

**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 2020)

**PANEL DE EXPERTOS DE GeSIDA Y
PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA**

DOCUMENTO DE CONSENSO DE GeSIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

COMITÉ DE REDACCIÓN

COORDINADORES

Esteban Martínez
(GeSIDA)

Hospital Clinic Universitari / IDIBAPS. UB.
Barcelona

José Ramón Arribas
(GeSIDA)

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid

Rosa Polo
(PNS)

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MS.
Madrid

REDACTORES GENERALES

Juan González García

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ.
Madrid

Rosario Palacios

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

REDACTORES Y REVISORES

Juan Berenguer (GeSIDA)	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IISGM. Madrid
Enrique Bernal (GeSIDA)	Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.
José Ramón Blanco (PNS)	Hospital San Pedro-CIBIR. Logroño
Adriá Curran (GeSIDA)	Hospital Universitari Vall d'Hebrón. VHIR. Barcelona
Carmen de Mendoza (GeSIDA)	Hospital Universitario Puerta de Hierro/IDIPHIM. Madrid
Pere Domingo (GeSIDA)	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB Sant Pau. UniverSIDAd Autònoma de Barcelona, Barcelona
Carlos Dueñas (PNS)	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Vicente Estrada (PNS)	Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid
Pepa Galindo (PNS)	Hospital Clínico Universitario. Valencia
Ana González-Cordón (GeSIDA)	Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. UB. Barcelona
Félix Gutiérrez (PNS)	Hospital General Universitario de Elche. UniverSIDAd Miguel Hernández, Alicante
Arkaitz Imaz (GeSIDA)	Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
José Antonio Iribarren (GeSIDA)	Hospital Universitario Donostia. Instituto Biodonostia. San Sebastián
Ana Mariño (PNS)	Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. El Ferrol.
Celia Miralles (PNS)	Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.
José M. Miró (GeSIDA)	Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. UniverSIDAd de Barcelona. Barcelona
María Luisa Montes (GeSIDA)	Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid
Santiago Moreno (GeSIDA)	Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid
Roger Paredes (GeSIDA)	Hospital Germans Trias i Pujol. IGTP. Badalona
Jose Antonio Pérez Molina (GeSIDA)	Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid
Federico Pulido (GeSIDA)	Hospital Universitario 12 Octubre-Instituto de Investigación 1+12. Madrid
Esteve Ribera (GeSIDA)	Hospital Universitari Vall d' Hebron. VHIR. Barcelona
Antonio Rivero (GeSIDA)	Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Córdoba

Rafael Rubio (GeSIDA)	Hospital Universitario 12 Octubre. Instituto de Investigación i+12, UniverSIDAd Complutense. Madrid.
Pablo Ryan (GeSIDA)	Hospital Universitario Infanta Leonor. UniverSIDAd Complutense. Madrid.
Matilde Sánchez-Conde (GeSIDA)	Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid
José Sanz Moreno (PNS)	Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares
Jesús Sanz Sanz (PNS)	Hospital Universitario de la Princesa. IIS La Princesa. Madrid
Sergio Serrano (PNS)	Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid
Inés Suárez (GeSIDA)	Hospital Infanta Sofía. Madrid
Miguel Torralba (GeSIDA)	Hospital Universitario de Guadalajara
Montserrat Tuset (GeSIDA)	Hospital Clínic Universitari. IDIBAPS. Barcelona
María Velasco (GeSIDA)	Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid
Isabel Viciano (GeSIDA)	Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
Francesc Vidal (GeSIDA)	Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.
Miguel A. von Wichmann (PNS)	Hospital Universitario Donostia. Instituto Biodonostia. San Sebastián

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de GeSIDA y el Plan Nacional sobre el SIDA agradecen las aportaciones y opiniones de Dra. María Jesús Pérez Elías, Dra. Jara Llenas, Dra. Ana González, Dra. Hortensia Alvarez, Dr. Ignacio Pérez Valero, Dr. Juan Emilio Losa, Dr. Miguel Cervero, Dr. Pablo Bachiller Luque, Departamento Médico de Gilead Sciences (Eduardo Junco e Isabel López), Equipo MSD-España (Alazne Arzuaga, Manuel Cotarelo, Inmaculada Clotet, Fernando Chacón, Pedro Ferrer, Franziska Loehmann, Erika Lorenzo, Oscar Rincón, Marta Roibás, Claudia Salgado, Nuria Sánchez y Enrique Vacas), Departamento Médico de ViiV Healthcare (Felipe Rodríguez alcántara, Beatriz Hernández Novoa y Jose Emilio Martín Herrero) y Departamento Médico Unidad de Enfermedades Infecciosas de Janssen España (Clara Gutierrez y Raquel Utande) para mejorar el texto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Justificación, objetivos y alcance	11
1.2 Metodología	12
2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TAR	14
2.1 Evaluación clínica	14
2.2 Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios	14
2.2.1 Linfocitos CD4+	15
2.2.2 Linfocitos CD8+ y cociente CD4/CD8	16
2.2.3 Carga viral plasmática	16
2.2.4 Resistencia genotípica del VIH frente a los fármacos antirretrovirales	17
2.2.5 Determinación del alelo HLA-B*5701	18
2.2.6 Determinación del tropismo del VIH	18
3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL	20
3.1 Cuando iniciar el TAR	20
3.2 Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse	23
3.2.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. (ITIAN)	24
3.2.2 Inhibidores de la integrasa (INI)	26
3.2.3 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)	30
3.2.4 Inhibidores de la proteasa potenciados (IPp)	33
4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA	41
Motivos para cambiar un TAR eficaz	41
Definición de carga viral suprimida	41
Objetivo del cambio del TAR eficaz	41
Circunstancias que obligan a cambiar el TAR eficaz	41
4.1 Cambio de fármacos antirretrovirales. Consideraciones	42
4.2 Cambio a regímenes que siguen incluyendo 3 FAR	44
4.2.1 Cambio de ITIAN	44
4.2.2 Cambio a regímenes basados en ITINN	45
4.2.3 Cambio a regímenes basados en IP/p	47
4.2.4 Cambio a regímenes basados en INI	48
4.2.5 Cambio de TAR diario a 4 días a la semana	51
4.3 Cambio a regímenes que incluyen menos de 3 FAR	52
4.3.1 Terapia dual con IP/p + 3TC	52

4.3.2	Terapia dual con DTG + RPV	52
4.3.3	Terapia dual con DTG + 3TC	53
4.3.4	Terapia dual con DTG + DRV/c	53
4.3.5	Monoterapia con IP/p o DTG	54
4.4	Seguimiento posterior a un cambio de TAR en pacientes con replicación viral suprimida	54
5.	FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	59
5.1	Definiciones	59
5.2	Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico	59
5.3	Objetivo del TAR tras el fracaso virológico	60
5.4	Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate	60
5.5	Escenarios clínicos de fracaso virológico	61
5.5.1	Fracaso virológico con viremias bajas	61
5.5.2	Primer fracaso virológico	63
5.5.3	Fracaso virológico avanzado	64
5.5.4	Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas	66
6.	FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	70
6.1	Adherencia	70
6.2	Tolerabilidad y efectos adversos del TAR	73
6.2.1	Factores asociados a la tolerabilidad del TAR	73
6.2.2	Clasificación cronológica de los efectos adversos	73
6.2.3	Efectos adversos inmediatos	73
6.2.4	Efectos adversos tardíos	74
6.3	Interacciones farmacológicas	77
7.	SITUACIONES ESPECIALES	81
7.1	Infección aguda por VIH	81
7.2	Infección por VIH-2	84
7.3	Embarazo	86
7.4	Comorbilidades	88
7.4.1	TAR de inicio en pacientes con infecciones oportunistas no-TB	88
7.4.2	TAR y tuberculosis	91
7.4.3	Usos de FAR en pacientes con insuficiencia renal	94
7.4.4	Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)	96
7.4.5	Neoplasias	101
8.	COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES	103
9.	TABLAS	105
10.	DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA (CONFLICTOS DE INTERÉS)	141

ABREVIATURAS UTILIZADAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
BID	Fármaco o pauta terapéutica administrados dos veces al día
BIC	Bictegravir
COBI	Cobicistat
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DOR	Doravirina
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/tido.
ITINN	Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones de resistencia
MVC	Maraviroc
NPJ	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
NVP	Nevirapina
PrEP	Profilaxis preexposición
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
TDx	Tenofovir disoproxil
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	Virus de la hepatitis (A, B, C)
(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 20 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 su control y monitorización, la adherencia, la utilidad clínica de la resistencia a los FAR, su uso en pacientes con tumores no defintorios de SIDA, coinfectados por los virus de las hepatitis B o C, con insuficiencia renal, con tratamiento antituberculoso simultáneo, los aspectos relativos a la mujer (reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical), la profilaxis post-exposición, etc., no se detallan en este documento 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 conflicto de intereses. 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 es ensamblar todas las secciones del documento y encargarse de la redacción y edición final del mismo. El redactor de cada grupo revisa 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 noviembre de 2019.

El texto de cada sección elaborado por el redactor se somete a la consideración de sus consultores, se incorporan las aportaciones aceptadas por consenso y se generan preguntas con aspectos no suficientemente consensuados. Estas preguntas se someten a votación on line de todo el panel. El resultado de las votaciones se remite a los redactores de cada sección y lo incorporan a la redacción previa. 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. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2018;320:379-96.
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 (Last updated 10 July, 2019). Accesible: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0> (Consultado el 30.11.2019).
3. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. (Version 9.1, Octubre 2018). http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf (consultada el: 30.11.2019).
4. von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, et al. Indicadores de calidad asistencial de GeSIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28(Suppl 5):6-88.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO PARA GUIAR EL TAR

2.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

Se realizará una historia clínica completa incluyendo en la anamnesis alergias medicamentosas, hábitos sexuales y consumo de tóxicos (incluidas las drogas asociadas a 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 terapias complementarias y uso previo de fármacos antirretrovirales (incluyendo profilaxis pre-exposición, PrEP); 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 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 una anamnesis detallada y un examen físico completo que se repetirán siempre que el paciente lo requiera y, como mínimo anualmente (**A-III**).
- Se debe realizar un estudio de contactos en todos los nuevos diagnósticos de forma voluntaria por parte del caso índice, garantizando la confidencialidad (**A-III**).

2.2. EVALUACIÓN DE LABORATORIO Y OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En la visita inicial, se confirmará la infección por el VIH-1 mediante dos pruebas diferentes (EIA, WB o CVP), si no se había confirmado previamente o si la CVP está por debajo del límite de detección. Se efectuarán determinaciones analíticas generales y, además, otras determinaciones específicas relativas al VIH.

Recomendaciones

- En la visita inicial, se recomienda realizar una serología del VIH-1/2 en todos los casos en los que no se haya confirmado la infección por el VIH y/o 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)**.

Se aconseja la lectura del Documento de consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH¹.

2.2.1. LINFOCITOS CD4+

La cifra de linfocitos CD4+ en sangre es el indicador fundamental del estado inmunológico. Sirve para clasificar la infección por el VIH en estadios pronósticos, evaluar el riesgo de comorbilidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y su eventual discontinuación^{1,2}. Normalmente se utiliza la cifra absoluta, pero también puede usarse su porcentaje, que es más estable, particularmente en pacientes con leucopenia (sólo se deben considerar como significativas las variaciones superiores al 30% de las cifras absolutas y del 3% en los valores porcentuales). 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.

En aquellos pacientes con supresión virológica y que alcanzan una buena reconstitución inmunológica (300-500 linfocitos CD4+/uL durante al menos dos años), la cifra de linfocitos CD4+ proporciona poca información, por lo que se recomienda su monitorización de forma anual. En pacientes con más de 500 CD4+/uL y cociente CD4/CD8 por encima de 0,5 durante al menos dos años se podría considerar opcional el recuento de los mismos^{1,4}.

Recomendaciones

- Se debe determinar la cifra absoluta y el porcentaje de linfocitos CD4+ antes de iniciar el TAR y, una vez iniciado, como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmunológica al mismo **(A-I)**.

2.2.2. LINFOCITOS CD8+ Y COCIENTE CD4/CD8

Las elevaciones persistentes de las cifras de linfocitos CD8+ (>1500/uL) o los valores bajos del cociente CD4/CD8 traducen inmunosenescencia⁵ y se han asociado a morbilidad por complicaciones definitorias de SIDA y no definitorias de sida^{6,7} independientemente de la cifra de linfocitos CD4+. Por tanto, su monitorización puede ser de utilidad para identificar a los sujetos que se beneficiarían de un seguimiento más estrecho.

Recomendación

- Se recomienda determinar la cifra de linfocitos CD8+ o el cociente CD4/CD8 cuando se determine la cifra de linfocitos CD4+ en sangre **(B-II)**.

2.2.3. CARGA VIRAL PLASMÁTICA DEL VIH-1

La CVP se debe determinar en la valoración inicial del paciente y antes de iniciarse el TAR y es el parámetro fundamental para monitorizar su respuesta. El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente la supresión viral por debajo de 50 copias/mL, lo que evita la transmisión del VIH (indetectable = intransmisible), se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia¹.

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 misma⁸. 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 meses³. 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, cuando se cambie de TAR y periódicamente durante el tratamiento con una técnica con un límite de detección de CVP de al menos 50 copias/mL para confirmar y monitorizar la supresión virológica **(A-II)**.

2.2.4. RESISTENCIA GENOTÍPICA DEL VIH-1 FRENTE A FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

La prevalencia estimada en España de resistencias primarias en los genes de la transcriptasa inversa y la proteasa es del 7,9%^{9,10}. No obstante, la prevalencia de mutaciones de resistencia (MR) que afectan a los ITIAN e IP recomendados para el TAR de inicio es excepcional, siendo mayor para los ITINN⁹ (con la excepción de DOR). La transmisión de resistencias en el gen de la integrasa en la actualidad es inferior al 0,5%⁹ por lo que el panel de expertos de GeSIDA sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales solo considera justificada la determinación basal de resistencia en los genes de la transcriptasa inversa y la proteasa y no en el de la integrasa, salvo evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con INI¹⁰. Por tanto, no es necesario esperar al estudio de resistencias para iniciar TAR en los pacientes *naive*, salvo si se comienza con ITINN. En los pacientes *naive* en los que se decida iniciar biterapia con DTG+3TC, es necesario disponer del estudio de resistencias precozmente para descartar la presencia de la MR M184V y para evitar la monoterapia con DTG en el caso de que estuviese presente. Esta situación podría ser clínicamente relevante en pacientes infectados por VIH que estuvieran realizando PrEP con TDF/3TC. En España no disponemos de datos específicos de pacientes con historia de uso de PrEP en el período peri-infección VIH, pero algunas experiencias han reportado prevalencias de alrededor del 30%¹¹

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 el gen de la integrasa si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en la transcriptasa inversa y en la proteasa en todos los pacientes antes de iniciar TAR, ampliando a la integrasa si hay evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con INI **(A-II)**.
- Se recomienda esperar a conocer el resultado del estudio genotípico de resistencias si se va a iniciar el TAR con una pauta basada en ITINN para los que existe mayor prevalencia de resistencias transmitidas (EFV, NVP y RPV) **(A-II)** y cuando se vaya a iniciar con DTG+3TC o con TDF/3TC/DOR en una paciente con historia de uso de PrEP **(A-III)**. En los demás casos, revisar la prueba en cuanto esté disponible especialmente si se ha utilizado una pauta de baja barrera genética **(A-III)**.
- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en todos los pacientes con FV, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI **(A-I)**.

2.2.5. DETERMINACIÓN DEL ALELO HLA-B*5701

Los portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un riesgo aproximado de presentar una reacción de hipersensibilidad (RHS) a ABC del 50%¹².

Recomendaciones

- Se recomienda 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)**.

2.2.6. 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 del 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)¹³.

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. Grupo de Estudio de enfermedades Infecciosas. Documento consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH. (Actualización abril 2018). http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/GeSIDA_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf (Consultado el 30/11/2019)
2. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016 (2019 interim update) <https://www.bhiva.org/file/DqZbRxfzIYtLg/Monitoring-Guidelines.pdf> (Consultado el 30/11/2019)
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. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee S a., et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014; 10:e1004078.
6. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2:e98-106.
7. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2015; 211:1726-34.
8. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, et al. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:74-8.
9. Alvarez M, Fernández-Caballero JA, Pérez AB et al. Decline in clinically relevant resistance to first line ARV regimens in Spain. 25th CROI, March 4-7, 2018, Boston. Abstract #528.
10. Grupo de Estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales. Octubre 2018. http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2018/09/GeSIDA_documento_sobre_la_utilidad_clinica_de_las_resistencias_a_antirretrovirales.pdf (Consultado el 30/11/2019)
11. Misra K, Huang J, Daskalakis DC, Udeagu Ch. impact of PrEP on drug resistance and acute HIV infection, New York city, 2015-2017. 26th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections 2019. Seattle, Washington. 4-7th March. Abstract#107
12. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 42:387-96.
13. Poveda E, Alcamí 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 objetivos del TAR son conseguir la máxima y más duradera supresión de la CVP, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH. Aunque el TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible, es importante valorar de forma individualizada el momento más adecuado 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 situación clínica del paciente (p.ej la sospecha de una infección oportunista concomitante), así como su disposición y motivación son factores críticos a la hora de decidir el momento para iniciar el TAR.

3.1. CUÁNDO 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 T 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 aleatorizados^{7,8}.

En el ensayo clínico internacional START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*)⁷, en el que participaron centros de 35 países, se incluyeron 4.685 personas infectadas por el VIH-1 que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ confirmada superior a 500/ μ L, y 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 recuento de linfocitos CD4+ fuera inferior a 350/ μ L. La mediana de CD4+ basal fue de 651 células/ μ L y la mediana de CVP de 12.759 copias/mL. 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 del estudio. En la mayoría de estos pacientes (69%) no había ocurrido ningún evento clínico y el inicio se justificó por el criterio del investigador o deseo del paciente.

