FTC ²	A-I
EVG/c/TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	EVG/c/TAF/FTC	A-I
IP/p+TDF/FTC	Prevenir toxicidad por TDF. Disminución del número de comprimidos diarios	DRV/c/TAF/FTC ³	A-I
ABC/3TC	Decisión clínica	TAF/FTC	A-I
EFV + 2 ITIAN	Disminución del número de comprimidos diarios	EFV/TDF/FTC o RPV/TDF/FTC	A-I
ATV/r DRV/r	Disminución del número de comprimidos diarios	ATV/c DRV/c	A-I A-II
IP/p + 2 ITIAN	Prevenir toxicidad por ITIAN	DRV/r o ATV/r +3TC	A-I
IP/p + 2 ITIAN	Prevenir toxicidad por ITIAN	DRV/r monoterapia	C-I

¹ Véanse en el texto los criterios relativos a la fuerza de la recomendación y la base en que se sustentan

² En España TAF está disponible coformulado con EVG/c/TAF/FTC y TAF/FTC. La combinación TAF/FTC/RPV ha sido aprobada por la EMA, aunque en el momento de redactar estas guías no está comercializado en España.

³ TAF/FTC/DRV/c ha sido aprobada por la EMA, aunque en el momento de redactar estas guías aún no están comercializado en España

Tabla 6. Recomendaciones sobre cambios a FAR de una nueva clase, según el motivo de cambio, ordenados por la evidencia sobre la eficacia del cambio

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación*
EFV + 2 ITIAN	Dislipidemia/sintomatología del SNC	RAL+ 2 ITIAN	A-I
EFV/TDF/FTC o ATV/r+TDF/FTC IP/p + 2 ITIAN	Disminución del número de comprimidos, evitar efectos de TDF sobre hueso y riñón	EVG/c/TAF/FTC ¹	A-I A-III
IP/p + 2 ITIAN	Disminución número comprimidos, dislipidemia, síntomas gastrointestinales	RPV/TDF/FTC ¹ RPV/TAF/FTC	A-I A-III
IP/r o ITNN o INI + 2 ITIAN	Disminución del número de comprimidos	DTG/ABC/3TC ¹	A-I
IP/p + 2 ITIAN	Dislipidemia	DTG + 2 ITIAN ¹	A-I
IP/r + 2 ITIAN	Dislipidemia	RAL+ 2 ITIAN ¹	A-I
IP/r o ITNN o INI + 2 ITIAN	Evitar efectos adversos del régimen actual	DTG-RPV ²	A-I

* Véanse en el texto los criterios relativos a la fuerza de la recomendación y la base en que se sustentan

Sólo se han incluido cambios para los que al menos existe un ensayo clínico pertinente y existe análisis sobre el efecto adverso particular.

La recomendación es fuerte si existe al menos un ensayo clínico de calidad que avale una mejoría de balance riesgo/beneficio tras el cambio

¹El cambio desde una pauta con dos ITIAN más un IP/r a dos ITIAN más un ITINN o INI solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante

²El cambio a DTG-RPV solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad de los dos fármacos

Tabla 7. Principales ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico precoz y avanzado (las referencias bibliográficas corresponden a las del capítulo 5. Fracaso del tratamiento antirretroviral)

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos comparados	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
Estudios rescate precoz							
DRV/r (ODIN²⁵)	- CV >1000 cop/mL - CD4+ >50 cél/μL - No MR a DRV	Fase IIIb No inferioridad (Δ: -12%) ITT-TLOVR	- DRV/r 800/100 QD - DRV/r 600/100 BID (ambos + ITIAN)	294 296	- 72,1%: <50 cop/mL - 70,9%: <50 cop/mL - Δ 1,2% (IC95%: -6,1 a 8,5%)	DRV/r QD es no inferior a DRV/r BID en pacientes con FV sin MR a DRV	- Los EA son inferiores en pauta QD (7,8%) frente a BID (15,2%) y mejor perfil lipídico
DTG. (Dawning¹⁵)	En trat. de primera línea con 2 ITIAN + ITINN FV HIV-1 RNA ≥400 c/mL No MR a IP o INI	Estudio de fase IIIb abierto, aleatorizado de no inferioridad	DTG+ 2 ITIAN LPV/r + 2 ITIAN	312 312	82% 69% Δ 13,8%, IC 95%: 7,3% a 20,3%, P <0,001.	DTG + 2 ITIAN, superior a LPV/r + 2 ITIAN por <i>snap-shot</i> en la población por ITT-E (<50 c / mL) en la semana 24, P <0.001	En pacientes con menos de dos FAR completamente activos DTG fue superior a LPV/r (84% vs 73%)
LPV/r mono (HIV STAR¹⁸)	- TAR: 2 ITIAN+ ITNN - CV ≥ 1000 cop/mL - Naive a IP	Fase IV Aleatorizado Abierto No inferioridad ITT	- LPV/r (monoterapia) - LPV/r+TDF+3TC	98 97	- 61%: <50 cop/mL - 83%: <50 cop/mL ITT: p< 0,01	- LPV/r mono es menos eficaz que LPV/r+TDF+3TC como terapia de 2ª línea	- CV> 5 log y presencia de TAMs se asociaron a mayor frecuencia de FV con LPVr-monoterapia
LPV/r+RAL (SECOND-LINE²³)	-CV >500 cop/mL -1 ^{er} TAR≥ 24 sem. -Naive a LPV/r	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad (Δ: -12%) en ITT	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN	271 270	- 83%: <200 cop/mL 48 sem - 81%: <200 cop 48/mL sem Δ: 1,8% (IC95%: -4,7 a 8,3)	- LPV/r + RAL es no inferior al estándar de TAR (LPV/r + 2 ITIAN)	- LPV/r + RAL es una terapia bien tolerada y segura - Permite ahorrar ITIAN - No precisa realizar genotipado
ETR (TMC125-C227¹⁹)	-CV>1000 cop/mL -FV a 1 ^{er} TAR con EFV o NVP -Resistencia a ITINN e ITIAN -Naive a IP	Fase II Aleatorizado Abierto	- ETR 800 mg BID - IP o IP potenciado Ambos con 2 ITIAN a criterio del investigador	59 57	Descenso CVP (log ₁₀) desde valor basal a sem 12 y 24: - ETR: -1.39 y -1.51 log ₁₀ cop/mL - IP: -2.16 y -2.13 log ₁₀ cop/mL	- ETR es inferior a IP, ambos con 2 ITIAN. en pacientes con FV y MR a ITINN e ITIAN. - La presencia de MR basales fue la principal razón del FV	- Diferencia (ETR vs DRV/r) porcentaje de sujetos con CV < 50 c/mL en la sem 12 fue: -27.8% (95% CI: -46.8% a -8.8%)

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos comparados	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
Estudios rescate avanzado							
DRV/r (TITAN²⁴)	- CV >1000cop/mL - TAR ≥ 12 sem - Naive a LPV/r , TVR, DRV o ENF	Fase III Aleatorizado No ciego No inferioridad (Δ: -12%) ITT	- DRV/r BID +TO - LPV/r BID +TO	298 297	- 71%: <50 cop/mL (77%: <400 cop/mL) - 60%: <50cop/mL (68%: <400 cop/mL) Δ 11% (IC95%: 3-19) <50cop/mL Δ 9% (IC95%: 2- 16) <400 cop/mL	DRV/r es no inferior a LPV/r y cumple criterios de supe- rioridad para CV<50 cop/mL y 400 cop/mL	- DRV/r > LPV/r si CV> 5 log ₁₀ - FV 10% (DRV), 22% (LPV) - MR a IP e ITIAN más fre- cuentes con LPV
DRV/r (POWER 1/2²³)	- CV >1000cop/mL - FV múltiples - MR a IP ≥ 1	Fase IIB Aleatorizado ITT-LOVR	- DRV/r BID 600/100 +TO - IP potenciado comparador +TO	131 124	- 45%: <50cop/mL - 10%: <50cop/mL Δ 37% (IC95%: 25-46) <50cop/mL	DRV/r 600/100 BID > IP potenciado comparador	- La superioridad de DRV/r fue independiente del uso de ENF, CV basal, nº MR a IP o fármacos activos en la TO
RAL (BENCHMRK 1/2²⁰)	- CV >1000 cop/mL, mientras reciben TAR - Resistencia docu- mentada al menos a un fármaco de las 3 familias: ITIAN, ITINN e IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	- RAL + TO - Placebo + TO	462 237	- 62,1%: < 50 cop/mL en sem 48 - 32,9%: <50 cop/mL en sem 48 p <0,001	En pacientes con opciones limitadas, RAL + TO es superior a placebo + TO	- Cuando RAL se asoció a DRV/r + ENF la eficacia fue del 98% - La seguridad de RAL fue similar a placebo - RAL presenta una barrera genética baja
ETV (DUET 1/2^{21,22})	- CV > 5000 cop/mL - > 8 sem con TAR - ≥ 1 MR ITIAN - ≥ 3 MR IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	- DRV/r + ETV - DRV/r + placebo (ambos + ITIAN)	599 604	- 61%: <50cop/mL - 40%: <50 cop/mL p<0,0001	-ETV es superior a placebo en pacientes con FV y expe- riencia a varios TAR	- 91% de los pacientes con CV <50 cop/mL en sem 48 persisten en la sem 96 con <50 cop/mL - Los eventos de sida y muer- te disminuyeron en pacientes con ETV + ENF
MVC (MOTIVATE 1/2²⁸)	- CV > 5000 cop/mL - Tropicismo R5 - FV a ITIAN, NN e IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	-MVC QD + TO -MVC BID + TO -Placebo +TO	414 426 209	CV<50 cop/mL: 43,2% CV<50 cop/mL: 45,5% CV<50 cop/mL: 16,7% p <0,001	MRV es superior a placebo en pacientes con tropismo R5	-CV<50 cop/mL: 64% (TO+ENF) -CV<50 cop/mL: 61% (TO+ENF) -CV<50 cop/mL: 27% (TO+ENF)

DRV/RAL/ETV (TRIO³⁰)	-CV >1000 cop/mL - Naive a DRV/ETV/RAL - FV durante TAR - ≥ 3 MR a proteasa (sensible DRV) - ≥ 3 MR a ITIAN - Susceptible a ETV	Fase II Abierto No comparativo	- DRV/r 600/100 BID + RAL 400mg BID + ETV 200mg BID	103	- CV < 50 cop/mL sem 24: 95% (IC95% 85-96%) - CV < 50 cop/mL sem 48: 86% (IC95%: 80-93%)	La eficacia de DRV/r + ETV + RAL es muy alta en pacientes con pocas opciones	- La mediana de CD4+ se incrementó en 108 cél/μL - Incidencia de EA de grado 3/4: 14,6%
EVG/r (GS-US-183-0145³⁶)	-CV>1000 cop/mL - MR o más de 6 meses ≥2 clases de FARV	Fase III Doble ciego, Aleatorizado No inferioridad Δ: -10% en ITT	- EVG 150mg (85mg si LPV/r o ATV/r) - RAL 400mg/BID Ambas pautas con IP potenciado y otro FAR activo	361 363	-CV < 50 cop/mL: 59% - CV <50 cop/mL: 58% Δ: 1,1% (IC95%: -6,0 a 8,2)	EVG en combinación es no inferior a RAL, ambos con un IP potenciado	- La administración de EVG es QD. No diferencias de efectos adversos entre ambos brazos
DTG (SAILING³⁷)	- CV ≥1000 copias/mL - MR a ≥2 familias de FAR - 1 o 2 FAR activos en la TO	- Fase III - Aleatorizado - Doble ciego - No inferioridad (Δ-12%) en ITT - Análisis de superioridad	-DTG 50 mg. QD +TO -RAL 400mg. BID + TO	354 361	- 71%: < 50 cop/mL en sem 48 - 64%: < 50 cop/mL en sem 48 Δ: 7,4% (IC95%: 0,7 a 14,2%) en ITT	DTG 50 mg QD es superior a RAL BID, ambos con TO en pacientes con FV y experiencia previa a TAR	- Los pacientes con DTG presentaron menos FV y menos MR a INI - Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos
DTG (VIKING 1-2³⁸)	- CV ≥1000 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL - Resistencia a ITIAN, ITNN, IF o IP - ≥1 FAR activo en TO de la cohorte 1	-Fase IIb -2 cohortes -1ª fase monoterapia funcional: DTG - 2ª fase DTG +TO	-DTG 50 mg. BID +TO -DTG 50mg. QD + TO	24 27	- 75%: < 50 cop/mL en 24 sem - 41%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50 mg BID + TO es más eficaz que DTG QD en pacientes con resistencia a RAL	- La toxicidad fue similar en ambos grupos - Selección de resistencias a INI: <15% de todos los pacientes - No se detectaron nuevas mutaciones a INI
DTG (VIKING-3³⁹)	- CV ≥500 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL/EVG - Resistencia a ≥ 2 familias de FAR - ≥1 FAR activo en TO	-Fase III -Abierto, brazo único	DTG 50mg BID + TO	183	- 69%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50mg BID + TO es eficaz en pacientes con fracaso previo a RAL o EVG y otros FAR	- La presencia de MR basales: Q148+ ≥2 mutaciones a INI reducen la eficacia de DTG - La tasa de suspensión por efectos adversos con DTG 50mg BID es baja (3%)

DTG (VIKING-4⁴¹)	- Resistencia genotípica a RAL/EVG. + resistencia a ≥ 2 familias diferentes - ≥ 1 FAR activo en TO	-Fase III. -Aleatorizado, doble ciego. -Abierto a partir del 8º día	Primeros 7 días: -DTG 50 mg. BID vs. placebo + TAR previo (excepto EVG/RAL) A partir del día 8: - DTG 50 mg. BID +TO	30	-Cambio CVP (\log_{10}) día 8 respecto a basal: -1.06 cop/mL (DTG) vs. -0.10 cop/mL (placebo) (diferencia -1.16; IC95%: -1,62 a -0.80) - 53%: < 400 cop/mL y 40%: < 50 cop/mL a las 48 sem.	DTG 50mg BID disminuyó la CV 1 \log_{10} durante la primera semana de tratamiento. Veinte pacientes completaron 48 sem de tratamiento. La eficacia en la semanas 24 y 48 fue similar a la observada en el estudio VIKING-3	EA graves: 9 casos (2 muertes de causa cardiovascular) Ninguno de ellos atribuido a DTG
Fostemsavir (AI438011)⁴²	Amplia experiencia a TAR y ≤ 2 FAR activos	- Fase IIb - Aleatorizado (1:1:1:1), rama control, a 48 sem..	4 dosis de fostemsavir (400 mg. BID, 800 mg. BID, 600 mg. QD or 1.200 mg. QD) vs ATV/r, mas raltegravir + TDF	251	-61-82% y 77-95% para ramas fostemsavir: <50 cop/mL (ITT modificado y análisis observado, respectivamente) -71% y 88% parar ATV/r: <50 cop/mL. -74-100% vs 96% (fostemsavir vs ATV/r) con respuesta virológica en CVP basal <100.000 cop/mL y 60-91% vs 71% si ≥ 100.000 cop/mL.	Fostemsavir mostró una eficacia similar a ATV/r a la semana 48. Estudio Fase II en marcha.	Fostemsavir fue bien tolerado No discontinuaciones por EA
Ibalizumab (TMB-301)⁴³	- CV ≥ 1000 copias/mL - Resistencia genotípica ≥ 1 FAR de las 3 familias y ser sensible a ≥ 1 FAR	-Fase III. -Brazo único, a 24 sem	-7 días - igual FARV. -7º día añadir 2,000 mg endovenoso Ibalizumab -14º día añadir TO -21 día disminuir dosis Ibalizumab a 800 mg cada 2 semanas hasta sem 24	40	-Descenso CVP 1.6 \log_{10} respecto basal -55% y 48% con una reducción ≥ 1 y $\geq 2 \log_{10}$ -43%: < 50 cop/mL en 24 sem; 50%: <200 cop/mL en 24 sem.	Ibalizumab cada 2 semanas + TO mantuvo la eficacia virológica y fue bien tolerado hasta la sem 24	La mayoría de los EA fueron leves o moderados. Ningún paciente desarrolló Ac anti Ibalizumab 9 discontinuaciones (4 muertes- todos con CD basal <45 células)