La variable de evaluación principal fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de SIDA, una complicación grave no asociada a SIDA o muerte por cualquier motivo. Este criterio ocurrió en el 1,8% de los pacientes que iniciaron 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 recomendase ofrecer TAR a todos los pacientes que aún no lo recibían. Las mayores diferencias se produjeron en el riesgo de aparición de complicaciones graves relacionadas con SIDA (un 72% menor en los que iniciaron tratamiento inmediato [IC95%:

50% a 85%]), principalmente tuberculosis (TB) y tumores, aunque también se observó una reducción de riesgo de eventos graves no relacionados con 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 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 recuento de linfocitos CD4+ y del valor de la CVP.

Un subanálisis de este estudio, en el que se dividieron los pacientes en tres grupos en función del tiempo estimado desde la infección (<6 meses, 6-24 meses y >24 meses), ha mostrado que las diferencias en la recuperación de la cifra de linfocitos CD4+ a lo largo del seguimiento entre las ramas de TAR inmediato y diferido fueron significativamente superiores en el grupo de personas con infección reciente (<6 meses) en comparación con los grupos de mayor tiempo de infección. De igual manera, la tasa de descenso de CD4+ por debajo de 350 células/ μ L o progresión a SIDA en la rama de TAR diferido fue mayor en el grupo de infección reciente⁸.

El estudio TEMPRANO⁹ se llevó a cabo en Costa de Marfil. Se incluyeron 2.056 pacientes sin TAR previo y una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 800/ μ L que se asignaron aleatoriamente a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta presentar criterios de tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de la OMS vigentes en cada momento. Simultáneamente, y con un diseño cruzado, se estudió el impacto de prescribir o no isoniazida. La variable de evaluación principal fue el desarrollo de SIDA, de cáncer no asociado a 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 principales 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 riesgo de presentar alguno de los eventos primarios en los 30 meses siguientes del 44% (IC95%: 6 a 67%), a pesar de que durante el estudio un 41% de los pacientes asignados a diferir el TAR lo iniciaron igualmente, y la mediana de linfocitos CD4+ no fue en ningún momento del seguimiento inferior a 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 apoyan la recomendación de iniciar el TAR lo antes posible incluso en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500/ μ L o infección reciente.

Por otra parte, se ha demostrado que el inicio del TAR se asocia con un menor riesgo de transmisión del VIH y reducción de nuevas infecciones⁶.

Varios ensayos clínicos realizados en países de recursos económicos limitados han mostrado que el inicio rápido del TAR (el mismo día del diagnóstico o en la primera semana) favorece la retención de los pacientes en la asistencia e incrementa la proporción de pacientes con supresión virológica¹⁰. Es difícil establecer si el impacto de dicha medida es el mismo en países con mayores recursos y grandes diferencias en la estructura socio-sanitaria. Sin embargo, algunas experiencias observacionales en Londres¹¹, San Diego¹² y San Francisco¹³, parecen confirmar la factibilidad del inicio rápido del tratamiento, consiguiendo un control virológico más rápido, lo que podría tener implicaciones de salud pública al disminuir la transmisibilidad.

Hasta el momento sólo un ensayo clínico ha evaluado de forma específica la eficacia de una pauta de TAR como tratamiento de inicio rápido. En el estudio DIAMOND, un ensayo clínico no comparativo realizado en Estados Unidos, se evaluó en 109 pacientes la eficacia de DRV/c/FTC/TAF iniciado en los primeros 14 días tras el diagnóstico, antes de disponer de las determinaciones basales de laboratorio. Este tratamiento mostró una eficacia elevada con CVP <50 copias/mL en el 84% de los pacientes a las 48 semanas en el análisis *snapshot* y 96% en el análisis de datos observados (n=96), sin discontinuaciones por fracaso¹⁵.

La implementación de la estrategia de inicio rápido requiere disponibilidad de recursos y coordinación de procedimientos entre los centros donde habitualmente se realiza el diagnóstico (atención primaria, urgencias, centros de ITS o recursos comunitarios) y las unidades de seguimiento de pacientes con infección por VIH, que a menudo no están disponibles. En cualquier caso, se deben evitar demoras innecesarias y favorecer el inicio del TAR lo antes posible tras el diagnóstico.

En caso de plantearse el inicio del TAR de forma inmediata tras la confirmación del diagnóstico (inicio el mismo día) y, por tanto, sin disponer de toda la información de pruebas complementarias, la selección adecuada de la pauta de TAR es esencial para minimizar el riesgo de fracaso. Idealmente debe cumplir: facilidad de toma; buena tolerabilidad; no requerir estudio previo de HLA-B*5701; mínimo riesgo de interacciones farmacológicas; alta probabilidad de mantener actividad antiviral en presencia de CVP elevadas, cifras bajas de linfocitos T CD4+ o de virus con mutaciones de resistencia basales; y capacidad de suprimir VHB en caso de coinfección por este virus

Si por algún motivo se valorara posponer el inicio del TAR, 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 años¹⁵, 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), así como en mujeres embarazadas, en la coinfección por VHB o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH (indetectable = intransmisible).

Como excepción se consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información suficiente 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, limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes y disminuir la transmisión del virus **(A-I)**.
- Se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible tras el diagnóstico **(A-II)**
- El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente **(A-III)**. Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del tratamiento, aunque no es imprescindible esperar hasta disponer de los resultados si se utiliza una pauta cuya recomendación no esté condicionada a sus valores **(A-III)**. 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 dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP/p (**Tabla 3**). La única pauta doble recomendada en el momento actual como TAR de inicio consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un INI (DTG). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas de tratamiento.

En el caso de mujeres embarazadas o de pacientes con tuberculosis estas recomendaciones no son válidas y se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes de este Documento y en las guías específicas.

Recomendación

- El TAR de inicio consiste en una combinación de dos o tres fármacos antirretrovirales, en alguna de las combinaciones que se detallan en la (**Tabla 3**) **(A-I)**.

3.2.1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

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 en esta guía incluye también a TFV. 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) dado que se concentra selectivamente como fármaco activo (TFV-difosfato) en las células diana y, por tanto, las concentraciones plasmáticas son un 90% menores. TAF ha demostrado una eficacia superior a TDF tras 3 años de seguimiento, ambos en combinación con EVG/c/FTC¹⁶. Así mismo, en ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado menor toxicidad renal y menor reducción de la densidad mineral ósea que TDF^{16,17}. Además, TAF puede utilizarse con filtrados glomerulares superiores a 30 ml/min, mientras que TDx no está indicado por debajo de 50 ml/min. Un metaanálisis de ensayos clínicos que ha comparado TDF frente a TAF¹⁸ muestra que las diferencias en la toxicidad renal u ósea se incrementan cuando se utilizan en pautas que incluyen potenciadores (RTV o COBI).

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/HDL¹⁶.

TAF, en cambio, se ha asociado con un mayor incremento de peso en comparación con TDF. En el ensayo clínico aleatorizado ADVANCE, realizado en Sudáfrica, que comparó TAF/FTC+DTG con TDF/FTC+DTG y TDF/FTC/EFV, el tratamiento con TAF se asoció con un mayor aumento de peso que el tratamiento con TDF¹⁷. En una revisión de ensayos clínicos aleatorizados con pautas de TAR de inicio se ha observado un mayor incremento de peso en aquellos pacientes que reciben TAF en comparación con TDF y también otros ITIAN (ABC, AZT)¹⁹. Actualmente se desconoce el mecanismo por el que TAF puede contribuir a una mayor ganancia de peso, así como las repercusiones clínicas que esto pueda tener. Se han identificado, además, otros factores que también se asocian con aumento de peso tras el inicio del TAR como son: el tratamiento con INI (especialmente DTG y BIC), el sexo femenino, la raza negra (con mayor impacto en mujeres de raza negra), el recuento de CD4 inferior a 200 células/ μ L o la CVP superior a 100.000 copias/mL^{17,19}.

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 en regímenes que no incluyan un potenciador, siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de alteración de la densidad mineral ósea, y no existan otros factores que aumenten el 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, ddl 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 (BIC/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC)²⁰, lo que dificulta la comparación directa. En este estudio la eficacia de la combinación con TAF fue no inferior a la de ABC, aunque en el grupo que recibió la pauta con ABC la frecuencia de pacientes que refirieron náuseas fue mayor (10% vs 22%).

Varios estudios han comparado TDF frente a ABC. En el ensayo clínico ACTG 5202²¹ 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^{22,23}.

El estudio ASSERT²⁴ 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 SINGLE25, RAL en el estudio SPRING-2²⁶ o DRV/r en el estudio FLAMINGO²⁷) 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^{26,27}, o las distintas combinaciones de ITIAN iban asociadas a un tercer fármaco también distinto²⁵.

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 ABC²⁸.

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)**.
- TDF puede utilizarse como alternativa a TAF en regímenes que no incluyan un potenciador (RTV o COBI), siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis y no existan otros factores que aumenten el riesgo de desarrollarlas **(C-I)**.
- La combinación ABC/3TC, con un ITINN o un IP/p debe evitarse en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL) **(A-I)**.

3.2.2. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Existen cuatro INI con aprobación para su uso como TAR de inicio: RAL, EVG, DTG y BIC.

Las combinaciones recomendadas de forma preferente por este Panel, incluyen 3 INI (BIC, DTG y RAL). Estos pueden utilizarse en la mayoría de pacientes con una elevada eficacia y un riesgo bajo de toxicidad e interacciones en comparación con otras pautas. Además, se ha observado una mayor rapidez en la supresión virológica con las pautas que incluyen un INI en comparación con otras familias de FAR.

RAL fue el primer INI comercializado y con el que se tiene la mayor experiencia. Se puede utilizar en dosis de 400 mg administrado dos veces al día (400 mg BID), o en dosis de 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos de 600 mg QD)²⁹.

Combinado con FTC/TDF, RAL 400 BID ha demostrado superioridad frente a DRV/r y a ATV/r³⁰ y no inferioridad frente EFV, alcanzando una eficacia superior a este al cuarto y quinto año de seguimiento³¹. Administrado en dosis de 1.200 mg una vez al día, RAL ha demostrado una eficacia no inferior y tolerancia similar a la de la dosis de 400 mg BID, ambas administradas junto a FTC/TDF²⁹. 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 frente a TDF, junto con otros FAR, en pacientes sin tratamiento previo^{16,32} son suficientes para recomendar esta combinación de forma preferente. No existe suficiente evidencia para recomendar como preferente la utilización de RAL+ABC/3TC en el TAR de inicio.

RAL como TAR de inicio se comparó con EFV, ambos asociados con FTC/TDF, en el ensayo clínico aleatorizado STARTMRK³¹, que mantuvo el diseño doble ciego durante los cinco años de seguimiento. Este estudio mostró una eficacia de RAL no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento, pero que resultó superior a partir del cuarto año.

Respecto a IP/p, RAL se comparó con DRV/r y ATV/r (los tres combinados FTC/TDF) en el estudio ACTG 5257³⁰, que incluyó 1809 pacientes sin TAR previo. Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en los porcentajes de fracaso virológico, pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis de CVP <50 copias/mL *snapshot*, RAL fue superior a DRV/r y ATV/r.

EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con el potenciador COBI +FTC/TDF o +FTC/TAF, en un solo comprimido para administrarse una vez al día.

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego GS-US-236-0102³³ EVG/c/FTC/TDF demostró no inferioridad con respecto a EFV/FTC/TDF a las 48 semanas, que se mantuvo después de 144 semanas de seguimiento. Es importante remarcar que en este estudio se excluyeron pacientes con un FGe inferior a 70 mL/min y también la baja proporción de pacientes en situación avanzada (12% con CD4+ <200 células/μL), lo que limita la generalización de los resultados a estos subgrupos.

EVG/c también se ha comparado con el IP/p ATV/r como TAR de inicio. El ensayo clínico aleatorizado y doble ciego GS-US-236-0103³⁴ demostró la no inferioridad de EVG/c/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF a las 48 y 144 semanas. La selección de mutaciones de resistencia fue poco frecuente pero mayor en el grupo de EVG/c/FTC/TDF. Como en el estudio anterior, también se excluyeron pacientes con FGe inferior a 70 mL/min.

EVG/c/FTC/TDF se ha comparado también con ATV/r en un ensayo clínico aleatorizado exclusivamente en mujeres (WAVES³⁵) que demostró una eficacia superior de EVG/c/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF.

La combinación EVG/c/FTC/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 óseo¹⁶. EVG/c/FTC/TAF se considera de elección respecto a EVG/c/FTC/TDF debido a su mayor eficacia, mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe a partir de 30 ml/min. Sin embargo, no se incluye entre las pautas preferentes debido a su mayor potencial de interacciones con respecto a los otros INI no potenciados, que pueden también administrarse en combinación con FTC/TAF.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día en pacientes sin TAR previo y no necesita potenciación. Se ha comparado en ensayos clínicos fase III con FAR de las tres familias que en algún momento han sido recomendados en el TAR de inicio.

El ensayo clínico aleatorizado y doble ciego SINGLE^{25,36} demostró la superioridad de DTG/3TC/ABC frente a EFV/FTC/TDF a las 48 semanas que se mantuvo en la semana 144. La proporción de fracasos virológicos fue similar en ambos brazos de tratamiento, pero la proporción de interrupciones por efectos adversos fue mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF. La proporción de pacientes en fase avanzada (cifra de CD4 <200/ μ L) fue baja (14%).

El ensayo clínico aleatorizado ADVANCE realizado en Sudáfrica comparó la eficacia de DTG+FTC/TAF, DTG+FTC/TDF y EFV/FTC/TDF¹⁷. El 60% de los pacientes incluidos eran mujeres, el 30% tenía una cifra de CD4 inicial <200/ μ L y no se disponía de estudio de resistencias basal. A las 48 semanas el porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL (análisis ITT *snapshot*) fue 84%, 85% y 79%, respectivamente, demostrándose la no inferioridad de las pautas con DTG respecto a EFV. Las diferencias en la eficacia entre DTG y EFV se debieron fundamentalmente a un mayor número de discontinuaciones en el grupo de EFV.

El ensayo clínico aleatorizado abierto NAMSAL ANRS 12313 comparó la eficacia de DTG y EFV 400 mg, ambos en combinación con FTC/TDF, en pacientes sin TAR previo³⁷. DTG demostró una eficacia no inferior a EFV 400 mg a las 48 semanas.

DTG ha demostrado eficacia superior al IP/p DRV/r, ambos en combinación con 2 ITIAN, en un ensayo clínico aleatorizado abierto (FLAMINGO)^{27,38}. Aunque no se observaron diferencias en cuanto a fracasos virológicos, el porcentaje de efectos adversos y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco fue mayor en los tratados con DRV/r.

El ensayo clínico aleatorizado abierto ARIA³⁹ en el que se incluyeron solamente mujeres mostró una eficacia superior de DTG/3TC/ABC frente a ATV/r+FTC/TDF.

DTG también ha demostrado no inferioridad frente a al INI RAL en un estudio aleatorizado doble ciego (SPRING-2)²⁶.

Dos ensayos clínicos aleatorizados con el mismo diseño (GEMINI-1 y GEMINI-2)⁴⁰, han comparado la biterapia DTG+3TC con el TAR triple DTG+TDF/FTC en un total de 1433 pacientes sin tratamiento previo y con CVP inferior a 500.000 copias/mL. DTG+3TC demostró la no inferioridad frente al tratamiento triple, manteniendo una alta eficacia a las 48 semanas (CVP <50 copias/mL 91%, análisis *snapshot*). La no inferioridad de DTG+3TC se mantuvo en el análisis a las 96 semanas⁴¹. En el análisis planificado de subgrupos, no se observaron diferencias en función de la CVP basal mayor o menor de 100.000 copias/mL. En cambio, los pacientes que iniciaron DTG+3TC con una cifra basal de CD4+ inferior a 200/ μ L mostraron una menor eficacia en el análisis por *snapshot*, aunque la causa de esta menor eficacia no se debió a un mayor porcentaje de fracaso virológico, sino a discontinuaciones no relacionadas directamente con el tratamiento. Además, el número de pacientes en este subgrupo, como sucede en la mayoría de ensayos clínicos, fue pequeño (n=65, 9%) y no permite extraer conclusiones definitivas.

En un meta-análisis en red de 14 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego con pautas de TAR de inicio ha mostrado que la eficacia y seguridad de DTG+3TC a las 48 semanas de tratamiento es comparable a las combinaciones de TAR triples analizadas incluso en aquellos pacientes con CVP basal > 100.000 copias/mL⁴².

Con la información disponible actualmente, el Panel considera que se necesita disponer de mayor información sobre la eficacia de DTG+3TC en pacientes con una cifra de CD4 <200/ μ L antes de que pueda recomendarse en este escenario clínico.

Es importante destacar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a RAL y EVG, siendo excepcional la selección de mutaciones de resistencia tras un FV a una pauta de TAR de inicio con DTG, tanto en asociación con 2 ITIAN como con la biterapia DTG+3TC.

En estudios observacionales en la vida real se ha descrito un mayor número de discontinuaciones debido a eventos neuropsiquiátricos en pacientes que recibían DTG no observados previamente en ensayos clínicos^{43,44}. Estos resultados hay que interpretarlos con precaución ya que tienen las limitaciones de los estudios observacionales.

Por otro lado, en mayo de 2018 las autoridades sanitarias emitieron una alerta ante el hallazgo, en un análisis preliminar de un estudio observacional en Botswana, de una incidencia de malformaciones del tubo neural superior a la esperada en neonatos cuyas madres estaban recibiendo DTG en el momento de la concepción (0,67% frente al 0,12% en mujeres que recibían otros antirretrovirales, mayoritariamente EFV)⁴⁵. Los resultados finales del estudio con más de 119.000 nacimientos analizados (aproximadamente el 72% de los nacimientos del país) han mostrado un descenso en la prevalencia de malformaciones del tubo neural en niños nacidos de mujeres expuestas a DTG en la concepción al 0.3% (5/1683) aunque todavía ligeramente superior a los nacimientos de madres expuestas a otros FAR (0.1%, 15/14.792), a DTG durante el embarazo, pero no en la concepción (0.03%, 1/3.840) o VIH-negativas (0.08%, 70/89.372)⁴⁶.

BIC se encuentra disponible en coformulación con FTC y TAF en un único comprimido que se administra una vez al día (BIC/FTC/TAF).