Tabla 8. Tasas de discontinuación a las 48 semanas por efectos adversos de los ITINN más utilizados y los INI según estudios en pacientes *naïve*

Fármaco	Nombre del estudio	Número de pacientes en la rama de interés	% de pacientes discontinuados
EFAVIRENZ	STARTMRK	282	6
	GS-US-236-0102	352	5
	SINGLE	419	10
	ECHO & THRIVE	682	8
	STaR	392	9
RILPIVIRINA	ECHO & THRIVE	686	3
	STaR	392	2
RALTEGRAVIR	STARTMRK	281	3
	QDMRK bid	388	1
	QDMRK qd	382	<1
	SPRING-2	411	2
	ACTG 5257	603	1
	ONCEMRK bid	269	2
	ONCEMRK qd	533	1
ELVITEGRAVIR	GS-US-236-0102	348	4
	GS-US-236-0103	353	4
	GS 104 & 111	866	2
	WAVES	289	2
DOLUTEGRAVIR	SINGLE	414	2
	SPRING-2	411	2
	FLAMINGO	242	2
	ARIA	248	4

Tabla 9. Frecuencia de reacciones adversas sobre el sistema nervioso central de los ININN e INI*

	Efavirenz	Rilpivirina	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir
Cefalea	++	+++	++	++ (Genvoya [®]) +++ (Stribild [®])	+++
Mareos	++	+++	++	++ (Genvoya [®]) +++ (Stribild [®])	++
Insomnio	++	+++	++	++ (Stribild [®])	++ (Tivicay [®]) +++ (Triumeq [®])
Alteraciones del sueño (no insomnio)	++	++	+	++	++
Astenia/Fatiga	++	-	++	++ (Genvoya [®]) +++ (Stribild [®])	++ (Tivicay [®]) +++ (Triumeq [®])
Depresión	++	++	++	+	++
Ideación suicida	+	-	+	+(Stribild [®])	+
Ansiedad	++	-	+	-	-
Alteración de concentración o atención	++	-	+	-	-
Temblor	+	-	+	-	-
Alteración de coordinación o equilibrio	++	-	-	-	-
Hiperactividad	-	-	++	-	-
Alucinaciones	+	-	-	-	-
Convulsiones	+	-	-	-	-
Disgeusia	-	-	+	-	-

Según la ficha técnica más reciente disponible en www.ema.europa.eu;

Frecuencia de efectos adversos: +++, >10%; ++, 1-10%; +, 0.1-1%

Tabla 10. Efectos secundarios tardíos más característicos de los antirretrovirales más utilizados en la actualidad

Fármacos	Efectos adversos
<p>Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (Factores de riesgo: afectación renal u ósea previas, presencia de factores de riesgo convencionales, duración de la exposición a TDF y concomitancia de tratamiento con IP potenciado, bajo peso y edad avanzada, uso de potenciadores como ritonavir o cobicistat)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso del filtrado glomerular. Puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Las técnicas de monitorización de la función renal se detallan extensamente en otro apartado • Puede producir hipofosfatemia por tubulopatía proximal renal y agravar un eventual déficit de vitamina D • Disminución de la densidad mineral ósea. Puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas • La sustitución de TDF por tenofovir alafenamida (TAF) disminuye marcadamente la toxicidad renal y ósea de tenofovir
<p>Abacavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha asociado a riesgo de infarto de miocardio en pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque este efecto clínico es controvertido
<p>Inhibidores de la proteasa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular por su efecto hiperlipemiente y quizás por otros efectos no bien conocidos • LPV/r ha sido asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, • ATV puede producir hiperbilirrubinemia y excepcionalmente ictericia y colelitiasis. La hiperbilirrubinemia de atazanavir se ha asociado a efectos cardiovasculares protectores • LPV/r y ATV/r se han asociado a un mayor riesgo de disminución del filtrado glomerular que podría deberse a la interacción con TDF cuando se administran concomitantemente • ATV/r y DRV/r se han asociado a litiasis renal • Los inhibidores de proteasa se han asociado a descensos en la densidad mineral ósea en pacientes <i>naive</i> superiores a otros fármacos. Este efecto está mediado al menos en parte por la interacción con TDF
<p>Efavirenz</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos neuropsicológicos mantenidos, (aunque sean de bajo grado pueden resultar difíciles de tolerar a largo plazo) • Incremento en las ideas de suicidio • Se ha asociado a un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo, aunque este efecto clínico es controvertido. En cultivos neuronales induce neurotoxicidad • Disminuye el nivel plasmático de 25-OH vitamina D, pero el significado clínico de esta alteración es desconocido • Se ha asociado a ginecomastia, aunque este efecto clínico es controvertido • Se ha asociado a teratogenicidad en modelos animales y podría evitarse en mujeres con otras opciones que deseen quedarse embarazadas
<p>Inhibidores de integrasa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los tres inhibidores de integrasa disponibles se han asociado con efectos secundarios neuropsicológicos. Los más frecuentemente descritos son insomnio, cefalea, irritabilidad o ansiedad, aunque no están bien caracterizados y no se conocen los factores predisponentes. Generalmente suelen ser leves y transitorios, aunque se han reportado casos que han obligado a la discontinuación • El tratamiento de inicio con inhibidores de integrasa en pacientes con inmunodepresión grave puede aumentar el riesgo de síndrome de reconstitución inmune

Tabla 11. Asociaciones contraindicadas o no recomendadas (X) con los antirretrovirales más habituales en la actualidad.

Los cuadros en blanco no indican ausencia de interacción ni descartan una interacción moderada. Se recomienda consultar las webs disponibles (incluidas en el texto) y las fichas técnicas de los productos. Los cuadros en gris corresponden a combinaciones que carecen de sentido clínico por ser antirretrovirales del mismo grupo o combinaciones de distintos potenciadores.

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
adefovir (ADV)														X C	X C
alfuzosina				X C			X C	X C	X C	X C					
amiodarona				X C			X C	X C	X C	X C					
amikacina														X NR	
amodiaquina (M.E., no disponible)						X TOX									
anfotericina B														X NR	
antiácidos	↓ARV ^h	↓ARV ^h	X ↓ARV ^h	↓ARV ^h	↓ARV ^h		↓ARV ^h	↓ARV ^h							
apixaban				X NR ^z		X ↓fco	X NR ^z	X NR ^z	X NR ^z	X NR ^z					
atazanavir/rito						X NR ^a									
atazanavir/cobi						X NR									
atorvastatina				↑FCO			↑FCO	↑FCO	↑FCO	↑FCO					
avanafil				X C		X ↓fco	X C	X C	X C	X C					
bedaquilina (TMC-207)						X NR									
betametasona				↑FCO			↑FCO	↑FCO	↑FCO	↑FCO					
bexaroteno				X ↓ARV	X ↓ARV	X ↓ARV	↓ARV	X ↓ARV	↓ARV	X ↓ARV					
bosentan				X NR	X ↓ARV			X NR		X NR					