BIC/FTC/TAF en pacientes sin TAR previo se ha estudiado en dos ensayos clínicos fase III aleatorizados y doble ciego, ambos en comparación con DTG. En el estudio GS-US-380-1489²⁰ BIC/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a DTG/3TC/ABC y en el estudio GS-US-380-1490⁴⁷, BIC/FTC/TAF se mostró no inferior a DTG+FTC/TAF. En ambos estudios, BIC/FTC/TAF ha mantenido la no inferioridad frente a las pautas con DTG a las 96 semanas^{48,49}. El porcentaje de discontinuaciones por efectos adversos fue bajo (2%) y similar a los grupos de tratamiento con DTG. No se observó selección de MR a los fármacos utilizados en ningún paciente.

En un meta-análisis en red⁵⁰, promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que comparó diversas pautas de TAR de inicio se evidenció una mayor eficacia a 48 semanas de los INI RAL, DTG y EVG que EFV, fármaco considerado por la OMS como referente en ese momento. Los resultados sugieren una jerarquía

entre los INI estudiados, situando a DTG como el más eficaz, seguido de RAL, y después EVG/c. No obstante, debe señalarse que en el meta-análisis no se incluyeron los ensayos clínicos con BIC y, en el caso de EVG/c, se tuvieron en cuenta los estudios con EVGc/FTC/TDF, pero no con EVG/c/FTC/TAF.

Se ha descrito un aumento de peso en pacientes que inician TAR con un INI mayor que con otras clases de FAR y más asociado a DTG y BIC, en comparación con otros INI^{17,19,37,51}. En los estudios ADVANCE¹⁷, que comparó DTG+FTC/TAF con DTG+FTC/TDF y EFV/FTC/TDF, y NAMSAL ANRS 12313³⁷, que comparó DTG+FTC/TDF y EFV 400 mg + FTC/TDF, el tratamiento con DTG se asoció con un aumento de peso superior al tratamiento con EFV. Sin embargo, en el ensayo clínico GS-US-380-1490, que comparó BIC/FTC/TAF con DTG+FTC/TAF se observó un aumento de peso similar en ambos grupos de tratamiento ⁴⁷. Se han identificado otros factores asociados al aumento de peso en pacientes que inician TAR, como son el uso de TAF, el sexo femenino, la raza negra, el recuento de CD4 inferior a 200 células/ μ L o la CVP superior a 100.000 copias/mL¹⁹. No se conoce bien todavía el mecanismo por el que los INI se asocian con aumento de peso, así como el impacto clínico que ello pueda tener.

Recomendaciones

- Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF **(A-I)**; DTG/ABC/3TC o DTG+FTC/TAF **(A-I)**, RAL (400 mg BID o 1200 mg QD) + FTC/TAF **(A-III)** o DTG+3TC **(A-I)**.
- La combinación EVG/c/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes de TAR de inicio **(C-I)**.

3.2.3 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN)

En España hay cuatro ITINN comercializados (NVP, EFV, ETR y RPV), y uno, doravirina (DOR), aprobado pero pendiente de comercialización. NVP, EFV y ETR, son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 y, por tanto, pueden interaccionar con otros fármacos metabolizados por esta vía.

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)⁵². También se ha comunicado un incremento de conductas suicidas en los pacientes en el ensayo clínico START que recibieron EFV, en comparación con sus controles no tratados⁵³. Esta asociación no se ha encontrado en dos estudios de cohortes^{54,55}. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas, lo que se debe advertir al paciente.

EFV a dosis de 400 mg una vez al día se comparó con la dosis de 600 mg, ambos en combinación con FTC/TDF, en pacientes sin TAR previo, en el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego ENCORE-1⁵⁶. EFV 400 mg demostró una eficacia no inferior a la dosis de 600 mg tanto a las 48 como a las 96 semanas de tratamiento. Además, el porcentaje de pacientes con efectos adversos relacionados con EFV fue significativamente menor en el grupo tratado con la dosis de 400 mg.

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. DOR, se administra una vez al día (un comprimido de 100 mg), existiendo también la presentación coformulada con 3TC/TDF en un solo comprimido.

Actualmente no se recomienda el uso de NVP en pautas de TAR de inicio debido a su mayor riesgo de toxicidad y a no haber demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV⁵⁷. ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado con IP/p como TAR de inicio, demostrando una eficacia superior a LPV/r⁵⁸, SQV/r⁵⁹ o APV/r⁶⁰. El único IP/p que hasta el momento ha mostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r. En el estudio ACTG 5202²³, la eficacia virológica resultó similar en los tratados con ATV/r que en los tratados con EFV independientemente de que se combinaran con ABC/3TC o FTC/TDF. Entre los pacientes que experimentaron FV, la emergencia de mutaciones de resistencia 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. Un subanálisis de este estudio mostró una menor eficacia de ATV/r respecto a EFV en mujeres⁶¹.

EFV ha sido comparado con INI en diversos ensayos clínicos aleatorizados de TAR de inicio que han puesto en evidencia una menor eficacia de EFV respecto a RAL (estudio STARTMRK³¹) y DTG (estudio SINGLE^{25,36}) y la no inferioridad respecto a EVG/c/FTC/TDF (estudio GS-US-236-0102³³). En comparación con EFV 400 mg DTG demostró una eficacia no inferior a las 48 semanas de tratamiento³⁷.

(ver detalles en el apartado de INI).

RPV se ha comparado con EFV en tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sin TAR previo⁶²⁻⁶⁵. Los estudios ECHO⁶² y THRIVE⁶³ incluyeron 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 fue también FTC/TDF). El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y sobre todo los relacionados con el SNC⁶⁴. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con CVP inicial mayor de 100.000 copias/mL, la frecuencia de fracaso virológico fue superior con RPV (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, además, con mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por la selección de las mutaciones M184I y M184V).

En el ensayo clínico (STaR)⁶⁵ se compararon de forma abierta las combinaciones en un comprimido único de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF como pautas de TAR de inicio en pacientes sin TAR previo. Se demostró la no inferioridad de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF tanto a las 48 como a las 96 semanas. En el análisis de subgrupos la eficacia de RPV/FTC/TDF fue superior a EFV/FTC/TDF en los pacientes con CVP basal igual o menor de 100.000 copias/mL, no inferior en los pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL e inferior en pacientes con CVP mayor de 500.000 copias/mL. La retirada del tratamiento por efectos adversos, así como la incidencia de efectos adversos neuro-psiquiátricos fue menor en los pacientes tratados con RPV en comparación con los tratados con EFV.

No existen ensayos clínicos que hayan comparado RPV con otros FAR en TAR de inicio.

La combinación RPV/FTC/TAF no ha sido evaluada de forma específica como TAR de inicio. Sin embargo, este Panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF con TDF en pacientes sin tratamiento previo^{16,32}, así como en los ensayos clínicos que han comparado la eficacia y seguridad del cambio a RPV/FTC/TAF en pacientes pretratados⁶⁶ son suficientes para recomendar esta combinación como alternativa a las pautas preferentes.

Doravirina (DOR) es un nuevo ITINN, autorizado en España para el uso como tratamiento de inicio (aunque no se ha iniciado su comercialización en el momento de redactar estas guías). DOR se ha estudiado como tratamiento de inicio en ensayos clínicos aleatorizados comparándose con EFV, ambos en coformulación con 3TC/TDF o con FTC/TDF, respectivamente (Estudio DRIVE-AHEAD)⁶⁷, y con DRV/r, en combinación con FTC/TDF o 3TC/ABC (Estudio DRIVE-FORWARD)⁶⁸. En ambos estudios, DOR ha mostrado una eficacia no inferior a sus comparadores en el análisis primario a las 48 semanas. El porcentaje de pacientes con efectos adversos sobre el SNC fue significativamente inferior en los tratados con DOR en comparación con EFV. En un análisis con 96 semanas de seguimiento ciego⁶⁹, DOR ha demostrado eficacia superior a DRV/r con mejor evolución del perfil lipídico.

Hasta el momento DOR no se ha comparado con INI en ensayos clínicos.

Aunque no existe evidencia directa del uso de DOR con FTC/TAF, este Panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF frente a TDF, junto con otros FAR, en pacientes sin tratamiento previo^{16,32} son suficientes para recomendar el uso de esta combinación como alternativa a las pautas preferentes.

Recomendaciones

- Actualmente no se considera preferente ninguna pauta basada en ITINN **(A-III)**.
- DOR+FTC/TAF o DOR/3TC/TDF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio **(C-I)**.
- En pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/mL la combinación RPV/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio **(C-I)**.
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL **(A-I)**

3.2.4. 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 existen seis IP/p disponibles para el uso en la práctica clínica: 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 está aprobado como potenciador de ATV o DRV, existiendo presentaciones coformuladas de DRV/c y ATV/c. La utilización de COBI como potenciador de los IP se evaluó en el estudio 114⁷⁰ 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. El uso de COBI se asocia con elevación de niveles de creatinina sérica, debido a cambios en la secreción tubular de creatinina y no comporta un efecto directo sobre el FGe³³.

Los IP se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de mutaciones de resistencia 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 eficacia, simplicidad o tolerabilidad.

DRV/r puede utilizarse en el TAR de inicio en dosis QD, bien en forma de un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV, coformulado con 150 mg de COBI (DRV/c) o en un comprimido único con FTC/TAF (DRV/c/FTC/TAF).

El estudio ARTEMIS⁷¹ 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. Un menor porcentaje de pacientes tratados con DRV/r presentó diarrea de grado 2-4 y se observaron menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que en 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.

ATV/r se comparó con EFV en el estudio ACTG 5202²³, demostrando una eficacia no inferior (ver apartado de ITINN)

En comparación con INI, DRV/r y ATV/r se compararon con RAL en el estudio ACTG 5257³⁰. Aunque no hubo diferencias en el porcentaje de fracasos virológicos, en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, así como en el análisis *snapshot* DRV/r fue superior a ATV/r y ambos IP/p inferiores a RAL.

DRV/r también se mostró inferior a DTG en el ensayo clínico (FLAMINGO)²⁷, debido fundamentalmente a una mayor tasa de efectos adversos y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco.

ATV/r se comparó con EVG/c en el estudio GS-US-236-0103³⁴ que mostró la no inferioridad de EVG/c/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF. Sin embargo ATV/r se ha mostrado inferior a dos pautas con INI (EVG/c/FTC/TDF y con DTG/ABC/3TC) en dos ensayos clínicos aleatorizados en los que únicamente se incluyeron mujeres^{35,38} (ver apartado de INI).

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego AMBER se comparó DRV/c administrado junto con FTC/TDF o coformulado con FTC/TAF en comprimido único, en pacientes sin tratamiento previo³². La combinación DRV/c/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a las 48 semanas, aunque el estudio incluyó muy pocos pacientes con infección en fase avanzada (sólo 6% con linfocitos CD4+ <200 células/ μ L). La tolerancia de ambas pautas fue buena, con pocas discontinuaciones por efectos adversos (4,4% y 2,2% respectivamente). La evolución de los marcadores de toxicidad renal, ósea y niveles de lípidos fue consistente con lo ya descrito cuando se utiliza TAF y/o COBI.

El mayor riesgo de interacciones farmacológicas y de alteraciones metabólicas respecto a otras combinaciones de TAR hace que las combinaciones con IP/p no se recomienden como pautas de inicio.

Los IP/p DRV/r y LPV/r se han evaluado en pautas de TAR de inicio con dos fármacos (biterapia). DRV/r + RAL demostró la no inferioridad con respecto a la triple terapia con DRV/r+FTC/TDF⁷² en un estudio independiente con 805 pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ basal inferior a 200 células/ μ L DRV/r+RAL presentó menor eficacia que el TAR triple. También se apreció una tendencia a la menor eficacia de DRV/r+RAL en pacientes con carga viral basal superior 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.

Dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la terapia doble con un IP/p más 3TC como TAR de inicio. El estudio GARDEL comparó LPV/r+3TC frente a LPV/r + 2ITIAN⁷³ y el estudio ANDES comparó DRV/r+3TC con DRV/r+FTC/TDF⁷⁴. Aunque ambas pautas dobles han confirmado la no inferioridad respecto a la terapia triple basada en el mismo IP/r, no se consideran entre las pautas recomendadas ya que la experiencia con DRV/r+3TC en este escenario es limitada (n=75) y LPV/r no aporta ventajas en cuanto a simplicidad ni tolerabilidad respecto a otras opciones.

Recomendaciones

- Actualmente no se considera preferente para TAR de inicio ninguna pauta basada en IP/p (**A-III**).
- 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**).

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. Sharma S, Schlusser KE, de la Torre P, et al, for the INSIGHT START Study Group. The benefit of immediate compared with deferred antiretroviral therapy on CD4R cell count recovery in early HIV infection. *AIDS* 2019, 33:1335-44.
9. 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.
10. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018;32:17-23.
11. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1- infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther* 2016.
12. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, et al. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. *Sci Rep* 2016; 6: 32947.
13. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:44-51.
14. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide rapid initiation for HIV-1 infection. Primary analysis of the DIAMOND study. Presented at: American Conference for the Treatment of HIV; April 11-13, 2019. Miami.
15. Molina JM, Grund B, Gordin F, et al. Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e172-e180
16. 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.

17. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381:803-15
18. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad*. 2018;4:72-79.
19. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 14. pii: ciz999. doi: 10.1093/cid/ciz999. [Epub ahead of print]
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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-*naïve*, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57.
25. 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.
26. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-*naïve* adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
27. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-*naïve* adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
28. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3169-80.
29. 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.
30. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-*naïve* volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.
31. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-*naïve* HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77-85.
32. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-*naïve* HIV-1 patients. *AIDS* 2018; 32:1431-1442.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 41. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-*naïve* patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:515-9.
37. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381:816-26.
38. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-*naïve* adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2:e127-36.
39. 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; 4:e536-e546.
40. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-*naïve* adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143–55
41. 41. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-*naïve* adults with HIV-1 infection--96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract WEAB0404LB.
42. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment *naïve* HIV patients. *AIDS*. 2019; 33:1739-49
43. 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.
44. 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.
45. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*. 2018;379:979-81.
46. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:827-40.
47. 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;390:20

48. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6:e364-e372.
49. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6:e355-e363.
50. 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.
51. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. Greater Weight Gain in Treatment Naïve Persons Starting Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019 May 17. Pii: ciz407. Doi: 10.1093/cid/ciz407. [Epub ahead of print].
52. 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.
53. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, et al. Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 2018;67:420-429.
54. 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.
55. 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.
56. ENCORE1 Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:793-802
57. van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS medicine* 2004;1:e19.
58. 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.
59. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *MedGenMed : Medscape general medicine* 2006;8:36.
60. 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.
61. 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.
62. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
63. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.

64. 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.
65. 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-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28:989-97.
66. Hagins D, Orkin C, Daar ES, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV,FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med.* 2018;19:724-733.
67. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fuma-rate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68:535-544.
68. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV.* 2018;5:e211-e220
69. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir: 96-week results of the randomised, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD, non-inferiority trial. In: International AIDS Conference (AIDS2018), Amsterdam, The Netherlands, 23-27 July 2018.
70. 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.
71. 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-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14:49-59.
72. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942-51.
73. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infectious Diseases* 2014;14:572-80
74. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, Belloso W, Cecchini DM, Lopardo G, et al. DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES study. 25th CROI, March 4-7, 2018, Boston. Abstract #489.

4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN 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: intolerabilidad, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos, de dosis diarias o del número de medicamentos, 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 irreparable 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 *naive* 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.

Recomendación:

- En todas las revisiones se debe preguntar con detalle sobre el esfuerzo que necesita hacer el paciente para adherirse al TAR pautado (**A-III**).

4.1. CAMBIO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES. CONSIDERACIONES

Consideraciones sobre el nuevo régimen

Cuando se cambia un régimen antirretroviral en un paciente con viremia suprimida, el nuevo régimen debe incluir combinaciones que hayan demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos realizados en este escenario clínico. Deben incluirse pautas recomendadas en pacientes *naive* (véase capítulo 3) o pautas específicamente diseñadas para cambio de TAR en pacientes con supresión virológica.

Recomendaciones

- En pacientes con CVP suprimida el nuevo régimen debe priorizar combinaciones recomendadas como preferentes en pacientes *naive*. En casos seleccionados los regímenes alternativos (**Tabla 3**) pueden ser apropiados (**A-III**).
- Otras pautas evaluadas en ensayos clínicos diseñados para pacientes con supresión virológica (ej. IP/p más 3TC o DTG más RPV) también pueden ser adecuadas (**A-I**).

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/p o un INI de alta barrera genética (DTG y BIC). 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 doble o triple basada en un IP/r o un INI de alta barrera genética a otra basada en un ITINN o INI de baja barrera genética solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de todos los fármacos del nuevo régimen **(A-I)**.
- Si se piensa suspender TFV (TDF ó TAF) deberá revisarse previamente la serología del VHB **(A-III)**.

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 o DTG en pacientes con efectos adversos del SNC.
- Cambio reactivo de IP/p con RTV o COBI si existe diarrea u otras alteraciones gastrointestinales 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 a partir del cual el cambio sea obligado, pero cuando se considera que la disminución del FGe es significativa y siempre que se desarrolle insuficiencia renal o existan parámetros de tubulopatía el cambio de TDF es obligatorio, aunque coexistan otras causas. 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. El cambio de TDF es obligado. Es preciso además descartar otras múltiples causas secundarias, por ejemplo, hipovitaminosis D.
- Cambio proactivo de ARV que hayan demostrado mayor frecuencia de teratogenicidad, administrados durante la periconcepción (ej. DTG) o sin datos de seguridad en el embarazo (ej. BIC, TAF, COBI) en mujeres que deciden quedarse embarazadas mientras están recibiendo el fármaco.

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, la (Tabla 5) gradúa 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.

4.2. CAMBIOS A REGÍMENES QUE SIGUEN INCLUYENDO TRES FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (TABLA 5)

4.2.1. CAMBIO DE ITIAN

Cambio de ABC/3TC a TDF/FTC o TAF/FTC

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado² han demostrado que el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC es seguro virológicamente y produce una mejoría del perfil lipídico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan concentraciones plasmáticas de lípidos elevadas. El cambio a TDF/FTC se asocia a una disminución del FGe, especialmente si el tercer fármaco es un IP/r.

Un ensayo clínico aleatorizado³ ha 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.

La relación de ABC con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares es muy controvertida.

Recomendación

- El cambio de ABC/3TC a TDF/FTC o a TAF/FTC puede realizarse por decisión clínica, pero el cambio no se puede recomendar con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular **(C-I)**.

Cambio de TDF a ABC

Fundamento. TDF se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea. 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 fémur⁴.

Recomendación

- En pacientes con osteopenia u osteoporosis asociada al uso de TDF, este fármaco debe suspenderse. El cambio por ABC es adecuado **(A-II)**.

Cambio de TDF a TAF

Fundamento. Dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego muestran que el cambio de TDF por TAF es seguro virológicamente, demostrándose no inferioridad en cuanto a eficacia frente a continuar con el tratamiento previo, y se asocia 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 y a un ligero empeoramiento del perfil lipídico^{5,6}. En el primero se incluyen pacientes tratados con TDF/FTC y un tercer fármaco (IP/r en el 47% de los pacientes, ITINN o INI) y se cambia TDF/FTC por TAF/FTC⁵. En el segundo se incluyen pacientes en tratamiento con RPV/FTC/TDF y se cambia por RPV/FTC/TAF⁶. El cambio a TAF/FTC es eficaz para mantener la supresión del VHB en pacientes coinfectados⁷.

Recomendación

- En pacientes tratados con pautas basadas en TDF y con alteraciones significativas de la función renal o de la densidad mineral ósea u otros factores de riesgo para desarrollarlas, este fármaco debe suspenderse. El cambio a una pauta basada en TAF es una opción adecuada **(A-I)**.

4.2.2. CAMBIO A REGÍMENES BASADOS EN ITINN

Cambio de EFV a RPV o DOR

Fundamento. Dos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cambio desde EFV/FTC/TDF a RPV/FTC/TDF⁸ o a RPV/FTC/TAF⁹ es no inferior frente a continuar el tratamiento previo en cuanto a eficacia. Cuando sólo se cambió EFV por RPV mejoró el perfil lipídico y la toxicidad persistente del SNC. Además, el cambio de TDF por TAF se asoció a un incremento de la densidad mineral ósea en el fémur y la columna vertebral, así como a una mejoría en parámetros de función renal y tubular.

Un ensayo clínico aleatorizado¹⁰ ha demostrado que el cambio desde diferentes pautas a DOR/3TC/TDF es no inferior a continuar con el tratamiento previo. No se analiza separadamente el subgrupo de pacientes en tratamiento previo con EFV más 2 ITIAN (n=114); sin embargo, en pacientes *naive*, la incidencia de alteraciones del SNC resultó significativamente inferior con DOR que con EFV¹¹.

No hay datos para recomendar un cambio proactivo de EFV para evitar la toxicidad del SNC en pacientes sin síntomas del SNC.

Recomendación

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV, éste fármaco debe suspenderse. El cambio a RPV (**A-I**) o a DOR (**A-III**) son opciones adecuadas.

Cambio de IP/p a RPV o a DOR

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que el cambio desde dos ITIAN más un IP/p a RPV/FTC/TDF es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría en el perfil lipídico (CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG) y a una mejoría en los efectos adversos gastrointestinales causados por los IP/r¹².

No hay ningún ensayo clínico que analice directamente el cambio desde dos ITIAN más un IP/p a RPV/FTC/TAF, pero sí evidencia indirecta, dada la eficacia del cambio desde dos ITIAN más un IP a RPV/FTC/TDF¹² y de RPV/FTC/TDF a RPV/FTC/TAF⁶.

Un ensayo clínico aleatorizado¹⁰ ha demostrado que en pacientes con supresión virológica el cambio a DOR/3TC/TDF desde 2 ITIAN más un IP/p, un ITINN o un INI (muy pocos con INI previo) es no inferior a continuar con el tratamiento previo. En el subgrupo de pacientes con IP previo, el cambio se asoció a beneficios en el perfil lipídico.

Recomendación

- En pacientes con alteraciones gastrointestinales asociadas a IP/p estos fármacos deben suspenderse. El cambio de la pauta a RPV/FTC/TDF (**A-I**), a RPV/FTC/TAF (**A-III**) o a DOR/FTC/TDF (**A-I**) es adecuado.
- En pacientes con dislipemia asociada a IP/p la suspensión de estos fármacos es una opción terapéutica. El cambio de la pauta a RPV/FTC/TDF (**A-I**), a RPV/FTC/TAF (**A-III**) o a DOR/FTC/TDF (**A-I**) es adecuado.

4.2.3. CAMBIO A REGÍMENES BASADOS EN IP/P

En este escenario, únicamente tenemos evidencia científica del cambio a partir de pautas que ya contienen un IP/p.

Cambio de IP/p a ATV/c o DRV/c

Fundamento. Este cambio de potenciador está basado en los resultados de ATV/c en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes *naïve* y los de DRV/c en un ensayo clínico de brazo único^{13,14}.

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 ensayos clínicos del cambio de ATV/r o DRV/r a ATV/c o DRV/c pero algunos estudios de cohorte han mostrado que el cambio de DRV/r a DRV/c es seguro y se mantiene la eficacia en el control de la replicación viral¹⁵⁻¹⁷.

Deben revisarse en todo caso las posibles interacciones con otros fármacos puesto que no son idénticas con RTV y con COBI.

Un ensayo clínico aleatorizado¹⁸ ha demostrado que en pacientes sin fracasos previos a DRV y sin historia de resistencia a DRV, aunque con posibles fallos virológicos a otras pautas, el cambio de IP/p+TDF/FTC a DRV/c/FTC/TAF es virológicamente seguro y se asocia a disminución de proteinuria y mejoría de la densidad mineral ósea.

Recomendación

- En pacientes tratados con IP/p con riesgo de adherencia selectiva o deseo de reducir el número de comprimidos el cambio de la pauta es una opción terapéutica. El cambio de ATV/r a ATV/c, de DRV/r a DRV/c y de cualquier IP/p + 2 ITIAN a DRV/c/FTC/TAF son opciones adecuadas **(A-I)**.

4.2.4. CAMBIO A REGÍMENES BASADOS EN INI

4.2.4.1. CAMBIO A REGÍMENES BASADOS EN RALTEGRAVIR

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 virológica¹⁹. No hay datos para recomendar un cambio proactivo de EFV para evitar la toxicidad del SNC en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos del cambio de EFV por RAL frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC.

Recomendaciones

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV, éste fármaco debe suspenderse. El cambio a RAL es una opción adecuada **(A-I)**.
- En pacientes con dislipemia asociada a EFV la suspensión de este fármaco es una opción terapéutica. El cambio a RAL es adecuado **(A-I)**

Cambio de IP/p a RAL

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cambio de IP/p 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

- En pacientes tratados con IP/p y dislipemia la suspensión del IP/p es una opción terapéutica. El cambio a una pauta basada en RAL es una opción adecuada **(A-I)**.

4.2.4.2. CAMBIO A EVG/C/FTC/TAF

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

Fundamento. Dos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cambio desde pautas con EVG/c/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF o ATV/r+TDF/FTC a EVG/c/FTC/TAF en pacientes con replicación viral suprimida y sensibilidad a todos los componentes del nuevo régimen, es no inferior a continuar con el tratamiento previo^{22,23}. La eficacia a 96 semanas resultó superior a la del brazo control²². Se observó 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 no comparativo mostró la eficacia y seguridad EVG/c/FTC/TAF en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FGe: 30–69 mL/min)²⁴.

Recomendación

- En pacientes tratados con EVG/c/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF o ATV/r + TDF/FTC y con alteraciones significativas de la función renal o de la densidad mineral ósea u otros factores de riesgo para desarrollarlas, TDF debe suspenderse. El cambio a EVG/c/FTC/TAF es una opción adecuada **(A-I)**. Este cambio es factible incluso en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada **(A-I)**

4.2.4.3. CAMBIO A REGÍMENES BASADOS EN DOLUTEGRAVIR

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

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida que están recibiendo IP, ITNN o INI + 2 ITIAN, el cambio a DTG/ABC/3TC es virológicamente no-inferior²⁵. El estudio demostró una mejoría en las escalas subjetivas de satisfacción con el tratamiento, pero no en otras variables clínicas.

Recomendación

- En pacientes tratados con IP/p, ITINN o INI + 2 ITIAN que quieran simplificar su régimen el cambio a una a una pauta de comprimido único es una opción terapéutica. El cambio a DTG/ABC/3TC es una opción adecuada si el HLA-B*5701 es negativo **(A-I)**.

Cambio de IP/p+2 ITIAN a DTG+2 ITIAN

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/p (fundamentalmente ATV/r, DRV/r) a DTG+2 ITIAN es seguro virológicamente. Los pacientes que cambiaron de tratamiento mejoraron significativamente el perfil lipídico²⁶.

En un estudio aleatorizado en pacientes en el escenario clínico de primer FV y MR a ITIAN y a ITINN, DTG+2 ITIAN resultó más eficaz que LPV/r+2 ITIAN²⁷. Ello sugiere que en pacientes con supresión virológica la existencia de mutaciones previas a ITIAN, especialmente la M184V/I no comportaría una mayor incidencia de fallo virológico que continuar con el IP/p.

Recomendación

- En pacientes tratados con IP/p y dislipemia la suspensión del IP/p es una opción terapéutica. El cambio a una pauta basada en DTG es una opción adecuada (A-I).

4.2.4.4 CAMBIO A BIC/FTC/TAF

Cambio a BIC/FTC/TAF desde pautas que contienen un IP/p +2 ITIAN, DTG/ABC/3TC o EVG/c/FTC/TDF

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados²⁸⁻³⁰ han demostrado que el cambio a BIC/FTC/TAF desde diferentes regímenes en pacientes con supresión virológica es no inferior a continuar con el tratamiento previo. En el primero²⁸ se incluyeron pacientes en tratamiento con DRV/p o ATV/p + 2 ITIAN y se demuestra la no-inferioridad virológica y ligera mejoría del perfil lipídico y de la proteinuria tubular al cambiar a BIC/FTC/TAF frente a continuar el tratamiento previo. En el segundo²⁹ se incluyeron pacientes en tratamiento con DTG/ABC/3TC y se demuestra la no inferioridad del cambio, pero no se asocia a beneficios en el perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea. En el tercero³⁰ se incluyeron únicamente mujeres en tratamiento con EVG/c/FTC/TAF, EVG/c/FTC/TDF o ATV/r + TDF/FTC, demostrándose la no-inferioridad del cambio, sin mejoras destacables en el perfil lipídico, ni en la función renal, ni en la densidad mineral ósea.

El cambio a BIC/FTC/TAF en pacientes con supresión virológica se ha mostrado eficaz y no inferior a continuar con el tratamiento previo basado en IP/p o DTG, incluso en presencia de MR a ITIAN archivadas^{31,32}.

Recomendación

- En pacientes tratados con IP/p + 2 ITIAN con alteraciones renales u óseas significativas asociadas a TDF o riesgo de desarrollarlas, TDF debe suspenderse. El cambio a BIC/FTC/TAF es una opción adecuada **(A-I)**.
- En pacientes tratados con IP/p y dislipemia la suspensión del IP/p es una opción terapéutica. El cambio a BIC/FTC/TAF es una opción adecuada **(A-I)**.
- El cambio de DTG/ABC/3TC a BIC/FTC/TAF puede realizarse por decisión clínica, pero no puede recomendarse el cambio buscando un beneficio en perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea, ni una reducción del riesgo cardiovascular **(C-I)**.

4.2.5. TRATAMIENTO TRIPLE ADMINISTRADO MENOS DE 7 DÍAS A LA SEMANA

Cambio de TAR diario a 4 días a la semana

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado fase 3, que incluye pacientes en tratamiento estable con IP, ITINN o INI + 2 ITIAN, con CVP suprimida al menos durante 12 meses, CD4>250 células/mm³ y sin resistencias previas, muestra que tras 48 semanas de tratamiento, administrar el tratamiento 4 días consecutivos a la semana es no inferior a administrarlo diariamente³³. En el grupo de 4 días, 3 de los 6 pacientes con FV presentaron MR (los 3 a FTC/3TC, 2 a RPV y 1 a RAL), mientras que en el grupo de 7 días, de los 4 pacientes con FV solo uno desarrolló MR a FTC/3TC y RAL.

Es importante tener datos a más largo plazo, teniendo en cuenta que la adherencia puede disminuir con el tiempo y ello posiblemente tendría mucha más repercusión en pacientes con TAR 4 días a la semana, especialmente con tratamientos de baja barrera genética.

Recomendación

- Este comité no recomienda administrar TAR menos de 7 días a la semana hasta disponer de datos de durabilidad y resistencias a más largo plazo **(A-III)**.

4.3. CAMBIOS A REGÍMENES QUE INCLUYEN MENOS DE TRES FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (TABLA 5).

4.3.1. TERAPIA DUAL CON IP/P + 3TC

En este escenario, ninguna de las pautas recomendadas es eficaz frente a la infección crónica por VHB y es necesario descartarla si se piensa suspender TFV (TDF o TAF).

Cambio de ATV/r o DRV/r + 2 ITIAN a ATV/r o DRV/r + 3TC

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados y abiertos han demostrado que el cambio de ATV/r+2 ITIAN a terapia dual con ATV/r+3TC^{34,35} o DRV/r+2 ITIAN a terapia dual DRV/r+3TC³⁶ es no inferior a continuar la triple terapia basada en IP/r en pacientes sin resistencias previas a IP o 3TC. Un meta-análisis de datos de pacientes individuales ha demostrado que la terapia dual con un IP/p+3TC es no inferior a la terapia triple con un IP/p+2 ITIAN y sin mayor riesgo de desarrollar resistencias³⁷.

Recomendación

- En pacientes en tratamiento con IP/p + 2 ITIAN que quieran simplificar el TAR y/o evitar los efectos adversos causados por los ITIAN, el cambio a IP/p + 3TC es una opción adecuada **(C-I)**.

4.3.2. TERAPIA DUAL CON DTG + RPV

Cambio a DTG + RPV desde pautas que contienen IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN

Fundamento. Dos ensayos clínicos abiertos han demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida durante al menos 12 meses y sin fracaso viral previo, que están recibiendo 2 ITIAN + IP/p, ITINN o INI, el cambio a DTG + RPV es virológicamente no-inferior a las 48 semanas, sin un riesgo aumentado de selección de resistencias³⁸. Con DTG + RPV se demostró una mejoría en los biomarcadores de recambio óseo y en la densidad mineral ósea, no se observaron diferencias en los marcadores inflamatorios, entre la terapia dual y el comparador, y hubo más interrupciones debidas a efectos adversos con DTG + RPV (3% vs. <1%). A los 3 años de tratamiento se mantiene la elevada eficacia de la terapia dual³⁹.

Recomendación

- En pacientes en tratamiento con IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN que quieran simplificar el TAR y/o evitar los efectos adversos causados por los ITIAN, el cambio a DTG + RPV es una opción adecuada **(A-I)**.

4.3.3. TERAPIA DUAL CON DTG + 3TC

Cambio a DTG + 3TC desde pautas que contienen IP/p, ITINN o INI + 2 ITIAN

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado fase 3 ha demostrado que en pacientes con supresión virológica durante al menos 6 meses con un régimen que contiene TAF y sin fallos virológicos previos, el cambio a DTG+3TC es no inferior a continuar el TAR previo a 48 semanas, sin que se desarrollaran MR en ningún paciente⁴⁰. Un estudio piloto aleatorizado y estudios no comparativos también sugieren que el cambio desde diferentes pautas a DTG+3TC es virológicamente seguro^{41,42}.

Recomendación

- En pacientes en tratamiento con IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN que quieran simplificar el TAR y/o evitar los efectos adversos causados por los ITIAN, el cambio a DTG + 3TC es una opción adecuada **(A-I)**.

4.3.4. TERAPIA DUAL CON DTG + DRV/C

Cambio a DTG + DRV/c desde diferentes pautas

Fundamento. Un estudio aleatorizado fase 3 ha mostrado que en pacientes en tratamiento con DRV/p + 2 ITIAN con supresión virológica durante al menos 6 meses, el cambio a DTG+DRV/p es no inferior a continuar el TAR previo, sin que se desarrollen MR en ningún paciente⁴³. Diversos estudios de cohortes han mostrado una elevada eficiencia terapéutica en pacientes con muy diversos tratamientos, con fallos virológicos previos y resistencia a varias familias, aunque manteniendo sensibilidad a DTG y DRV, que cambian el TAR por DTG + DRV/p^{44,45}.

Recomendación

- El cambio a DTG + DRV/p puede ser una opción en determinados pacientes que quieran simplificar su régimen actual o evitar los efectos adversos asociados (A-I, A-II).

4.3.5. MONOTERAPIA CON IP/P O DTG

Cambio de terapia triple basada en IP/p o DTG a monoterapia con DRV/r o DTG

Fundamento. Un estudio aleatorizado en pacientes con supresión virológica en triple terapia basada en IP/p y con numerosas MR previas en la transcriptasa inversa, incluyendo la M184V/I en el 97% de casos, el cambio a terapia dual con IP/p + 3TC resultó virológicamente más eficaz que el cambio a monoterapia con el IP/p⁴⁶. En múltiples estudios aleatorizados en pacientes sin fallos virológicos previos, la monoterapia con IP/p no ha demostrado la no inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por ITT si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso.

Se ha observado una tasa elevada de FV asociado a selección de MR en el gen de la integrasa en pacientes que han cambiado su TAR triple a monoterapia con DTG^{47,48}.

Recomendación

- Este comité considera que no debe realizarse el cambio de un TAR triple o doble a monoterapia, ni con IP/p ni con DTG **(A-I)**.