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
budesonida				X NR ^s			X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s					
carbameceptina	X NR ^b		X NR	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X C	X C					X NR
cidofovir (M.E.)														X NR	
claritromicina				FCO ^d	FCO ^d	X ↑RA ↓FCO	FCO ^d	FCO ^d	FCO ^d	FCO ^d					
clozapina				X ↑FCO			X ↑FCO	↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO					
colchicina				↑FCO ^g			↑FCO ^g	↑FCO ^g	↑FCO ^g	↑FCO ^g					
dabigatran				X ↑FCO ^z				X ↑FCO ^z		X NR ^z					
darunavir/rito						X NR ^e									
darunavir/cobi						X NR									
dasatinib				X NR		X ↓FCO	X NR	X NR	X NR	X NR					
desogestrel						X ↓FCO		X C	X ↓FCO	X ↓FCO					
dexametasona (inductor débil)				X NR ^s	X C	X ↓ ↑FCO ↓ARV	X NR ^s	X NR ^s	X ↑ FCO ↓ARV ^s	X NR ^s					
didanosina (ddl)														X NR	
dihidroergotamina				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
dofetilida (M.E.)	X C														
dolutegravir						X NR ^b									

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
domperidona				X C			X C	X C	X C	X C					
dronedarona				X C			X C	X C	X C	X C					
efavirenz (EFV)	X NR ^b			X NR			X NR ^a	X NR	X NR ^e	X NR					
eletriptán				X NR		X ↓↑FCO	X NR	X NR	X NR	X NR					
elvitegravir/cobicistat						X NR									
emtricitabina															
enzalutamida	X ↓ARV ^b	X ↓ARV	X NR	X C	X ↓ARV	X ↓ARV	X NR	X C	X C	X C					
ergotamina				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
esomeprazol					X C		X NR ^p	X NR							
etinilestradiol/progestágeno						X ↓FCO		X C	X NR	X NR					
etonogestrel						X ↓FCO		X C							
etravirina (TMC-125)	NR ^c			X NR				X NR		X NR					
everolimus				X C			X C	X C	X C	X C					
éxtasis (3,4-metilendioxianfetamina)				X ↑FCO			X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO					
famotidina					↓ARV ^f		↓ARV ^f	X NR ^f							
felbamato				X↓ARV	X↓ARV			X↓ARV		X↓ARV					
fenitoína	X NR ^b		X NR	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X NR	X C					X NR
fenobarbital	X NR ^b		X NR	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X NR	X C					X NR
fentanilo				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					
flecainida				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
flurazepam				↑FCO ^q			↑FCO ^q	↑FCO ^q	↑FCO ^q	↑FCO ^q					
fluticasona				X NR ^s			X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s					
Fosamprenavir/ritonavir															X NR
foscarnet														X NR	
ganciclovir														X NR	
gentamicina														X NR	
grazoprevir(MK-5172)/elbasvir (MK-8742)				X NR		X C	X NR	X NR	X C	X C					
ginkgo biloba					X↓ARV	X NR	ARV ^t								
halofantrina				X↑FCO	X↑TOX	X↑↓FCO	X↑FCO	X↑FCO	X↑FCO	X↑FCO					
Hypericum (Hierba de San Juan)	X NR ^b			X C	X C	X C	X C	X C	X C	X C					X NR
ibrutinib				X NR		X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
imatinib						X↓FCO									
indinavir (IDV)/ritonavir															X NR
Interleukina 2 = aldesleukina														X NR	
irinotecan				X NR		X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
itraconazol				X NR ^m		X↓FCO O	X NR ^m	X NR ^m	X NR ^m	X NR ^m					
ivabradina				X C			X C	X C	X C	X C					
ketoconazol				X NR		X↓FCO O	X NR ^m	X NR ^m	X NR ^m	X NR ^m					
lamivudina (3TC)															
lansoprazol					X C		X NR ^p	X NR							
lapatinib				X NR ^x		X↓FCO O	X NR ^x	X NR ^x	X NR ^x	X NR ^x					

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
lercanidipino				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					
levonorgestrel						X↓FCO		X C							
lidocaína sistémica y tópica				X ↑FCO			X ↑FCO	X C	X C	X C					
lopinavir/ritonavir (LPV/r)						X NR ^f									
lovastatina				X C			X C	X C	X C	X C					
lumacaftor/ivacaftor			X NR	X C	X↓FCO	X↓FCO	X NR	X C	X↓FCO	X C					
lumefantrina						X↓FCO									
macitentan						X↓FCO									
meperidina							X C		X C						
metilergometrina=metilergonovina				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
metotrexate														X NR	
midazolam (oral)				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
mitomicina														X NR	
mitotano			X NR	X C	X C		X NR	X C	X C	X C					
modafinilo				X NR	X↓ARV	X↓ARV ↓FCO	X↓ARV	X NR	X↓ARV	X NR					
mometasona				X NR ^s			X ↑FCO ^s	X NR ^s	X ↑FCO ^s	X NR ^s					
naloxegol				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					
nevirapina (NVP)	X NR ^b			X NR			X NR ⁱ	X NR		X NR					
nilotinib				X C	X↓FCO	X↓FCO	X C	X C	X C	X C					
noretindrona (noretisterona)						X↓FCO		X NR		X NR					
norgestimato (+etinilestradiol)						X↓FCO		X C							
ombitasvir/paritaprevir/r/dasabuvir				X C	X NR	X C	ARV ⁿ	X NR	ARV ⁿ	X NR					
omeprazol					X C		X NR ^p	X NR							
oxcarbazepina	X NR ^b			X NR	X C			X NR		X NR					X NR

NOM_MEDICAMENT	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
pantoprazol					X C		X NR ^p	X NR							
pentamidina														X NR	
pimozida				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
posaconazol						X ↓FCO									
prednisona				↑FCO ^s			↑FCO ^s	↑FCO ^s	↑FCO ^s	↑FCO ^s					
primidona	X NR ^b		X NR	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X C	X C					X NR
quetiapina				X C			X C	X C	X C	X C					
quinidina				X C			X C	X C	X C	X C					
rabeprazol					X C		X NR ^p	X NR							
raltegravir															
ranitidina					↓ARV ^f		↓ARV ^f	X NR ^f							
ranolazina				X C			X C	X C	X C	X C					
rifabutina				X NR	↓ARV ⁱ			X NR		X NR					X NR
rifapentina (ME)			X NR	X C	X C		X↓ARV	X C	X NR	X C					X NR
rifampicina	X NR ^b		X NR	X C	X C		X C	X C	X C	X C					X NR
rilpivirina															
rivaroxaban				X NR ^z		X ↓FCO	X NR ^z	X NR ^z	X NR ^z	X NR ^z					
salmeterol				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					
saquinavir/ritonavir															X NR
sertindol				X C			X C	X C	X C	X C					
sildenafil (Revatio®) HT pulmonar				X C			X C	X C	X C	X C					
silodosina				X NR ^o			X NR ^o	X NR ^o	X NR ^o	X NR ^o					

	DTG	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
simeprevir				X NR		X NR									
simvastatina				X C			X C	X C	X C	X C					
sofosbuvir/velpatasvir (ver velpatasvir/sofosbuvir)															
sunitinib				X NR ^y		X ↓FCO	X NR ^y	X NR ^y	X NR ^y	X NR ^y					
tamoxifeno					X ↓ARV										
temsirolimus				X NR			X NR	X NR	X NR	X NR					
tenofovir															
tenofovir alafenamida															
terfenadina				X ↑FCO		X C	X C	X C	X C	X C					
ticagrelor				X C ^w		X ¿? ^w	X C ^w	X C ^w	X C ^w	X C ^w					
tipranavir/r			X NR ^a										X NR		X NR
tobramicina														X NR	
tolterodina				X NR ^u			X NR ^u	X NR ^u	X NR ^u	X NR ^u					
triamcinolona				X NR ^s			X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s	X NR ^s					
triazolam				X C		X C	X C	X C	X C	X C					
vancomicina														X NR	
velpatasvir/sofosbuvir						X NR									
voriconazol				X NR ^k			X NR ^k	X NR ^k	X C ^k	X C ^k					

Nota: no se han tenido en cuenta los siguientes fármacos por no estar disponibles en nuestro país (ni mediante importación como medicamento extranjero): bepridil, boceprevir, cisaprida, dextropropoxifeno, flibanserina, levometadil, lurasidona. Algunos de ellos fueron retirados del mercado por toxicidad. A pesar de no estar incluidos en la tabla, podrían tener contraindicaciones con algunos antirretrovirales.

Abreviaturas:

- X C: asociaciones contraindicadas según la ficha técnica europea
- X NR: asociaciones no recomendadas según la ficha técnica europea
- X↑TOX: no asociar por riesgo de aumento de toxicidad, ya sea por interacción farmacodinámica o farmacocinética
- X↓FCO: no asociar por reducción de niveles plasmáticos/eficacia del fármaco
- X↑FCO: no asociar por aumento de niveles plasmáticos/toxicidad del fármaco
- X↓ARV: no asociar por disminución de niveles plasmáticos/eficacia del antirretroviral
- X↑ARV: no asociar por aumento de niveles plasmáticos/toxicidad del antirretroviral.
- X ¿? : dada la incertidumbre, es preferible emplear otras combinaciones, ya sea sustituyendo el antirretroviral o el fármaco asociado, en función de las posibilidades.

^a EFV: si se requiere coadministración de ATV con un ITINN como EFV, en pacientes naive podría considerarse ATV/r 400/100 mg c/24h con cuidadosa monitorización. En pacientes pretratados no se recomienda. No se puede emplear ATV no potenciado ni ATV potenciado con cobicistat.

^b DTG: en pacientes sin resistencia a INI, aumentar DTG a 50 mg c/12h y en pacientes con resistencia a INI considerar otras alternativas terapéuticas. En el caso de oxcarbazepina, aunque la FT de Tivicay® incluye la misma información, es probable que la interacción sea menor, dado que oxcarbazepina inductor débil de CYP3A4, en comparación con carbamacepina que es un inductor potente del mismo.

^c DTG: en pacientes con resistencia a INI no se debe utilizar con ETR sin la administración concomitante de ATV/r, DRV/r o LPV/r (recordar que ETR no debe asociarse a cobicistat).

^d Si insuficiencia renal: ClCr 30-60 mL/min: reducir 50% la dosis de claritromicina; ClCr<30 mL/min: reducir 75% la dosis de claritromicina.

^e EFV: junto con DRV/r 800/100 mg c/24h puede dar lugar a una C_{min} de DRV subóptima. Debe emplearse DRV/r 600/100 mg c/12h;

^f EFV: junto con LPV/r se recomienda aumentar la dosis de LPV/r a 600/150 mg c/12h;

^g colchicina: no debe administrarse junto con RTV ó COBI en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática; en el resto de casos asociar con precaución.

^h Antiácidos-RAL: Con RAL y antiácidos de Al, Mg probablemente sea mejor evitar la asociación (la ficha técnica europea no recomienda la administración simultánea y la americana ni la simultánea ni espaciados). Con antiácidos de Ca y RAL 400 mg c/12h no es necesario ajustar dosis de RAL (reducción de la C_{min} del 32%). En cambio, con RAL 1200 mg c/24h la C_{min} RAL se redujo aprox 50% ya sea administrados de forma simultánea o el RAL 12h antes, por lo que se recomienda evitar la asociación de cualquier antiácido con esta pauta de RAL. DTG: debe tomarse como mínimo 2h antes o 6h después de los preparados que contengan Al, Mg, Ca, Fe, o multivitamínicos. En presencia de resistencia a INI, evitar estos productos. EGV/cobi: se recomienda espaciarlo 4h de los productos anteriores. ATV: administrar ATV 2h antes de los antiácidos ó 1h después de los mismos. RPV: administrar RPV 4h antes ó 2h después de los antiácidos.

ⁱ La ficha técnica de rilpivirina recomienda aumentar la dosis a 50 mg/día en presencia de rifabutin, basado es estudios farmacocinéticos. Dado que no hay experiencia clínica con este ajuste de dosis, se recomienda valorar otras pautas de TAR.

^k voriconazol: no debe emplearse a menos que una evaluación riesgo-beneficio justifique el uso. Se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el estatus del CYP2C19 son las siguientes: a) en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia de ambos fármacos. b) en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas asociadas a voriconazol (ficha técnica de Reyataz®).

^l inhibidores de la bomba de protones (IBP): si la combinación de ATV/r con un IBP es inevitable, se recomienda ATV/r 400/100 mg c/24h y no exceder una dosis de omeprazol de 20 mg c/24h (o dosis equivalente de otro IBP);

^m itraconazol/ketoconazol: no se recomiendan dosis del antifúngico mayores a 200 mg c/24h;

ⁿ durante el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir puede administrarse ATV ó DRV suspendiendo temporalmente la potenciación con ritonavir, dado que el fármaco para el tratamiento del VHC ya va potenciado con ritonavir.

^o silodosina: la ficha técnica de silodosina no recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (aumento del riesgo de hipotensión ortostática). En caso imprescindible, en pacientes que reciban ritonavir o cobicistat podría valorarse el uso de dosis bajas de tamsulosina 0,4 mg/día o silodosina (empezar con 4 mg al día). Como alfabloqueantes no uroselectivos podrían emplearse terazosina (que se metaboliza mínimamente en el hígado) u otros con mayor metabolismo hepático que deberán iniciarse dosis bajas y con estrecha monitorización, como doxazosina ó prazosina. El inhibidor de la 5-alfa-reductasa finasterida es metabolizado mediante el YP3A4 pero tiene amplio margen terapéutico

^p Si la combinación de ATV/r con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) es inevitable, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento de la dosis de ATV/r a 400/100 mg y controlar que las dosis de los IBP no excedan de 20 mg de omeprazol o equivalente.

^q Información escasa. Valorar riesgo/beneficio. Si es posible, emplear otras combinaciones.

^r **ATV/c-antagonistas H2:** para los **pacientes que no tomen tenofovir DF**, se debe administrar ATV/c una vez al día con alimentos simultáneamente con, y/o al menos 10 horas después de una dosis del antagonista del receptor-H2. La dosis del antagonista del receptor-H2 no debe exceder una dosis comparable a 20 mg de famotidina dos veces al día. Para los **pacientes que tomen tenofovir DF**, no se recomienda administrar de forma conjunta ATV/c con un antagonista del receptor-H2; **ATV/r-antagonistas H2:** para **pacientes que no estén tomando tenofovir DF**, si se administra de forma conjunta ATV/r 300/100 mg y antagonistas de receptores-H2, no se debe superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor de un antagonista de receptor-H2 (p. ej. 40 mg de famotidina dos veces al día o equivalente) se puede considerar un aumento de la dosis de ATV/r desde 300/100 mg hasta 400/100 mg. Para **pacientes que tomen tenofovir DF**, si se administra de forma conjunta ATV/r y un antagonista de receptor-H2, se recomienda un aumento de la de ATV/a 400/100 mg. No se debe superar una dosi equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día; **RPV-antagonistas H2:** solamente se deben utilizar los antagonistas de los receptores H2 que se puedan administrar una vez al día. Éstos deben administrarse al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirina.

^s Corticoides metabolizados mediante el CYP3A4: sus concentraciones pueden aumentar en presencia de inhibidores de esta enzima como ritonavir o cobicistat. La ficha técnica de cobicistat a nivel teórico no recomienda ninguno de ellos. La ficha técnica de ritonavir no recomienda fluticasona, budesonida, ni triamcinolona y recomienda precaución con dexametasona y prednisolona/prednisona. Dexametasona puede emplearse en dosis únicas pero en dosis múltiples se ha descrito sd. Cushing incluso con gotas oftálmicas junto con IP potenciados con RTV. En caso de que deban emplearse estas asociaciones, se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. Debe considerarse el uso de corticoides alternativos como beclometasona. En caso de retirada del glucocorticoide, se puede requerir una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.