4.4. SEGUIMIENTO POSTERIOR A UN CAMBIO DE TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA

Recomendación

- Tras el cambio de un TAR es recomendable 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 habituales **(B-III)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, et al. 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. 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.
3. Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV* 2018;5:e162-e171.
4. 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.
5. 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. *Lancet HIV* 2016;3:e158-65.
6. 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. *Lancet HIV* 2017;4:e195-e204.
7. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018;68:672-81.
8. 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.
9. 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. *Lancet HIV* 2017;4:e205-e213.
10. Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains HIV-1 virologic suppression through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:463-72.
11. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with Human Immunodeficiency Virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:535-544.
12. 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.
13. 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;208:32-39.

14. 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 Res Ther* 2014;11:39.
15. Martínez E, Negredo E, Knobel H, et al. Factors associated with the number of drugs in darunavir/cobicistat regimens. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:208-14.
16. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, et al. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. *HIV Med* 2017;18:782-86.
17. Mena A, Cid P, Dueñas C, et al. Darunavir/cobicistat maintains the effectiveness of darunavir/ritonavir in HIV-infected patients under mono or dual therapy. *HIV Clin Trials* 2018;19:197-201.
18. 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. *Lancet HIV* 2018;5:e23-e34.
19. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;25:1481-87.
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; 24:1697-1707.
22. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43-52.
23. Hodder S, Squires K, Kityo C, et al. Efficacy and safety of switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) in virologically suppressed women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:209-213.
24. 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;71:530-37.
25. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017;22:295-305.
26. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Immediate vs. deferred switching from a boosted protease inhibitor based regimen to a dolutegravir based regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age ≥ 50 years: Final 96 weeks results of NEAT 022 study. *Clin Infect Dis* 2019;68:597-606.
27. 27. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:253-64.
28. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e347-e356.

29. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e357-e365.
30. Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed HIV-1 Infected women: A randomized, open-label, multicenter, active-controlled, phase 3, noninferiority trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;82:321-28.
31. Acosta R, Willkom M, Andreatta K, et al. Keeping the pressure on archived NRTI resistance: Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) triple therapy in Study 4030. 10th IAS Conference on HIV Science 2019, Mexico City, Mexico, abstract MOPEB241.
32. Andreatta K, Willkom M, Martin R, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide maintained HIV-1 RNA suppression in participants with archived antiretroviral resistance including M184V/I. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3555-64.
33. Landman R, De Truchis P, Assoumou L, et al. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomized parallel non-inferiority phase III trial. 10th IAS Conference on HIV Science 2019, Mexico City, Mexico, abstract WEAB0406LB.
34. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + 2NRTI] 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.
35. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, et al; Atlas-M Study Group. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1163-71.
36. 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; 65:2112-18.
37. 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: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2927-35.
38. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir- rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391:839-49.
39. Van Wyk J, Orkin C, Rubio R, et a. Durable suppression and low rate of virologic failure 3 years after switch to DTG + RPV 2-drug regimen: SWORD-1 and-2 studies. 25th Conference British HIV Association (BHIVA) 2019; Bournemouth, UK, abstract P008.
40. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomized, non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis* 2020 Jan 6 (ahead of print).
41. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1794-97.
42. Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother* 2019;74:739-45.

43. Spinner ChD, Kümmerle T, Schneider J, et al. A switch to dolutegravir in combination with boosted darunavir is safe and effective in suppressed patients with HIV. 10th IAS Conference on HIV Science 2019, Mexico City, Mexico, abstract MOPEB269.
44. Navarro J, Santos JR, Silva A, et al. Effectiveness of once/day dolutegravir plus boosted darunavir as a switch strategy in heavily treated patients with HIV. *Pharmacotherapy* 2019;39:501-507.
45. Vizcarra P, Fontecha M, Monsalvo M, et al. Efficacy and safety of dolutegravir plus boosted-darunavir dual therapy among highly treatment-experienced patients. *Antivir Ther.* 2019 Jun 7 (ahead of print).
46. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV* 2017; 4:e384-e392.
47. Blanco JL, Rojas J, Paredes R, et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1965-71.
48. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/ abacavir/ lamivudine for virologically suppressed people living with chronic HIV infection: The Randomized Noninferiority MONotherapy of TiviCAY Trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:1498-15.

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1. DEFINICIONES

- **Fracaso virológico (FV):** CVP >50 copias/mL transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR, confirmada en una segunda muestra consecutiva. A veces, pueden ser necesarias más de 24 semanas de TAR para alcanzar la CVP <50 copias/mL, particularmente si la CVP basal es elevada y en regímenes con IP/p o ITINN.
- **Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips”):** valores de CVP entre 50 y 500 copias/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 copias/mL. Los “blips” aislados con CVP <200 copias/mL no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o con cifras de CVP > 200 copias/mL se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de MR_{1,2}.
- **Viremia de bajo nivel (VBN):** CVP 50-1000 copias/mL en al menos dos muestras consecutivas. El manejo puede ser distinto del FV con CVP más altas.

5.2. INCIDENCIA Y FACTORES DETERMINANTES DEL FRACASO VIROLÓGICO

Las tasas de FV de los TAR preferentes a las 48 semanas son inferiores al 10% (capítulo 3). Los factores que influyen en el FV son:

- Mala adherencia al tratamiento o al seguimiento de controles médicos;
- Efectos adversos;
- Interacciones farmacocinéticas con fármacos, productos de herboristería, alimentos, complementos nutricionales o drogas de recreo; y
- Pre-existencia de MR.

En ausencia de MR preexistentes, la baja barrera genética de los FAR no conlleva un mayor riesgo de FV en sí.

5.3. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO TRAS FRACASO VIROLÓGICO

El objetivo de la pauta de rescate es conseguir de nuevo la supresión viral (<50 copias/mL). Para ello, debe instaurarse un TAR con al menos dos, e idealmente tres, FAR plenamente activos, incluyendo, si es posible, al menos un FAR de una nueva familia. El inicio de un TAR de rescate no debe retrasarse para evitar el acúmulo de MR y el deterioro inmunológico y clínico del paciente.

5.4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL ÉXITO DE LOS TRATAMIENTOS DE RESCATE

- a. **Facilitar la adherencia** y tolerabilidad al TAR. Corregir causas de mala adherencia, posibles errores de dosificación e interacciones medicamentosas; pautar un TAR bien tolerado, lo más simple posible, y adaptado a las comorbilidades del paciente.
- b. **Pruebas de resistencia.** El FV a menudo se asocia a la acumulación de MR que limitan la eficacia de los TAR. Dichas MR no siempre se pueden predecir a partir de la historia clínica.³ La prueba debe realizarse en plasma, mientras el paciente recibe el TAR que ha fracasado, y con una CVP >200 copias/mL. Aunque existen tecnologías de secuenciación de virus ultrasensibles, a día de hoy únicamente se deben considerar aquellas MR presentes en al menos 20% de los virus (punto de corte equivalente al de la secuenciación Sanger) para modificar el TAR. Sólo si se incluyen ITINN en el rescate, podría ser clínicamente relevante considerar MR presentes entre el 5% y el 20% de los virus.

Las MR no desaparecen, por lo que es recomendable considerar todas las MR acumuladas en las sucesivas pruebas para diseñar un nuevo TAR.

Aunque son útiles en investigación, las pruebas de *resistencias en ADN proviral* carecen de validez clínica para guiar el diseño de un TAR. Tienen una sensibilidad menor al 50% y cuando detectan MR, éstas suelen estar en virus defectivos que a menudo no causan FV. Por ello, el genotipo en ADN proviral no debe utilizarse para guiar el diseño de nuevos TAR.

- c. **Tropismo viral.** Debe determinarse cuando se plantea el uso de MVC. Una vez se han identificado cepas con tropismo no-R5, ya no hace falta repetirlo porque estos virus persisten indefinidamente.
- d. **Monitorización de la concentración plasmática de fármacos.** No se ha demostrado que mejore la eficacia del TAR de rescate, por lo que no debe usarse en rutina clínica, excepto para ajustar dosis si existen interacciones farmacológicas, o en pacientes con peso extremo o insuficiencia hepática o renal.

Recomendaciones generales ante un fracaso virológico

- Se deben analizar las causas que motivaron el fracaso, la historia farmacológica y los fracasos previos. El nuevo TAR debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible **(A-III)**.
- El cambio del TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento **(A-III)**.
- Para confeccionar un régimen de rescate óptimo, se debe realizar un estudio de resistencias en plasma y, si se plantea usar MVC y no se conoce que el virus sea ya no-R5, determinar el tropismo viral. Deben valorarse todas las MR detectadas en genotipos previos **(A-I)**.
- El nuevo TAR debe contener 3 FAR totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de 2 FAR plenamente activos y si es posible otros que conserven actividad virológica parcial **(A-I)**.
- Pautas con solo 2 FAR completamente activos, basadas en IP/p, pueden ser razonables cuando no es posible utilizar ITIAN ni construir un régimen sencillo con 3 fármacos activos **(A-I)** (ver apartado 5.5.2).
- Los pacientes con VHB deberán mantener un TAR con TFV (TDF ó TAF)/XTC independientemente de la susceptibilidad del VIH al mismo, para evitar rebrotes de replicación de VHB **(A-I)**.

5.5. ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLÓGICO

5.5.1. FRACASO VIROLÓGICO CON VIREMIAS BAJAS

Bajo este epígrafe se consideran 2 situaciones:

a) Viremias de muy bajo nivel: CVP de 50-200 copias/mL

Existe discusión sobre la actitud terapéutica más adecuada en esta situación, porque:

- Las pruebas que utilizan técnicas de PCR en tiempo real (TaqMan® o Abbott RealTime®) presentan mayor sensibilidad para detectar viremias de muy bajo nivel^{6,7}, siendo más susceptibles a falsos positivos técnicos.

- La viremia de muy bajo nivel persistente puede ocasionarse a partir de la integración del VIH en una región transcripcionalmente activa de una población de linfocitos CD4 + clonalmente expandida, sin que en realidad exista replicación viral⁸.
- Por otro lado, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de FV9-12 y de desarrollo de MR11 en estos pacientes. Sin embargo, las diferencias absolutas son pequeñas^{9,11} y afectan más a pacientes pre-tratados que a pacientes *naïve*¹².
- Es difícil amplificar material genómico suficiente para realizar una prueba genotípica de MR en plasma, aunque se puede aumentar un poco la sensibilidad del test concentrando el virus a partir de un volumen mayor de plasma (3 ml)¹³. Aunque los estudios genotípicos en ADN proviral suponen una respuesta técnica a esta limitación¹⁴, no están validados para el manejo clínico de pacientes (ver punto 5.4).

b) Viremias de bajo nivel: CVP: 200-1000 copias/mL

La presencia de CVP de 200-1000 copias/mL se asocia a un mayor riesgo de FV^{9,10,14,15} y de selección de MR7, por lo que 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.

Recomendaciones en viremias bajas

- En ausencia de evidencia sólida, si el estudio genotípico no muestra MR, se recomienda administrar un TAR con alta barrera genética frente al desarrollo de resistencias, reforzar la adherencia y revisar potenciales interacciones **(A-III)**.
- Particularmente en pacientes pre-tratados, puede ser recomendable un seguimiento clínico más estrecho **(C-III)**.
- Si, por lo contrario, el test muestra MR, se recomienda actuar como si se tratara de un FV clásico, optimizando el tratamiento según el perfil de MR **(A-I)**.
- No se recomienda la intensificación terapéutica añadiendo un solo fármaco activo **(A-III)**.

5.5.2. PRIMER FRACASO VIROLÓGICO

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+INI.** Múltiples ensayos clínicos demuestran que en pacientes que inician regímenes triples con DTG o BIC (o terapia doble con DTG+3TC) siendo *naïve* a los antirretrovirales y sin MR transmitidas, el FV es muy raro y, salvo algún caso anecdótico, no se asocia a MR en la integrasa ni en la transcriptasa inversa. Sin embargo, la experiencia fuera de ensayos clínicos puede ser distinta, y en situaciones de baja adherencia o interacciones medicamentosas (con tuberculostáticos, por ejemplo), puede desarrollarse FV con resistencia a ITIAN e INI¹⁶. Por el contrario, el FV a RAL o EVG, suele asociarse a MR cruzadas a INI, a menudo acompañadas de MR a ITIAN. RAL y EVG tienen una menor barrera genética. No existen estudios que evalúen la mejor estrategia tras el FV a DTG o BIC porque son fármacos recientes y se asocian a tasas muy bajas de FV.
- b. **Fracaso virológico a IP/p + 2 ITIAN.** En los pacientes que fracasan a una pauta inicial con IP/p + 2 ITIAN, el FV se debe habitualmente a mala adherencia. La probabilidad de seleccionar MR a IP/p en pacientes *naïve* a los ARV es prácticamente nula. Además, los IP/p protegen frente a la selección de MR a los ITIAN acompañantes, observándose sólo, y muy raramente, la M184V. Una revisión sistemática en pacientes con fracaso a una pauta de inicio con IP/p + 2 ITIAN, 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 personas con cifras elevadas de linfocitos CD4+¹⁷.
- c. **Fracaso virológico a 2 ITIAN+ITINN.** El FV a EFV o NVP frecuentemente se asocia al desarrollo de MR, sobretodo: K103N, L100I o Y181C. El FV a RPV selecciona preferentemente las MR E138K y Y181C, que confieren resistencia cruzada a todos los ITINN (incluso resistencia de bajo nivel a DOR si aparecen conjuntamente). EL FV a DOR selecciona las mutaciones V106I y F227C, así como A98G. El FV a ITINN suele acompañarse también de MR a ITIAN, especialmente M184V/I y, con menor frecuencia, K65R. El estudio DAWNING¹⁹ demostró que en pacientes que fracasan a ITINN, el cambio a DTG es superior al cambio a un régimen con LPV/r, incluso en presencia de MR a uno de los ITIAN. En el mismo escenario, tres ensayos clínicos demostraron la no inferioridad de la biterapia con LPV/r + RAL frente a LPV/r + 2 o 3 ITIAN²⁰⁻²².

Recomendaciones en primer fracaso virológico:

- El diseño del TAR tras un FV dependerá del resultado del test de resistencias. Si existen MR, se adecuarán los cambios de TAR a las mismas, con el objetivo de conseguir un TAR de rescate plenamente activo (**A-II**).
- En ausencia de MR, se sospechará mala adherencia y se investigarán posibles interacciones, errores en la prescripción o la toma, y la existencia de aspectos de

la vida del paciente que dificulten una correcta toma de la medicación **(A-II)**. Si se corrigen estos aspectos, será posible continuar el mismo TAR. Alternativamente, se modificará el TAR según lo resumido en la **(Tabla 6)** **(A-I)**.

- a. Los pacientes que desarrollen FV a un régimen con ITINN podrán:
 - i. Cambiar a un TAR con DTG o bien a un tratamiento con 2 ITIAN+DRV/p **(A-I)**. No existen datos con BIC o con la coformulación TAF/FTC/DRV/c.
 - ii. En presencia de MR a 1 ITIAN, es preferible optar por un régimen con DTG que con LPV/r **(A-I)**.
 - iii. LPV/r + RAL puede ser una opción en pacientes que requieran una pauta sin ITIAN **(B-I)**.
 - iv. Actualmente se están evaluando regímenes que combinan DTG+DRV/c, posiblemente más seguros, convenientes y mejor tolerados que LPV/r + RAL **(B-II)**.
- b. Los pacientes que desarrollen FV a una pauta inicial con IP/p + 2 ITIAN, podrán:
 - i. Mantener el mismo TAR **(A-I)**, o bien
 - ii. Cambiar a un STR con DTG, sobretodo si no existen MR en la integrasa y hay problemas de tolerancia al IP/p **(B-III)**. No existen datos con BIC.
- c. En pacientes que desarrollen FV a una pauta inicial con 2 ITIAN + DTG o BIC
 - i. Si el genotipado muestra MR, construir pauta de rescate siguiendo las recomendaciones generales ante un fracaso virológico, del punto 5.4 **(A-I)**.
 - ii. Se valorará mantener, además, DTG a doble dosis si persiste susceptibilidad residual a este fármaco **(A-III)**.

5.5.3. FRACASO VIROLÓGICO AVANZADO

Es el fracaso a la segunda o sucesivas líneas de TAR. En este escenario, la mayoría de los pacientes presentan MR a dos o más familias de FAR. Los principales ensayos clínicos de pautas de tratamientos de rescate avanzado se resumen en la **(Tabla 6)** .

- a. **Inhibidores de la proteasa.** No resulta infrecuente encontrar personas con resistencia a tres familias de FAR incluyendo los IP, sin ninguna MR frente a DRV. En el estudio ODIN²⁹, DRV/r QD (800/100) + 2 ITIAN fue no inferior a DRV/r (600/100) BID en pacientes en FV con más de 50 linfocitos CD4+/ μ L y sin MR específicas a DRV. Sin embargo, cuando existe alguna mutación mayor de resistencia a DRV, se recomienda utilizar DRV/r 600/100 mg BID⁵.

- b. ITIAN.** La eficacia residual de los ITIAN en presencia de MR es motivo de debate. En distintos estudios en FV avanzado, la adición de ITIAN inactivos o parcialmente activos a la pauta con 3 FAR activos no aumentó la eficacia del régimen comparador (ya de por sí muy elevada)³⁷⁻³⁹⁻⁴⁰. Sin embargo, el mantenimiento de XTC en presencia de M184V hipersensibiliza el virus a TDF y AZT, reduce el fitness viral, y contribuye a disminuir la CV en 0,5 log, sin apenas toxicidad ni coste añadido. Además, incluso en presencia de K65R TDF mantiene actividad residual. Los estudios EARNEST y SECOND LINE^{20,21} demostraron no sólo la persistencia de efectividad de los ITIAN; además, la presencia de MR a ITIAN se asociaba a una mejor respuesta a un régimen basado en LPV/r cuando éste se combinaba con 2 ITIANs. En comparación, la respuesta a monoterapia con LPV/r fue significativamente peor.
- c. Inhibidores de la integrasa.** La presencia de la mutación Q148H/R en la integrasa asociada con otras MR adicionales se relacionó con una menor eficacia de DTG.⁴²⁻⁴⁶ Asimismo, la respuesta a DTG disminuye en presencia de N155H/S147G y dos MR secundarias.⁴⁵ BIC no ha sido investigado hasta la fecha como TAR de rescate y siempre se presenta co-formulado con TAF/FTC.