^t Evitar el uso de atazanavir no potenciado con ginkgo biloba. Riesgo de reducción de niveles de ATV (en cambio no se observó interacción importante con LPV/r, por lo que una interacción con potenciados parece poco probable).

^u tolterodina prolonga el intervalo QTc. La ruta metabólica principal está mediada por el enzima polimórfico CYP2D6, formando un metabolito 5-hidroximetílico con igual actividad al fármaco de origen. Un 7% de la población son metabolizadores lentos y en ellos las concentraciones plasmáticas son unas 7 veces mayores y el CYP3A4 pasa a ocupar un papel importante en el metabolismo. Si se añade un fármaco que es inhibidor potente del CYP3A4 como ritonavir o cobicistat las concentraciones de tolterodina podrían ser todavía mayores y aumentar el riesgo de prolongación del QT.

^w Prasugrel supone una alternativa más segura desde el punto de vista de las interacciones. A pesar que es metabolizado mediante el CYP3A4, ni inductores potentes ni inhibidores potentes modificaron sus concentraciones. No se recomienda el uso de prasugrel en edad ≥75 años, por aumento del riesgo de hemorragia.

^x Basándose en estudios farmacocinéticos, si el uso de lapatinib con inhibidores potentes del CYP3A4 no puede evitarse, podría valorarse una reducción de dosis de 1250 mg a 500 mg al día para alcanzar niveles similares a los obtenidos con la dosis habitual de lapatinib en ausencia de estos inhibidores. Cuando el inhibidor potente se suspende, una semana después debe volver a aumentarse la dosis de lapatinib a 1250 mg al día.

^y Evitar el uso de inhibidores potentes del CYP3A4 como ritonavir o cobicistat con sunitinib (aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales metastásico (CCRM) o de 25 mg al día para tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) junto con una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

^z Dabigatran administrado de forma simultánea con ritonavir podría suponer una alternativa más segura que rivaroxaban ó apixaban, aunque los datos son escasos. Se han publicado dos casos de asociación de dabigatran con ATV/r y LPV/r sin interacción significativa. En cambio, con cobicistat y dabigatran podría aumentar el riesgo de sangrado. Probablemente sea porque cobicistat es mas inhibidor de la P-gp intestinal que ritonavir.

Tabla 12. Manejo del TAR en distintas situaciones de la gestación

	Semana inicio TAR	Fármacos	Comentarios
Gestante sin tratamiento¹	Inicio lo más precoz posible	IP/r (o RAL) + 2 ITIAN*	Si al diagnóstico la gestación está avanzada es preferible usar RAL
Gestante en TAR	Mantener TAR	Evitar combinaciones con riesgo elevado de toxicidad (d4T+ddl) o menor eficacia (3 ITIAN)	Si ATV/r se acompaña de TDF o fármacos anti-H2, aumentar la dosis de ATV a 400 mg/día en el 2º y 3º trimestre
Gestante con antecedentes de abandono del TAR o mutaciones de resistencias¹	Inicio lo más precoz posible	Pauta de TAR según el estudio de resistencia y TAR previos. Si coinfección por VHB, considerar TDF+FTC*	Utilizar como primera opción los FAR con mayor experiencia, siempre que sea posible
Gestante con primo-infección por VIH¹	Inicio en el momento del diagnóstico	IP/r (ó RAL) + 2ITIAN*. Ajustar en cuanto se conozca el genotipado	Si el diagnóstico es en el tercer trimestre, programar cesárea electiva si la CVP en el parto es >1000 copias/ml
Gestante con infección por VIH-1 desconocida en el parto	Realizar test rápido para VIH	Si positivo, administrar ZDV IV, a lo que se pueden asociar fármacos con buen paso de la barrera, como NVP y RAL. Proceder con cesárea electiva	Consultar documento específico para ver tratamiento a administrar al RN y cómo seguir el TAR en la madre
Mujer en TAR que desea quedar embarazada			Insistir en la adherencia y en mantener la CVP indetectable previa al embarazo.

*No se recomienda la combinación TDF/FTC + LPV/r

1 si en esta situación, la presentación es próxima al parto, se puede valorar también la adición de raltegravir (siempre y cuando no se sospeche resistencia y no se hubiera utilizado previamente), dado su rápido paso placentario, a dosis de 400 mg/12 horas

Tabla 13. Recomendaciones de uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa)
ITIAN	Lamivudina Abacavir ¹ Tenofovir ² Emtricitabina	Zidovudina ³	Didanosina Estavudina ⁴
ITINN		Rilpivirina ⁵	Efavirenz ⁶ Nevirapina Etravirina ⁷
IP/r**	Atazanavir/r ⁸ 300/100 ⁹ QD	Darunavir/r, 600/100 BID ¹⁰ Lopinavir/r, 400/100 BID ¹¹	Fosamprenavir/r Saquinavir/r, 1000/100 BID
Inhibidores de la entrada y la fusión			Enfuvirtida ⁷ Maraviroc ⁷
INI	Raltegravir 400 c/12 h.	Dolutegravir	Elvitegravir ⁷

*Indicados cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección. No hay datos para etravirina, rilpivirina, elvitegravir, tipranavir ni enfuvirtida

** Desaconsejados con cobicistat por ausencia de datos

- Si el alelo HLA-B*5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad
- Debe considerarse especialmente para el tratamiento en pacientes con coinfección por VHB. Además, datos publicados sugieren que es un fármaco eficaz y probablemente seguro
- ZDV es el fármaco antirretroviral con el que más experiencia se tiene en el embarazo. El hecho de considerarlo como alternativo se debe únicamente a ser un tratamiento subóptimo para la madre.
- Riesgo de acidosis láctica grave si se asocian ddl+d4T
- Siempre que la CVP sea <100.000 copias/ml y la cifra de linfocitos CD4+ >200/μL (véanse las recomendaciones generales del TAR de inicio)
- Categoría D, potencialmente teratógeno, aunque datos observacionales sugieren **que no hay mayor riesgo de malformaciones congénitas**
- Datos insuficientes o ausentes
- Hiperbilirrubinemia, riesgo potencial de kernicterus. En adultos se ha descrito un aumento de la bilirrubina no conjugada con el uso de este fármaco. Sin embargo, en una pequeña serie de 40 gestantes tratadas con este fármaco no se ha descrito una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los neonatos con respecto a la población general.
- Cuando se acompaña de TDF en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 mg en el segundo y tercer trimestre, dada la interacción existente entre TDF y ATV y las especificidades farmacocinéticas de la gestación.
- Aunque algunos estudios sugieren que la dosis de 800/100 QD podría ser suficiente en mujeres sin mutaciones de resistencia, parece más seguro utilizar la dosis bid. En mujeres con CV indetectable con la dosis 800/100 QD puede continuarse con esta dosis con vigilancia estrecha de la viremia**
- No se recomienda con TDF/FTC**

Tabla 14. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y en hemodiálisis

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido	Abacavir (ABC)	300 mg/12h	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir [®] , Trizivir [®] , Kivexa [®] o Triumeq [®] en pacientes con CI <50 mL/min (por separado, ajustar dosis adecuadamente)	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.
	Didanosina, cápsulas entéricas (ddl)	Peso ≥60kg 400 mg/24h	≥ 60 Kg CI ≥60: 400 mg c/24h CI 30-59: 200 mg c/24h CI 10-29: 150 mg c/24h CI <10: Emplear Videx [®] polvo para solución pediátrica 100 mg c/24h	HD/CAPD: 100 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento).
		Peso <60kg 250 mg/24h	<60 kg CI ≥60: 250 mg c/24h CI 30-59: 150 mg c/24h CI 10-29: 100 mg c/24h CI <10: Emplear Videx [®] polvo para solución pediátrica 75 mg/24h.	HD/CAPD: Emplear Videx [®] polvo para solución pediátrica 75 mg/24h.
	Estavudina (d4T)	≥ 60 kg: 40 mg/12h	≥ 60 Kg CI ≥50: 40 mg c/12h CI 26-49: 20 mg c/12h CI ≤25: 20 mg c/24h	HD: 20 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD
<60 kg: 30 mg/12h		<60 kg CI ≥50: 30 mg c/12h CI 26-49: 15 mg c/12h CI ≤25: 15 mg c/24h	HD: 15 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD	

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Lamivudina (3TC)	150 mg/12h o 300 mg/24h	<p>Cl ≥ 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h</p> <p>Cl 30-49: 150 mg c/24h (primera dosis de 150 mg)</p> <p>Cl 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>Cl 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>Cl <5: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg)</p> <p>No administrar Combivir® y Trizivir® si Cl <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.
	Emtricitabina (FTC)	200 mg c/24h (cápsulas) 240 mg c/24h (solución oral)	<p>En cápsulas</p> <p>Cl >30: 200 mg c/24h</p> <p>Cl 15-29: 200 mg c/72h</p> <p>Cl <15: 200 mg c/96h</p> <p>En solución (10 mg/ml)*:</p> <p>Cl >30: 240 mg (24 ml) c/24h</p> <p>Cl <15: 60 mg (6 ml) c/24h</p> <p>Truvada®: no administrar a pacientes con Cl <30 mL/min</p>	<p>HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h.</p> <p>Comenzar la HD 12 h tras la toma de FTC o administrar post-HD</p> <p>No se ha estudiado en diálisis peritoneal.</p> <p>Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>
	Zidovudina (AZT)	300 mg/12h	<p>Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT)</p> <p>Cl 10-50: 250-300 mg c/12h.</p> <p>Cl <10: 300 mg c/24h.</p> <p>No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con Cl <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>300 mg c/24h.</p> <p>HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD.</p>

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	<p>Tenofovir (TDF)</p> <p>Se recomienda valorar riesgo/beneficio del empleo de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal.</p> <p>Los ajustes han sido obtenidos mediante modelado de datos farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas en sujetos con VIH y VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo HD. Su eficacia y seguridad no han sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización.</p>	<p>300 mg/24h</p>	<p>Se recomienda emplear la formulación en gránulos.</p> <p>CI \geq 50: no requiere ajuste de dosis</p> <p>CI 30-49: 132 mg (4 cacitos)/24h</p> <p>CI 20-29: 65 mg (2 cacitos)/24h</p> <p>CI 10-19: 33 mg (1 cacito)/24h</p> <p>No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI <10 sin HD</p> <p>No administrar TDF en coformulaciones a dosis fijas (Truvada, Atripla, Eviplera y Stribild) si CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente).</p>	<p>HD: 16,5 mg (medio cacito) tras completar cada sesión de HD de 4h.</p>
	<p>Tenofovir Alafenamida (TAF) se usa coformulado con FTC y EVG/c o RPV. Menor declive de función renal, menor proteinuria y menor reducción de DMO que con TDF/FTC.</p>	<p>10 mg por vía oral/24 h con EVG/c (Genvoya)</p> <p>25 mg por vía oral/24 h en otras formulaciones a dosis fijas</p>	<p>Seguro en pacientes con FGe \geq 30 ml/min.</p> <p>No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para pacientes con FGe < 30 ml/min.</p>	<p>No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal</p>

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz (EFV)	600 mg/24h	No requiere ajuste de dosis. Atripla®: en pacientes con Cl <50 ml/min, utilizar los principios activos por separado.	HD: no parece necesario ajustar la dosis. CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).
	Etravirina (ETR)	200 mg/12h o 400 mg/24h	NRAD	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.
	Nevirapina (NVP)	200 mg/12h 400 mg/24h (formulación XR)	No requiere ajuste de dosis.	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD o un suplemento de 200 mg post-hemodiálisis.
	Rilpivirina	25 mg/24h	IR leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. IR grave: no hay datos. Emplear con precaución. La combinación de rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A4 como ritonavir o cobicistat únicamente se debe usar en estos pacientes si el beneficio supera el riesgo.	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir (ATV)	300 mg/24h (con 100 mg/24h de RTV) 400 mg/24h (sin RTV)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.</p> <p>HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV (reducción del 28% en el AUC de ATV los días sin HD y del 42% los días de HD; la eliminación a través de la HD es de sólo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
	Darunavir (DRV)	800 mg/24h (con 100 mg/24h de RTV)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.
	Fosamprenavir (FPV)	700 mg/12h (con 100 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.
	Indinavir	800 mg/12h (con 100 mg/12h de RTV) 800 mg/8h (sin RTV)	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Lopinavir (LPV/r)	400/100 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis.</p> <p>CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD.</p>
	Ritonavir (RTV)	Potenciador farmacocinético: dosis variable en función del IP al que acompaña.	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD
	Saquinavir (SQV)	1000 mg/12h (con 100 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. Datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD.
	Tipranavir (TPV)	500 mg/12h (con 200 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida (T-20)	90 mg/12h (vía s.c.)	No requiere ajuste de dosis.	HD: No requiere ajuste de dosis

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir (RAL)	400 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	HD: no es probable que RAL se elimine significativamente a través de la HD. Datos de dos pacientes con ERCA mostraron la ausencia de eliminación de RAL durante una sesión de HD de 4 horas.
	Dolutegravir (DTG)	50 mg/24h	No se requiere ajuste de dosis. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (Cl<30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo. No se considera necesario ningún ajuste de dosis, pero se recomienda precaución en pacientes con IR avanzada y experiencia previa a INI que presenten mutaciones o sospecha de resistencia a estos fármacos. In vitro, dolutegravir inhibe los transportadores renales OCT2 y MATE 1. Aunque in vitro se ha observado inhibición de OAT1B1 y OAT1B3, no parece que in vivo tenga repercusión clínica. [#] Los transportadores OCT2 y MATE1 intervienen en la secreción renal de creatinina, por lo que se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina durante las primeras 4 semanas del 10-14%, sin que ello esté relacionado con un empeoramiento del filtrado glomerular	No se dispone de datos, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Elvitegravir (EVG)/cobicistat /TDF/FTC	150/150/200/245 mg	Cobicistat reduce levemente el filtrado glomerular renal estimado de creatinina (aunque no altera el filtrado glomerular real), debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. La combinación EVG/c/TDF/FTC no debe iniciarse en pacientes con CI <70 ml/min. Si el CI durante el tratamiento se reduce a CI <70 ml/min monitorizar estrechamente la función renal (ver ficha técnica de Stribild®), si se reduce a CI<50 ml/min debe suspenderse, dado que no se puede realizar el ajuste de dosis adecuado para FDF/FTC.	La combinación EVG/c7TDF/FTC no debe emplearse si CI <50 ml/min.
	Elvitegravir (EVG)/cobicistat /TAF/FTC	150/150/10/200	Cobicistat reduce levemente el filtrado glomerular renal estimado de creatinina (aunque no altera el filtrado glomerular real), debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. La combinación EVG/c/TAF/FTC es segura en pacientes con CI >30 ml/min sin producirse cambios en la tasa de CI o la proteinuria	No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Antagonistas del correceptor CCR5	MVR (maraviroc)	<p>Dosis variable en función de los antirretrovirales asociados, consultar ficha técnica.</p> <p>En general.</p> <p>150 mg/12h siempre que estén presentes inhibidores potentes del CYP3A4 como los IP potenciado (excepto TPV/r).</p> <p>300 mg/12h junto con TPV/r, ITIAN, NVP y RAL</p> <p>600 mg/12h junto con inductores importantes del CYP3A4 como EFV</p>	<p>En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.</p> <p>Sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con CI <80 ml/min y que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP potenciado (excepto TPV/r), cobicistat, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, boceprevir o telaprevir: en estos casos administrar 150 mg c/24h. Si el CI es <30 ml/min se recomienda mucha precaución debido al aumento de riesgo de hipotensión postural.</p> <p>Con CI <80 ml/min y en combinación con FPV/r administrar 150 mg c/12h.</p> <p>Con CI <80 ml/min y en combinación con TPV/r no se requiere ajuste de dosis (300 mg c/12h).</p> <p>(Estos ajustes de dosis se recomiendan basándose en los datos de un estudio en insuficiencia renal y simulaciones farmacocinéticas, sin que su seguridad y eficacia hayan sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización).</p>	<p>HD: en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis. En presencia de los mismos, dosificar igual que para CI <80 ml/min (datos limitados)</p> <p>Escasa eliminación a través de la HD.</p>

[#]Datos procedentes de la ficha técnica americana de Tivicay® Revisada 12/5/2014. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204790s001lbl.pdf

*Las cápsulas y la solución oral de emtricitabina tienen diferente biodisponibilidad, de forma que con 240 mg de la solución oral (24 ml) se alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas.