EVG se comparó con RAL, ambos con tratamiento optimizado (IP/r + 1 FAR 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 48⁴¹.

En pacientes *naïve* a INI, con CVP >1.000 copias/mL y resistencia a ≥ 2 familias de FAR (estudio SAILING)⁴², DTG 50 mg QD resultó superior a RAL, ambos con terapia optimizada. La selección de resistencias fue significativamente menor con DTG tanto en el gen de la integrasa como frente a los ITIAN.

Recomendaciones en fracaso virológico avanzado:

- El diseño de un tratamiento de rescate deberá guiarse siempre por los resultados de un test de resistencias obtenido en el momento del FV, teniendo en cuenta los genotipos acumulados previamente **(A-I)**.
- Todo TAR de rescate avanzado incluirá DRV/p **(A-I)**.
- DRV/p deberá acompañarse de otros FAR (ITIAN, ITIANN e INI) hasta conseguir un régimen plenamente activo **(A-I)**.
- Algunos autores recomiendan mantener XTC incluso en presencia de M184V **(B-III)**.
- El INI de elección para TAR de rescate es DTG, que se administrará QD o BID según el patrón de mutaciones en la integrasa y la exposición previa o no a INI.⁴²⁻⁴⁶ **(A-I)**.

5.5.4. FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES SIN OPCIONES TERAPÉUTICAS

Existen datos de nuevos fármacos en desarrollo clínico:

- **Fostemsavir** (GSK3684934; anteriormente BMS-663068): inhibidor del acoplamiento (*attachment*) que está siendo evaluado en estudios en fase IIb y III^{47,48}. A las 96 semanas en el estudio fase III, el 60% consiguió CVP<40 copias/mL y el 5% discontinuó el TAR por efectos adversos⁴⁹.
- **Ibalizumab**⁵⁰: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al segundo dominio extracelular del receptor CD4, bloqueándolo. No tiene resistencia cruzada con otros FAR ni interacciones farmacocinéticas significativas. Ha sido ya aprobado por la FDA y la EMA. El precio y la administración intravenosa son importantes limitaciones al uso del fármaco, que queda reservado para situaciones en las que no exista ninguna otra alternativa.
- El inhibidor de la cápside (**GS-6207**⁵¹, Gilead Sciences) y el inhibidor de la traslocación de la transcriptasa inversa Islatravir52 (MK-8591, MSD) son nuevas opciones terapéuticas altamente prometedoras que pronto estarán disponibles para pacientes en fracaso terapéutico avanzado mediante ensayos clínicos en fase II.

Recomendaciones en pacientes sin opciones terapéuticas:

- Se recomienda derivar al paciente a un centro con experiencia y acceso a nuevos FAR mediante ensayos o programas de acceso expandido, que puedan estar disponibles **(A-III)**.
- Si no es posible construir un TAR de rescate efectivo con al menos dos FAR activos, debe intentarse no exponer al paciente a monoterapia funcional con un solo FAR por el elevado riesgo de FV y selección de MR a ese único FAR **(A-III)**.
- Se recomienda esperar la aparición de nuevo FAR adicional que permita construir un esquema supresor. Mientras, se construirá un tratamiento “puente” que combine efectividad residual de los fármacos y permita una supresión parcial de la replicación viral, minimizando la acumulación de MR que limiten la efectividad de futuros fármacos. El objetivo de este TAR “puente” es retrasar la progresión clínica, el deterioro inmunológico y limitar la acumulación de MR **(A-III)**.
- En cuanto sea posible, este tratamiento debe cambiarse a un TAR supresor con 2-3 FAR activos **(A-III)**.
- Jamás debe interrumpirse el TAR, ya que el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ es mayor que si se continúa administrando un TAR no supresor⁵³ **(A-I)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, et al. 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, et al. 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. Jacobs JL, Halvas EK, Tosiano MA, Mellors JW. Persistent HIV-1 viremia on antiretroviral therapy: measurement and mechanisms. *Front Microbiol* 2019;10: 2383.
9. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, et al. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Sotillo A, Sierra O, Martínez-Prats L, et al. Analysis of drug resistance mutations in whole blood DNA from HIV-1 infected patients by single genome and ultradeep sequencing analysis. *J Virol Methods* 2018;260:1-5.
15. Bernal E, Gómez JM, Jarrín I, et al. Low-level viremia is associated with clinical progression in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:329-337.
16. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, et al. Failure of Dolutegravir First-Line ART with Selection of Virus Carrying R263K and G118R. *N Engl J Med* 2019; 381:887-9.
17. 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.
18. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017; 31:1425-34.

19. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (Dawning): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:253-64.
20. 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 bART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381:2091-9.
21. 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.
22. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2016;3:e247-58.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Gandhi RT, Tashima KT, Smeaton LM, et al. Long-term Outcomes in a Large Randomized Trial of HIV-1 Salvage Therapy: 96-week Results of AIDS Clinical Trials Group A5241 (OPTIONS) *J Infect Dis* 2019; May 28. Pii: jjz281
41. 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.
42. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 47. 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.
48. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Phase 3 study of fostemsavir in heavily treatment-experienced HIV-1–infected participants: Day 8 and week 24 primary efficacy and safety results (BRIGHT Study, formerly 205888/AI438-047). 16th European AIDS Conference Milan, Italy, October 25-27, 2017; Abstract PS8/5.
49. Lawrence J, Mayers D, Huppler Hullsiek K, et al. Structured Treatment Interruption in Patients with Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 2003; 349:837-846

6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

6.1. ADHERENCIA

La adherencia es la capacidad del paciente para implicarse en la elección, inicio y seguimiento del TAR, a fin de conseguir una supresión mantenida de la replicación viral. La adherencia inadecuada es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados con una adherencia imperfecta destacan: relación médico-paciente poco empática, consumo activo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, polifarmacia, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento¹. 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 éxito².

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 subterapéuticos de FAR conllevan el desarrollo de resistencias. Los patrones de cumplimiento subóptimo 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 selección de resistencias varía entre las diferentes clases de FAR y la situación clínica del paciente (CVP, tiempo de viremia indetectable). Las pautas empleadas actualmente son más permisivas con un cumplimiento subóptimo³. Así, con los IP/p y con DTG y BIC la selección de resistencias es mucho más difícil con una adherencia subóptima debido a su elevada barrera genética. Ante un paciente en el que se sospeche una adherencia incorrecta sería preferible iniciar TAR con pautas basadas en IP/p que podrían evitar el riesgo de seleccionar MR en caso de incumplimiento. Debe insistirse en la adherencia óptima en todos los pacientes, incluso en aquellos con viremia indetectable. En pacientes con supresión virológica se han observado cifras más elevadas de biomarcadores inflamatorios en aquellos con una adherencia inferior al 100%⁴.

Si se detecta falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. La coformulación de FAR simplifica el TAR y previene la mala adherencia selectiva, mejorando la adherencia global⁵. El uso de regímenes completos en comprimido único se ha asociado también con menores tasas de hospitalización y de costes en cuidados

médicos. La polifarmacia puede abordarse mediante intervenciones de desprescripción farmacológica; se recomienda consultar el documento de GeSIDA “Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH”⁶.

Las estrategias para mejorar la adherencia son diversas incluyendo la identificación de factores de riesgo de adhesión subóptima, 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 soporte ^{7,8}. 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 (SEFH), 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, identificar y corregir las causas potenciales de adherencia incorrecta **(A-III)**
- Una vez iniciado el TAR se recomienda efectuar un contacto con el paciente 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 idealmente por un equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya médicos, personal de enfermería, profesionales de apoyo psicológico, farmacia hospitalaria y organizaciones comunitarias **(A-III)**
- En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP/p, de preferencia DRV, o en DTG o BIC (si existe riesgo de interacciones) por su elevada barrera genética, para prevenir la selección de resistencias **(A-II)**
- Para conseguir una adherencia óptima en los pacientes, se recomienda que las pautas del TAR sean, en la medida de lo posible, de uno o dos comprimidos al día, en una única dosis de administración, y sin restricciones dietéticas, efectos secundarios ni interferencias con los hábitos de vida de los pacientes **(A-II)**.
- En pacientes con evidencia o riesgo de mala adherencia selectiva se recomienda administrar pautas de antirretrovirales en comprimido único por ser la estrategia más eficiente para prevenirla **(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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH (Actualización Octubre de 2018). Panel de expertos de GeSIDA. http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf (Consultada 30.11.2019).
7. Quintana Y, Gonzalez Martorell EA, Fahy D, et al. A Systematic review on promoting adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients using mobile phone technology. *Appl Clin Inform* 2018; 09 (02):450-466
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. Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral (Actualización febrero 2020). https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/SIDA/publicaciones/profSanitarios/docAdherencia_actualizacionFeb20.pdf (consultada 28.02.2020)

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 de 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 posología han mejorado notablemente, particularmente con coformulaciones y regímenes de pastilla única, lo cual ha favorecido su aceptación por los pacientes¹. A pesar de esta mejora, los efectos adversos de los FAR no son infrecuentes y pueden condicionar la adherencia (y por lo tanto el éxito) al TAR². Las siguientes páginas web: <https://hivinsite.ucsf.edu> y <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/adverse-effects/core-concept/all>, ofrecen información actualizada sobre los efectos adversos.

6.2.2. CLASIFICACIÓN CRONOLÓGICA DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los FAR pueden ser inmediatos o tardíos. 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/p pueden producir efectos digestivos³; los ITINN de primera generación (particularmente NVP) hepáticos y RHS; ABC puede producir RHS en pacientes con HLA-B*5701 positivo⁴; DRV exantema; y EFV, RPV, DOR y los cuatro INI actualmente disponibles (BIC, DTG, EVG y RAL) pueden producir efectos neuropsicológicos (Tabla 7). La experiencia post-comercialización sugiere que el insomnio o la discontinuación por efectos neuropsicológicos son inusuales con los INI disponibles, si bien son más frecuentes con DTG que con BIC, RAL o EVG^{5,6}. Entre DTG y BIC, en los ensayos clínicos de registro, no se han observado diferencias significativas en la incidencia de

estos eventos⁷. Ya que los efectos secundarios neuropsicológicos son subjetivos y los síntomas son tan variados y prevalentes, es preciso mejorar la recogida de información en las bases de datos clínicas para conocer mejor la incidencia, el espectro clínico, el curso evolutivo, los factores de riesgo, y los posibles mecanismos.

Recomendaciones

- Se debe explicar al paciente cómo tomar correctamente una pauta de TAR y la posibilidad de que ocurran determinados efectos adversos inmediatos ya conocidos. 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 **(A-III)**
- Se debe efectuar, en cada visita de control, un interrogatorio exhaustivo acerca de la presencia o ausencia de los potenciales efectos adversos del TAR que esté recibiendo el paciente **(A-III)**.
- Los efectos adversos inmediatos leves se pueden tratar sintomáticamente, valorando la evolución de la tolerabilidad del paciente **(C-III)**. 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 menos 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 a los que pueden afectar los diversos FAR así como los factores de riesgo asociados a tal afectación no se conocen en su totalidad, particularmente en lo que concierne a los FAR más recientes. La **(Tabla 8)** resume los efectos secundarios tardíos más característicos de los FAR actuales³.

El papel 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 pequeño y no cuestiona el beneficio global del inicio del TAR. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo o con enfermedades crónicas ya diagnosticadas, determinados FAR pueden contribuir, por sí mismos, a desencadenar o desarrollar tales enfermedades crónicas.

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 generalmente más importantes, cuyo abordaje suele ser prioritario

Señalar, en relación con los INI, que cada vez hay más estudios observacionales que sugieren que su uso podrían conducir a aumentos estadísticamente significativos del peso corporal e incluso de obesidad⁸. Este efecto, que se observa con más frecuencia en mujeres y pacientes de raza negra, se ha descrito especialmente con el uso de DTG y BIC, y podría estar en parte agravado por el uso concomitante de TAF⁹. En los estudios en los que se comparó TAF/FTC + DTG vs. TAF/FTC/BIC se produjo un aumento de peso similar⁷. Por el momento se desconocen sus causas y su posible impacto clínico.

En el manejo del impacto de determinados antirretrovirales sobre los efectos secundarios crónicos se puede contemplar la retirada del fármaco en cuestión y/o el tratamiento de la condición crónica de forma similar a la recomendada en la población general. De estas dos estrategias, es más eficaz el tratamiento de la condición crónica^{10,11} aunque pueden ser necesarias ambas.

Recomendaciones

- Se debe individualizar el TAR evaluando el riesgo y/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)**.
- En pacientes infectados por el VIH las alteraciones crónicas, independientemente de su relación con el TAR, deben ser manejadas igual que en la población general **(A-III)**, incluyendo la retirada del FAR cuando se considere conveniente **(C-III)**.
- En pacientes con incremento significativo de peso durante el tratamiento con antirretrovirales se debe considerar, entre otras causas, la posibilidad de que sea un efecto secundario no deseable de los FAR **(A-III)** y en algunos la necesidad de modificar el TAR **(C-III)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sebaaly JC, Kelley D. Single-tablet regimens for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother* 2017;51:332-44.
2. Li H, Marley G, Ma W, et al. The role of ARV associated adverse drug reactions in influencing adherence among HIV-infected individuals: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *AIDS Behav* 2017;21:341-51.
3. National HIV curriculum. Antiretroviral therapy. Adverse effects of antiretroviral medications. Last Updated: August 12th, 2019. Disponible en: www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/adverse-effects/core-concept/all Consultado 30.11.2019
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 os integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752-9.
7. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitegravir, 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.
8. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risk of clinical obesity? *J Virus Erad* 2019;1:41-3.
9. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803-15.
10. Lee FJ, Monteiro P, Baker D, et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switching for hypercholesterolaemia: a randomized trial. *HIV Med* 2016;17:605-14.
11. Hoy J, Richardson R, Ebeling PR, et al. Zoledronic acid is superior to tenofovir disoproxil fumarate-switching for low bone mineral density in adults with HIV. *AIDS* 2018;32:1967-75.

6.3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Un número significativo de pacientes con infección por el VIH-1 además de los FAR pueden tomar productos de herboristería, suplementos dietéticos, complementos para ganar masa muscular, medicinas alternativas o drogas recreativas asociadas al sexo (*chemsex*) que pueden presentar interacciones potenciales graves, fundamentalmente con RTV y COBI¹. Estudios recientes indican que alrededor de un 3%² - 4,6%³ pueden estar recibiendo asociaciones contraindicadas y este número se incrementa en los mayores de 65 años, pudiendo llegar al 16%⁴.

López-Centeno et al.² realizaron un estudio observacional en la Comunidad de Madrid (enero-junio 2017), en el que se incluyeron datos de 22.945 individuos con infección por el VIH y 6,613.506 no infectados. La prevalencia de combinaciones contraindicadas con TAR fue de 3,18%. Los medicamentos más implicados fueron corticoides, antipsicóticos (quetiapina), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticagrelor), antifúngicos imidazólicos, procinéticos (domperidona) y estatinas (simvastatina). Se asociaron a un mayor riesgo de potenciales interacciones graves, aparte de los fármacos anteriores y la polifarmacia, el uso de IP/p, EVG/c o ITINN como núcleo del TAR, mientras que el uso de RAL o DTG se asoció a un riesgo significativamente menor (OR= 0,72; IC95%, 0,60 a 0,88).

Demessine et al.⁴ realizaron un estudio observacional en Francia en una cohorte de más de 9.000 pacientes infectados por el VIH mayores de 65 años tratados en 2016. A 1.529 (16,8%) se les estaba prescribiendo concomitantemente un fármaco contraindicado. Esta situación tuvo un coste adicional de 2.693 dólares por año de seguimiento. La utilización de DTG o RAL se asoció a un menor riesgo de interacciones (OR ajustado= 0,02, IC 95%, 0,005 a 0,050), en comparación con el uso de un ITINN, mientras que el uso de agentes potenciados (IP/p o EVG/c) aumentó significativamente el riesgo de interacciones (OR ajustado=4,12; IC 95%, 3,34 a 5,10).

Existen diversas páginas web que permiten consultar posibles interacciones:⁵⁻⁸

<http://app.hivclinic.ca> (en inglés)

<http://www.hiv-druginteractions.org> (en inglés)

<http://www.hivmedicationguide.com> (en inglés y francés)

<http://www.interaccionesvih.com> (en español)

<http://www.clinicalcasesddis.com/> (en inglés)

Esta nueva web permite consultar casos reales de interacciones y notificar casos propios. Puede ser muy útil cuando la información es escasa.

Debido a que la información científica se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica y la información actualizada por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias: Agencia Europea del Medicamento-EMA_ (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>) y FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>).

Al evaluar las interacciones debemos considerar la capacidad de cada fármaco (tanto los FAR como los concomitantes) de actuar como *causantes* o como *receptores/víctimas* de las mismas. Por ejemplo, MVC, DTG, BIC, RPV o DOR son, en mayor o menor medida, metabolizados mediante el CYP3A4; sin embargo, no son inductores o inhibidores de ésta u otras enzimas. Por este motivo pueden ser víctimas de interacción (especialmente con inductores potentes) pero tienen riesgo escaso de causar interacciones. RAL y los ITIAN tienen escaso riesgo de interacción dado que habitualmente no son víctimas ni causantes de interacciones.

Las interacciones más relevantes son 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 (sustrato), 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.

Los FAR que presentan un mayor número de interacciones, que pueden ser potencialmente graves, son los IP/p y EVG/c (inhibidores potentes del metabolismo) y los ITINN EFV, NVP y ETR (inductores del metabolismo). Los INI DTG, BIC y, especialmente, RAL, los ITINN RPV y DOR o los ITIAN tienen un perfil de interacciones más favorable y pueden ser útiles en pacientes polimedcados para evitar riesgos. Sin embargo, es importante tener en cuenta las interacciones de los antiácidos con INI, RPV, ATV y de los inhibidores de la bomba de protones con RPV y ATV, que pueden reducir la absorción de estos FAR.

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/fdatransportal>).