CH: cirrosis hepática; CI: aclaramiento de creatinina en ml/min; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; MATE1: transportador de expulsión de toxinas y multifármacos 1; OAT1 y 3: transportadores de aniones orgánicos 1 y 3; OCT2: transportador de cationes orgánicos 2;

Tabla 15. Indicación de cada FAR según la fibrosis hepática

TAR	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
TDF	+	+	+
TAF	+	+	+
FTC	NE; Hpatox improbable	NE; Hpatox improbable	NE; Hpatox improbable
3TC	+	+	+
ABC	+	SD; no recom	SD; no recom
DTG	+	+	SD; precaución
ABC-3TC-DTG	+	SD; no recom	SD; no recom
RAL	+	+	PD, precaución
TDF-FTC-EVG	+	+	SD; no recom
RPV	+	+	SD; no recom
TDF-FTC-RPV	+	+ (precaución)	SD; no recom
EFV	+ (precaución)	PD; no recom	contraindicado
ETR	+	+ (precaución)	SD; no recom
DRV/r/cob	+	+	SD; no recom
ATVr	+ (precaución)	+ (precaución) 300 mg sin RTV	SD; no recom
LPVr	+	+	contraindicado
FPVr	700mg/100mg/ 12h	450mg/12h 100mg/24h	300mg/12h 100mg/24h
MVC	+	PD; precaución	SD; no recom
T20	SD; no recom	SD; no recom	SD; no recom

+: fármaco seguro; NE/PE/PD/SD: no estudiado/poco estudiado/pocos datos/sin datos

**DECLARACION DE TRANSPARENCIA
(conflictos de interés)**

Koldo Aguirrebengoa, ha realizado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare; ha participado en ensayos y estudios clínicos de Abbvie, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme; y ha recibido una compensación económica por conferencias de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

José R. Arribas ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Janssen Cilag ha recibido compensación económica por charlas de, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

Vicente Boix, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Janssen, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dome y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Gilead Sciences, ViiV y Janssen Cilag; ha recibido compensación económica por charlas de Janssen Cilag, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dome y ViiV Healthcare; y ha recibido pago por desarrollo de presentaciones educacionales para Bristol-Myers Squibb, ViiV Sharp & Dome, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dome.

Juan Berenguer ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Janssen Therapeutics, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

José R. Blanco ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Janssen Therapeutics, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Ha recibido becas de investigación de Bristol-Myers Squibb y Gilead Sciences, y honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Pere Domingo ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare

Vicente Estrada ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead, ViiV, Merck y Janssen; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, Merck, Gilead y Janssen, y ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen y Merck

Maria José Galindo Puerto ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y AbbVie; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Glaxo, Janssen y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche; ha colaborado en la elaboración de materiales educativos para Janssen, Pfizer, ViiV, Glaxo y AbbVie.

Federico García, Asesoría/consultoría/charlas de Abbvie, Gilead, MSD, Roche Diagnostics, Werfen, ViiV, Hologic; Grants de MSD, Gilead, ViiV, Roche Diagnostics

José M. Gatell ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Juan González García ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen and Merck Sharp & Dohme. Ha recibido ayudas para investigación y compensaciones económicas por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme and ViiV Healthcare. Ha recibido igualmente ayudas económicas para asistir a reuniones científicas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences and Janssen.

Félix Gutiérrez ha efectuado labores de consultoría y recibido compensación económica por ponencias/conferencias de Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Bristol-Myers Squibb y Gilead Sciences.

José Antonio Iribarren declara no tener conflictos de interés.

Hernando Knobel ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen

Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por el desarrollo de presentaciones educacionales para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

Josep M Llibre ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por actividades de formación de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

José López Aldeguer ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences,

Juan C López Bernaldo de Quirós ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Janssen Cilag y ViiV Healthcare y ha recibido compensación económica por ponencias/conferencias de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

Luis F. López Cortés has received unrestricted research funding, consultancy fees, and lecture fees from and have served on the advisory boards of Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare.

Juan E Losa ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Fernando Lozano ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por presentaciones y con fines educacionales de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

Ana Mariño ha recibido ayudas para asistencia a congresos y reuniones de los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare

Esteban Martínez ha recibido honorarios por realización de actividades educativas médicas o participación en consejos asesores de las siguientes compañías: Janssen, MSD y ViiV. Su institución ha recibido becas para estudios de investigación clínica en los que era el investigador principal

José M. Miró, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Angelini, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, Medtronic, Merck-Sharp & Dome, Novartis y Sanofi; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome, Novartis, ViiV Healthcare, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid),

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, Madrid), National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MA, USA) y NEAT; ha recibido compensación económica por charlas de los laboratorios Merck-Sharp & Dome y Novartis.

Mª Luisa Montes, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Janssen Cilag y Gilead Sciences: Ha disfrutado de becas para la investigación clínica de ViiV, Merck-Sharp & Dome, Abbvie e Intercept. Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, Madrid). Ha recibido compensaciones económicas por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y Roche.

Santiago Moreno, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y Roche; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y Roche, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y Roche.

Eugenia Negro declara no tener conflictos de interés.

MJ Pérez Elias ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, ViiV Healthcare, Gilead Sciences, y Janssen Cilag; ha disfrutado de becas para investigación clínica de ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Janssen, y Merck-Sharp & Dome, y ha recibido compensación económica por ser ponente en eventos financiados por Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

José A. Pérez Molina ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Ha recibido becas para investigación de BMS, Janssen y MSD y ha recibido honorarios por charlas de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Daniel Podzamczar ha recibido fondos para investigación y/o honorarios por asesorías y/o conferencias por parte de ViiV, BMS, Abbvie, Gilead, Janssen y MSD

Rosa Polo declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento.

Joaquín Portilla ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Gilead Sciences y Janssen-Cilag; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Eva Poveda ha recibido ayudas para asistencias a congresos y reuniones científicas de Janssen

Cilag, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiVHealthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme y ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación y actividades de educación biomédica de Janssen Cilag y Gilead Sciences.

Federico Pulido ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Esteban Ribera, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, JanssenCilag, Merck Sharp & Dohme y y ViiV Healthcare

Antonio Rivero, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Rafael Rubio, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Janssen Cilag; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche Pharma y ViiV Healthcare.

Jesús Santos ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag y ViiV-Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas educacionales de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Gilead Sciences y ViiV-Healthcare.

José Sanz Moreno, ha participado en ensayos clínicos promovidos por Bristol-Myers Squibb y ViiV Healthcare; ha desarrollado labores de con-

sultoría e impartido presentaciones con fines docentes, organizadas por Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, por las que ha percibido compensación económica.

Jesús Sanz Sanz, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales de ViiV Healthcare .

Sergio Serrano ha disfrutado de becas para investigación clínica de Merck Sharp & Dohme, ha impartido presentaciones con fines docentes de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare por las que ha recibido compensación económica y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales de Gilead Sciences

Javier de la Torre efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Montserrat Tuset ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme, y ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

Miguel Angel von Wichmann ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales de Abbvie.