Algunas interacciones farmacodinámicas (modificación del efecto, sin cambios en las concentraciones) tienen interés clínico. Algunos ejemplos son el incremento de toxicidad renal al asociar fármacos nefrotóxicos con tenofovir o la asociación de medicamentos que pueden prolongar el QTc.

En la (Tabla 9) se indican las interacciones de mayor gravedad (contraindicadas o no recomendadas) de los FAR más empleados actualmente. Para ello se han revisado 3 webs de interacciones del TAR^{5,6,8} y se han seleccionado las interacciones graves en alguna de ellas. Se han revisado también las fichas técnicas del TAR y, en caso de duda, las del fármaco asociado y la web de Montreal⁷. Las recomendaciones dudosas se han consensado con un panel de expertos.

Se han descrito interacciones importantes para el tratamiento del VHC y los FAR, que pueden consultarse en páginas web específicas <http://app.hivclinic.ca>⁵, <http://www.hivmedicationguide.com/>⁷, <http://www.hep-druginteractions.org/>, así como en las recomendaciones elaboradas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las estrategias multidisciplinares de control de fármacos que involucran a profesionales de medicina, enfermería y farmacia⁹ o las aplicaciones para dispositivos móviles pueden ser herramientas útiles para disminuir el riesgo de interacciones en pacientes con el VIH tratados con FAR.^{5-8,10}

Recomendaciones:

- Se deben reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales, medicinas alternativas, suplementos dietéticos, complementos para ganar masa muscular, medicinas alternativas o drogas recreativas 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**).
- Cuando existe riesgo de interacciones farmacocinéticas entre dos o más fármacos, no se dispone de información específica y existe la posibilidad de determinar niveles plasmáticos, debe considerarse la monitorización para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica (**C-III**).
- Considerar el uso de DTG o RAL como núcleo del TAR si el riesgo de interacciones es elevado, desconocido o incontrolable (**A-II**). BIC o DOR podrían suponer otra alternativa, aunque con menos evidencia (**C-III**).

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. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2019. pii: ciz811. doi: 10.1093/cid/ciz811. [Epub ahead of print]
3. Molas E, Luque S, Retamero A, et al. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients identified through a multidisciplinary team. *HIV Clin Trials* 2018;19:1-7.
4. Demessine L, Payro-Saint paul L, Gardner EM, et al. Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in France. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz051. doi: 10.1093/ofid/ofz051.
5. HIV/HCV drug therapy guide. Drug interaction tables. Immunodeficiency clinic, Toronto General Hospital. <http://app.hivclinic.ca> (Consultada el 30.11.2019).
6. HIV drug interactions website. University of Liverpool <http://www.hiv-druginteractions.org> (Consultada el 30.11.2019).
7. HIV Medication Guide. Centre Hospitalier de l' Université de Montreal <http://www.hivmedicationguide.com> (Consultada el 30.11.2019).
8. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. <http://www.interaccionesvih.com> (Consultada 30.11.2019).
9. Gervasoni C, Formenti T, Cattaneo D. Management of polypharmacy and drug-drug interactions in HIV patients: a 2-year experience of a multidisciplinary outpatient clinic. *AIDS Rev* 2019;21:40-49.
10. Amariles P, Giraldo N, Madrigal-Cadavid J, et al. Free InterApp ARV the subsequent version of SIMARV®: To analyse the clinical relevance of drug interactions with antiretroviral agents in patients with HIV/AIDS. *Res Social Adm Pharm* 2019 Jul 25. pii: S1551-7411(19)30721-1. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.07.014. [Epub ahead of print]

7. SITUACIONES ESPECIALES

7.1. INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH-1

La infección aguda por el VIH-1 se asocia con síntomas inespecíficos (fiebre, dolor de cabeza y/o malestar general) y banales en la mayoría de casos, por lo que con frecuencia puede pasar desapercibida, 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 élite que por otra parte son muy infrecuentes (<1%) y 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 e hiper-aguda (Fiebig I)³ 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 posteriormente. 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 élite⁴ y además tampoco se pueden identificar basalmente. Por tanto, en la práctica clínica, se debe iniciar el TAR durante la infección aguda y se debe mantener de forma indefinida como en la infección crónica. 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, en general, ya que no se ha acompañado de ningún beneficio adicional^{5,6}. No hay experiencia con biterapia.

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, pueden modificarse las manifestaciones clínicas y hasta en una tercera parte de los casos se desarrollarán MR 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 híper-aguda) 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 o TAF/FTC) y un INI reducirá más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP/p o ITINN **(A-I)**, lo que podría reducir 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, BIC o DRV/c (TAR de alta barrera genética) 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 **(A-III)**.
- Una vez iniciado el TAR debe mantenerse indefinidamente **(A-I)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henn A, Flateau 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. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nat Med* 2018;24:923-6.
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. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs* 2019;79:609-19.

7.2. INFECCIÓN POR VIH-2

Es endémica en África Occidental, con prevalencias superiores al 1% en algunas zonas de Guinea-Bissau y Costa de Marfil. A escala mundial, se estima que entre 1 y 2 millones de personas están infectadas por VIH-2, destacando Brasil e India fuera de África. El VIH-2 se transmite por las mismas vías que el VIH-1. Se deben utilizar sistemas de cribado del VIH 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 personas de esas regiones^{1,2}.

Diversas circunstancias provocan que la toma de decisiones acerca del TAR en los pacientes con VIH-2 tenga una mayor dificultad: 1) La infección por VIH-2 se caracteriza por un estadio asintomático más largo, con valores de CVP más bajos y a menudo indetectables. 2) En el momento actual no disponemos de pruebas comerciales para medir la CVP de VIH-2 ni para analizar las resistencias genotípicas en VIH-2, aunque algunos laboratorios han desarrollado procedimientos no comerciales que han sido suficientemente validados para determinar la CVP de VIH-2. 3) Los algoritmos genotípicos utilizados para predecir resistencias a FAR en el VIH-1 no son directamente aplicables al VIH-2. 4) Cuando la inmunodeficiencia avanza, los pacientes con infección por el VIH-2 se recuperan con más dificultad, con peor respuesta al TAR y normalización de linfocitos CD4+²⁻³. Aunque no se conoce el momento óptimo de inicio del TAR en los pacientes infectados por el VIH-2, probablemente se deba comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, para prevenir la progresión clínica y reducir la transmisión viral.

El VIH-2 presenta 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 otros correceptores¹. En contraposición, es sensible a los ITIAN, aunque tiene una barrera genética más baja que el VIH-1. También presenta una sensibilidad variable frente a los IP, siendo LPV, SQV y DRV los más activos²⁻³. Los INI EVG, RAL, DTG y BIC son activos frente al VIH-2 y han demostrado su eficacia en diferentes estudios clínicos que apoyan su uso dentro de las pautas preferentes ermiten⁴⁻⁸.

Recomendaciones

- Los principios generales del TAR en pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por VIH-1 **(A-III)**. Se debe iniciar el TAR tan pronto como sea posible y se aconseja monitorizar clínica y CD4 cada 6-12 meses y, si está disponible, la CVP de VIH-2 **(A-III)**.
- El uso de ITINN, MVC o ENF está contraindicado en el tratamiento de la infección por VIH-2 **(A-I)**.
- El régimen de TAR preferente de inicio en estos pacientes es la combinación de 2 ITIAN + 1 INI **(A-II)**. Como alternativa a los INI, puede aconsejarse un IP/p de los activos frente a VIH-2 (LPV, DRV o SQV) **(C-II)**.
- En pacientes con infección dual VIH-1/VIH-2 el TAR debe seguir las recomendaciones del VIH-2 **(A-III)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gottlieb G, Raugi D, Smith R. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV* 2018;5:e390-e399.
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. Wittkop L, Arsandaux J, Trevino A, et al; COHERE in EuroCoord and ACHleV2e Study Group. CD4 cell count response to first-line combination ART in HIV-2+ patients compared with HIV-1+ patients: a multinational, multicohort European study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:2869-78.
4. Requena S, Lozano A, Caballero E, et al. Clinical experience with integrase inhibitors in HIV-2 infected individuals in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1357-62.
5. Ba S, Raugi D, Smith R, et al. A trial of a single tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV-2 infection in a resource-limited setting: 48-week results from Senegal, West Africa. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1588-94.
6. Matheron S, Descamps D, Gallien S, et al. First line raltegravir/emtricitabine/tenofovir combination in HIV-2 infection: phase 2 non-comparative trial (ANRS 159 HIV-2). *Clin Infect Dis* 2018 67:1161-67.
7. Smith RA, Raugi DN, Wu VH, et al. Comparison of the antiviral activity of bictegrovir against HIV-1 and HIV-2 isolates and integrase inhibitor-resistant HIV-2 mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00014-19.
8. Requena S, Caballero E, Lozano A, et al. Treatment outcome in dually HIV-1 and HIV-2 coinfecting patients living in Spain. *AIDS* 2019;33: 2167-72.

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. Se recomienda su lectura y la de otra guía internacional sobre el tema² así como la de otras aportaciones³⁻⁸ para cualquier duda al respecto.

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

En las (Tablas 10 y 11) se recoge la actitud recomendada ante diferentes situaciones.

Recomendaciones

- El consejo pre-concepcional debe formar parte de la asistencia a la mujer con infección por el VIH-1 en edad reproductiva **(A-III)**.
- 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)**, especialmente si existen factores de riesgo.
- Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, el TAR se recomienda lo más precozmente posible, dada la posibilidad de transmisión intrauterina **(A-I)**
- La elección de los FAR concretos se basará en el estudio de resistencias y en la seguridad de los mismos (véanse las Tablas 10 y 11). Si no hay resistencias, el TAR de elección es tenofovir disoproxilo, en cualquiera de sus formas, o ABC + 3TC o FTC + RAL **(A-I)** o DTG. (excepto primer trimestre, ver más adelante) **(A-I)** 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 **(A-I)**.
- En nuestro medio, el uso de DTG no se recomienda en el primer trimestre del embarazo ni en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces **(A-II)**.
- 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)**.
- En nuestro medio las madres deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y deberán alimentarlos con una fórmula adaptada **(A-I)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Marzo, 2018. Accesible en: http://geSidaseimc.org/wpcontent/uploads/2018/05/GeSIDA_VIH_embarazo.pdf. (Consultado el 01.09.18).
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. Last updated: December 7, 2018. Accesible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (Consultado el 30.11. 2019).
3. 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.
4. 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.
5. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4:e21-e30.
6. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2019 Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. www.APRegistry.com (consultado 30.11 .2019).
7. 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.
8. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Bostwana. *N Engl J Med* 2019;381: 827-40.
9. FDA. Prezcofix pregnancy label update. (05 June 2018). Accesible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=94> (Consultado el 30.11.2019).
10. Waitt C, Low R, can de Perre P, et al. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 2018;5:e531-e536.
11. Descovy. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Accesible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/descovy-epar-product-information_es.pdf. (consultado el 30.11. 2019).

7.4 COMORBILIDADES

7.4.1. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO EN PACIENTES CON INFECCIONES OPORTUNISTAS (IO) DISTINTAS A LA TUBERCULOSIS (TB)

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 TB, 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 jirovecii* (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 (RR: 1,83; IC 95%: 1,25 a 2,68; p= 0,002)³.

En pacientes con toxoplasmosis cerebral (TC), no existen datos sobre los que basar una recomendación de 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.

Una de las IO más complicadas de tratar por su elevada morbimortalidad es la meningitis criptocócica, sobre todo en los países menos desarrollados. 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/ μ L, 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/ μ L en el LCR. La presencia de SIRI 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 el TAR 1-2 semanas tras el diagnóstico, especialmente en pacientes con poca celularidad en el LCR⁶. Estos resultados se han confirmado por una revisión sistemática de la colaboración Cochrane que incluye 4 estudios con 294 pacientes⁷. El riesgo de muerte se incrementa en un 42% cuando se inicia el TAR de forma precoz vs tardía (RR 1,42; IC95% 1,02-1,97). Este incremento en la mortalidad no parece estar claramente relacionado con el SIRI. No se dispone de ensayos clínicos que aborden esta cuestión en países desarrollados.

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 15 días), aunque no está claro si, además de la NPJ, esto es cierto para todas las IO. Concretamente, en la meningitis criptocócica (probablemente en relación con 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 IO⁶⁻⁸. En caso de presentar dos o más IO al mismo tiempo, siendo una de ellas una meningitis criptocócica o tuberculosa, el buen juicio clínico debe sopesar el beneficio o perjuicio de iniciar TAR precoz (< 2 semanas), intermedio (2-5 semanas) o tardío (> 5 semanas).

Recomendaciones

- Sin considerar la TB, en la mayoría de las IO, excepto la meningitis criptocócica, se debe iniciar el TAR lo antes posible (se recomienda en las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento de la IO) **(A-II)**.
- En pacientes con NPJ que no reciben TAR, éste se debería comenzar en las dos primeras semanas tras el diagnóstico de la NPJ **(A-I)**.
- 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) **(A-I)**.

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. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Sys Rev* 2018;7: CD009012.
8. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:516.e1-516.e18.

7.4.2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y TUBERCULOSIS (TB)

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.

Momento óptimo de inicio del TAR en pacientes infectados por el VIH-1 con TB ²⁻⁴.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar TAR siempre durante el tratamiento de la TB, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+ en sangre, ya que se disminuye el riesgo de muerte **(A-I)**.
- El momento óptimo de iniciar el TAR depende de la cifra de linfocitos CD4+ en sangre. Si es <50 células/mL, debe iniciarse lo antes posible, tras comprobar la tolerancia al tratamiento antituberculoso y no más tarde de las dos primeras semanas **(A-I)**. Si es >50 células/mL, puede retrasarse el inicio del TAR hasta finalizar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso (8 semanas) **(A-I)**.
- En el caso de meningitis tuberculosa, se recomienda demorar el inicio de TAR hasta las 8 semanas, independiente de la cifra de linfocitos CD4+ **(A-I)**.

Con las recomendaciones previas se disminuye el riesgo de efectos adversos y el desarrollo de SIRI, sin comprometer la supervivencia.

Pautas de TAR.

La principal dificultad radica en las posibles interacciones medicamentosas con los fármacos antituberculosos, especialmente relevantes en el caso de las rifamicinas.

Tanto para los pacientes que inician TAR como para los pacientes que ya están recibiendo TAR, el régimen debe construirse de acuerdo a los principios para la elección de FARV en pacientes en tratamiento para TB que se sintetizan a continuación. Además, hay que tener en cuenta, cuando proceda, los antecedentes de resistencias o intolerancias a FARV.

- **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. Una excepción la constituye TAF porque la rifampicina disminuye su concentración plasmática un 55%⁵.
- **Elección del tercer fármaco.** La mayor experiencia y los mejores resultados se han obtenido con EFV. La mayor parte de las guías de TAR no consideran al EFV un fármaco de primera elección para iniciar el tratamiento. Sin embargo, en el caso de los pacientes con TB, sigue constituyendo el fármaco de elección.

- **Alternativas terapéuticas como terceros fármacos.** Existen datos sólidos para recomendar como alternativas pautas que incluyan RAL a dosis de 800 mg/12 horas⁶, o DTG (50 mg/12 horas)⁷. RAL a dosis de 400 mg/12 horas no ha demostrado la no inferioridad frente a EFV⁸. Con las alternativas actualmente disponibles no se recomienda la administración de MVC salvo en casos excepcionales.
- **Fármacos que no pueden utilizarse.** No se pueden coadministrar con rifampicina los otros ITINN diferentes de EFV (RPV, ETR y DOR), ningún IP (potenciado o no), ni EVG, ni RAL 1200 mg una vez al día, ni BIC⁹ ni cabotegravir¹⁰. Existen argumentos farmacocinéticos en contra de la administración de rifampicina con RAL en su nueva formulación de administración 1200 mg una vez al día o BIC.

Recomendaciones

- Elección de los ITIAN. Se puede utilizar ABC, TDF, 3TC o FTC **(A-I)** No está recomendado el uso de TAF y rifampicina **(A-II)**.
- Elección del tercer fármaco. El EFV sigue constituyendo el fármaco de elección **(A-I)** a dosis estándar, independientemente del peso, sin necesidad de aumentarla a 800 mg/día **(A-I)**.
- Alternativas terapéuticas como terceros fármacos. RAL a dosis de 800 mg/12 horas **(A-II)**, o DTG (50 mg/12 horas) **(A-II)**. No debe utilizarse RAL a dosis de 400 mg/12 horas **(A-I)**. No se recomienda la administración de MVC salvo en casos excepcionales **(A-III)**. En el caso excepcional de que un IP fuese la única opción de TAR debe sustituirse rifampicina por rifabutina y realizar el ajuste correspondiente en las dosis de los fármacos **(A-I)**.

Síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica (SIRI).

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

Recomendaciones

- En caso de SIRI no debe interrumpirse el tratamiento antituberculoso ni el TAR **(A-III)**.
- En pacientes con TB y menos de 100 CD4/uL se recomienda administrar prednisona (40 mg/día durante 2 semanas y luego 20 mg/día durante 2 semanas más) para prevenir el desarrollo de SIRI¹¹ **(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 graves¹² **(A-II)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivero A, Pulido F (coordinadores). Recomendaciones de GeSIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo 2018). http://www.GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/GeSIDA_TB_en_VIH.pdf (Consultado 30.11.2019).
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. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1670-78.
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 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:459-67
7. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2019 Mar 28. Pii:ciz256. doi: 10.1093/cid/ciz256. [Epub ahead of print]
8. Marcy O, Chazallon C, Messou E, Eholié S, Bhatt N et al. Virologic efficacy of raltegravir vs. efavirenz-based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: W48 results of the ANRS 12300 Replate TB2 trial 10th IAS Conference on HIV Science. Mexico 21-24 July 2019 Abstract# MOAB0101
9. Custodio JM, West SK, Collins S, et al. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. 25th CROI. Boston. 4-7 March 2018. Abstract 33.
10. Ford SL, Sutton K, Lou Y, Zhang, Z, Tenorio A, Trezza C, et al. Effect of rifampin on the single-dose pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. pii:e00487-17.
11. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018; 379:1915-25.
12. 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 TAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal crónica es frecuente en la población infectada por el VIH y se sitúa alrededor del 12%¹. La función renal se estima mediante la ecuación CKD-EPI, que se considera el método de elección actual². Para una visión completa del diagnóstico, prevención y tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH se recomienda consultar el documento de consenso ad hoc elaborado por GeSIDA, la SEN y la SEQC³ y alguna revisión específica posterior a su publicación⁴. La dosificación de los fármacos según el FGe se expone en la (Tabla 12).

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, ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina **(A-II)**.
- En general se desaconseja el uso de coformulaciones de FAR, en los que alguno de los fármacos precise ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa. La coformulación de TDF/FTC/c/EVG no debe emplearse en pacientes con FGe <70 ml/min⁵. Las co-formulaciones de TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV y ABC/FTC/DTG no deben emplearse en pacientes con FGe <50 ml/min y las coformulaciones de DTG/3TC, TAF/FTC/c/EVG, TAF/FTC/BIC, TAF/FTC/RPV y TAF/FTC/c/DRV no deben 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 la 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 ITINN, un INI no potenciado (DTG o RAL), DRV potenciado con RTV, DRV potenciado con RTV con 3TC, DTG con 3TC o DTG con RPV **(A-III)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0195443.
2. Cristelli MP, Cofán F, Rico N, et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrol* 2017;18:58.
3. Gorriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrología* 2014; 34(Suppl 2):1-81.
4. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2017;377:2363-74.
5. 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)

La AEEH y la SEIMC han actualizado recientemente una guía de manejo de la hepatitis C, que incluye al paciente coinfectado¹, la cual recomendamos consultar para más detalles. Entre las causas de daño hepático en los pacientes con infección por el VIH, la esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica, es una causa frecuente de hepatopatía y cobra mayor relevancia con la menor prevalencia de la hepatitis vírica^{2,3}.

7.4.4.1. CUÁNDO INICIAR EL TAR EN PACIENTES 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^{4,5}.

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 se iniciará el tratamiento de la hepatitis. Opcionalmente, sobre todo en pacientes controladores de élite, 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^{6,7}. TAF ha demostrado no inferioridad respecto a TDF en el tratamiento del VHB tanto en HBeAg+ como en anti-HBeAg^{8,9}. La retirada de un tratamiento eficaz frente al VHB, puede dar lugar a una exacerbación de la hepatitis con consecuencias potencialmente graves¹⁰.

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 primero el TAR **(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 contra el 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 autolimitados¹¹.

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

En pacientes con cirrosis estadio A de Child-Pugh se puede usar cualquier FAR, con las consideraciones antes expuestas. En pacientes con insuficiencia hepatocelular (estadios B y C de Child-Pugh) existen, en general, pocos datos (Tabla 13), aunque el tratamiento con algunos IP (ATV, FPV a dosis ajustadas) se ha mostrado seguro en este escenario^{12,13}.

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 INI ofrecen ventajas en estos pacientes. En estadios A y B de Child-Pough no se requieren ajuste de dosis^{14,15,16}. En estadio C, RAL a las dosis habituales ha demostrado buena tolerabilidad¹⁷ y su metabolismo no depende del citocromo P450. El metabolismo de DTG y BIC depende en parte del citocromo CYP3A4. Respecto a EVG/c el riesgo de toxicidad es mayor ya que además de su parcial metabolismo por el citocromo CYP3A se sobreañade el efecto inhibitorio de cobicistat a este sistema.

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^{18,19}. (<https://www.hiv-druginteractions.org>)¹⁹. En este sentido, en el paciente coinfectado por VIH que inicia el TAR, se debería tomar en consideración en la elección de la pauta de TAR las interacciones potenciales con el tratamiento frente a VHC, ya que es previsible el tratamiento a corto plazo de ambas infecciones.

Recomendaciones

- 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 **(A-III)**.
- En pacientes con hepatopatía crónica y función hepática conservada, incluida la cirrosis estadio A de Child-Pugh se puede utilizar cualquier FAR **(A-I)**, pero se recomienda evitar los dideoxineucleósidos y NVP **(A-III)**.
- En pacientes con insuficiencia hepatocelular leve/moderada (Child-Pugh A o B), los ITIAN (salvo ABC), los INI, RPV, DOR o DRV no precisan ajuste de dosis y son fármacos de elección **(A-II)**.
- En pacientes en estadio de Child-Pugh C, se deben considerar como pautas preferentes aquellas basadas en RAL **(A-II)**, y DTGy BIC **(B-III)**.
- Antes de prescribir un tratamiento con AAD en un paciente que recibe TAR, debe consultarse una aplicación informática actualizada de interacciones farmacológicas **(A-II)**.
- En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe iniciar el TAR incluyendo TDF o TAF y FTC o 3TC **(A-I)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. Accesible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf (accedido el 30/11/2019).
2. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS* 2017;31:1621-32.
3. Soti S, Corey KE, Lake JE, et al. NAFLD and HIV: Do sex, race, and ethnicity explain HIV-related risk?. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:212-22.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Pharmacol Drug Dev* 2013;2:342-8.
15. Custodio JM, Rhee M, Shen G, et al. Pharmacokinetics and safety of boosted elvitegravir in subjects with hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2564-9.

16. Merli M, Galli L, Marinaro L. Pharmacokinetics of dolutegravir and rilpivirine in combination with simeprevir and sofosbuvir in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with liver cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:812-5.
17. 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.
18. 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.
19. HEP drug interaction checker. University of Liverpool. <http://www.hep-druginteractions.org/> (Consultada el 30.11.2019).

7.4.5. NEOPLASIAS

Se recomienda la lectura de documentos específicos acerca de las neoplasias en pacientes con infección por el VIH¹⁻³. En general, el TAR debe iniciarse lo antes posible.

Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia o radioterapia tienen riesgo de inmunodepresión y disminución de la cifra de linfocitos CD4+ en sangre, 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 antineoplásicos, principalmente de aquellos FAR que se metabolizan por la vía del CYP450^{2,4}. Los IP/p se asocian a neutropenia más profunda y prolongada cuando se coadministran con la quimioterapia de los linfomas²⁻⁴. Algunos de ellos, así como la RPV, alargan el intervalo QT, lo que podría potenciar este efecto cuando se usan junto a determinados fármacos antineoplásicos^{2,4}. Además, los IP/p 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 reciban quimioterapia **(A-II)**. Como alternativa a RAL se puede considerar el uso de DTG y DOR **(C-III)**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panel de expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los Tumores No Definitivos de SIDA e Infección por el VIH (actualización marzo 2019). Accesible en: http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/05/GeSIDA_DC_TumoresNoDefinitivos_Marzo_2019_14_05_19.pdf. (Consultada el 30.11.2019).
2. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCErVIH 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. Accesible en: 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 antineoplastic 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 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

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 ha publicado en relación con estas guías, pero posterior en el tiempo, 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 <http://GeSIDA-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/> (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

Recomendaciones

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Molina JA, Martínez E, Blasco AJ, et al. Analysis of the costs and cost-effectiveness of the guidelines recommended by the 2018 GeSIDA/Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(3):151-159.

9. 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 ²
Exploración física completa ³	Sí	Anual ²
Estudio de contactos	Sí	Si nuevas ITS
Serología VIH-1 si la infección no está confirmada	Sí	
Carga viral del VIH-1	Sí	A las 4 semanas del inicio o cambio del TAR y posteriormente cada 3-12 meses ⁴
Determinación de linfocitos T CD4+ (número total y porcentaje)	Sí	Cada 3-12 meses ⁴
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	Sí	Cuando se determinen los CD4
Estudio genotípico de resistencia ⁵	Sí	Si fracaso virológico
HLA B*5701	Sí	
Tropismo viral ⁶	Optativo	Si se va a utilizar MVC o tras su fracaso
Hemograma	Sí	Cuando se soliciten CD4 o según indicación clínica
Estudio básico de coagulación	Sí	Según indicación clínica
Bioquímica sanguínea que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y lipídico	Sí	Cada 3-12 meses
Perfil metabólico óseo (Ca, P y Vitamina D)	Sí	Según indicación clínica
Análisis elemental de orina y sedimento y bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina ⁸	Sí	Según criterio clínico, comorbilidades presentes y fármacos antirretrovirales ⁷
Cálculo del riesgo cardiovascular: - Framingham adaptado a la población con VIH (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)
G6PD (si origen africano, asiático, área mediterránea ⁸)	Optativo	
Serología de VHA (IgG), VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), VHC y Lúes ⁹	Sí	Si VHA y VHB negativos valorar vacunación y control de respuesta serológica Si VHC y Lúes negativo: repetir al menos anualmente en función del riesgo o sospecha
Serología de rubeola, sarampión, parotiditis, varicela	Según historia vacunal	Según indicación clínica
Serología de toxoplasma (IgG)	Sí	Según indicación clínica
Serología de CMV (IgG)	Optativo	Según indicación clínica
Serología de <i>Trypanosoma cruzi</i> o <i>Strongyloides stercoralis</i> ¹⁰	Optativo	Según indicación clínica

Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
ARN VHC ¹¹	Sí	Antes del tratamiento frente al VHC, para evaluar la respuesta y, en caso de curación, si riesgo de reinfección ¹²
Genotipo VHC ¹³	Sí	Si recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB ¹⁴	Sí	Cada 6-12 meses
Pruebas del PPD o IGRA ¹⁷	Sí	Si inicialmente negativa, 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 ¹⁶	Sí	Según indicación clínica
Ecografía hepática ^{13,17}	Sí	Cada seis meses si cirrosis hepática ¹⁸
Elastografía hepática ^{13,17}	Sí	Anual ¹⁹
Esófago-gastroscopia ²⁰	Sí	Cada 2-3 años si no hay varices y cada 1-2 años en caso de varices grado I ²¹
Citología cervical uterina ²²	Sí	Si normal, repetir anualmente
Citología anal ²³	Optativo	Según indicación clínica
Electrocardiograma ²⁴	Optativo	Según indicación clínica
Densitometría ósea ²⁵	Optativo	Según indicación clínica
FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX) ²⁶	Optativo	Según indicación clínica
Cribado de ITS ²⁸	Sí	Según riesgo
Fondo de ojo ²⁷	Optativo	Según indicación clínica
Viremia de CMV ²⁸	Optativo	Según indicación clínica
Antígeno criptocócico en suero ²⁹	Optativo	

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, hábitos sexuales y consumo de tóxicos.

² O siempre que el paciente lo requiera

³ Debe incluir medida de la presión arterial, peso, talla y medidas antropométricas (perímetro de cintura).

⁴ 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). Consultar el Documento de consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH de 2018.

⁵ Debe incluir la transcriptasa inversa y la proteasa; la integrasa sólo si hay evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con INI o el paciente fracasa durante un régimen que incluya esta familia

⁶ Realizar solo si se prevé utilizar MVC en el esquema terapéutico

⁷ Si se usa TDF o fármacos nefrotóxicos, 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 en muestra aislada de orina

⁸ En caso de iniciar profilaxis con dapsona o sulfonamida

⁹ Inicialmente test treponémico y no treponémico, posteriormente únicamente no treponémico si el treponémico es positivo.

¹⁰ 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). En las personas inmigrantes se debe considerar la realización de serologías según las recomendaciones de evaluación y vacunación de enfermedades prevenibles indicadas para esta población.

¹¹ Si co-infección por VHC. Se recomienda consultar las Guías EASL 2018:

<https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>

¹² Cada 6-12 meses en HSH o “chemsex”

¹³ Sólo si infección activa por VHC (RNA+)

¹⁴ Si co-infección por VHB se recomienda su determinación antes de iniciar el TAR. Recomendable en pacientes con antiCore aislado.

¹⁵ La sensibilidad es menor en personas con infección por el VIH y se acentúa a mayor inmunosupresión, recomendándose la determinación de IGRA si la prueba de PPD ha sido negativa, especialmente en pacientes muy inmunosuprimidos (<200 CD4). La especificidad de PPD disminuye en vacunados (BCG), por lo que se recomienda la utilización de IGRA

¹⁶ Especialmente en pacientes pertenecientes a poblaciones con una elevada prevalencia de tuberculosis, criterios de bronquitis crónica o tabaquismo

¹⁷ Si co-infección por VHB

¹⁸ En VHC Fibroscan > 14kpa y en VHB > 9 kpa con ALT normal y > 12 kpa con ALT elevada.

¹⁹ Salvo nuevas hepatopatías, sólo 1-2 controles tras RVS de VHC.

²⁰ Si cirrosis hepática.

²¹ Falta evidencia sobre la periodicidad en VHC tras RVS.

²² Si se detectan células atípicas, realizar colposcopia y biopsia

²³ Inicialmente, ofrecer a 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 anoscopia de alta resolución y biopsia (evidencia de beneficio desconocida; defendida por algunos expertos)

²⁴ Especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y/o que vayan a iniciar fármacos que puedan producir problemas de conducción cardíaca

²⁵ Se deben de identificar los factores de riesgo de desarrollar alteraciones de la densidad mineral ósea. Se recomienda seguir las recomendaciones el Documento de consenso de GeSIDA sobre osteoporosis en la infección por VIH de mayo de 2016 (enlace)

²⁶ 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)

²⁷ Considerar en pacientes con <50 CD4, en los que la retinitis por CMV puede cursar de manera asintomática inicialmente hasta en un 50% de los casos.

²⁸ El riesgo de enfermedad de órgano diana por CMV aumenta drásticamente en pacientes con <100 CD4. En pacientes asintomáticos de riesgo (<100 CD4 y viremia de CMV) el tratamiento con valganciclovir no ha demostrado beneficio clínico, por lo que la determinación debe realizarse si hay sospecha de enfermedad por CMV. (enlace)

²⁹ Considerar en pacientes con <100 CD4, especialmente si provienen de países con recursos limitados en los que la prevalencia de meningitis criptocócica es >3%. El tratamiento anticipado con fluconazol ha demostrado disminuir la mortalidad en África (enlace). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a Europa.

Tabla 2. Recomendaciones sobre TAR de inicio en pacientes con infección por el VIH-1

Recomendaciones
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1 ¹ (A-I)
El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico ² (A-II)

Nota:

¹ 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.

² La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezarlo. 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.

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 no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	-ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo -DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. -No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF**	- DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	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
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/µL - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, 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	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF**	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	-Existe la combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF*	-No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. -Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. -Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. -Se debe tomar siempre con una comida.

Nota:

† En el caso de mujeres embarazadas o de pacientes con tuberculosis estas recomendaciones no son válidas y se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes y las guías específicas.

Si se opta por un inicio rápido tras, el diagnóstico, es habitual no disponer del resultado del estudio de resistencias ni de la determinación de HLA-B*5701, por lo que no se deben utilizar regímenes basados en ITINN ni con abacavir. Si se inicia el TAR antes de disponer de los resultados del recuento de linfocitos CD4+ o CVP hay que evitar de inicio los regímenes cuya recomendación esté condicionada por estos resultados (como los basados en rilpivirina o la combinación DTG+3TC).

Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas.

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

‡ 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.

* La utilización de tenofovir como tenofovir disoproxil (TDx) puede considerarse una alternativa a TAF cuando no se asocie a un fármaco potenciado y siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan otros factores de riesgo para desarrollarlas.

** DRV se puede potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat disminuye el número de pastillas al estar disponible la combinación coformulada en un solo comprimido. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones con ritonavir o cobicistat, que en ocasiones no coinciden.

*** DOR, y la combinación coformulada de DOR/3TC/TDF han sido aprobadas por la EMA aunque en el momento de redactar estas guías aún no están disponibles en España.

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

TAR actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio	Recomendación
TDF	Osteopenia/osteoporosis	Obligado	A-I
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 del FGe. Obligado si se desarrolla insuficiencia renal o parámetros de disfunción tubular	A-I
EFV o DTG	Sintomatología del SNC: mareo, trastornos del sueño	Obligado	A-I
EFV o DTG	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
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 cardio-vascular	B-II
Múltiples comprimidos	Comprimido único	No se ha demostrado que el cambio sea necesario en la mayoría de los pacientes	B-III
DTG BIC, COBI, TAF	Teratogenicidad peri concepción Sin datos de seguridad en embarazo	Obligado en en mujeres que deciden quedarse embarazadas	A-II A-III

Tabla 5. Recomendaciones sobre cambios entre FAR, con el motivo de cambio y la evidencia sobre la eficacia del cambio

TAR actual	Motivos del cambio*	TAR nuevo**	Recomendación**
Cambio a regímenes que siguen incluyendo 3 fármacos			
TDF TDF/FTC	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso	ABC TAF/FTC	A-II A-I
ABC/3TC	Decisión clínica	TAF/FTC	A-I
ITINN + 2 ITIAN	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso; Decisión clínica; Evitar toxicidad de los ITINN (especialmente de EFV sobre SNC); Disminución del número de comprimidos; Evitar interacciones	BIC/FTC/TAF EVG/c/FTC/TAF DTG/ABC/3TC RAL + 2 ITIAN DOR/3TC/TDF ^b RPV/FTC/TAF	A-III A-I A-I A-I A-I A-I
ATV/r DRV/r 800/100 mg	Disminución del número de comprimidos	ATV/c DRV/c	A-I
IP/p + 2 ITIAN ^a	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso; Decisión clínica; Dislipemia o síntomas gastrointestinales por IP/p; Disminución del número de comprimidos; Evitar interacciones	BIC/FTC/TAF EVG/c/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG + 2 ITIAN RAL + 2 ITIAN DOR/3TC/TDF ^b RPV/FTC/TAF DRV/c/FTC/TAF	A-I A-III, A-I A-I A-I A-I A-I A-III A-I
INI + 2 ITIAN	Decisión clínica; Disminución del número de comprimidos	BIC/FTC/TAF DTG/ ABC/3TC	A-I A-I
Cambio a regímenes con menos de 3 fármacos^a			
IP/p + 2 ITIAN ^a	Evitar efectos adversos del régimen actual; Simplificación	DRV/p o ATV/p + 3TC	A-I
IP/p o ITINN o INI + 2 ITIAN ^a	Evitar efectos adversos del régimen actual; Simplificación; Evitar interacciones	DTG/3TC DTG/RPV	A-I A-I
IP/p + 2 ITIAN Regímenes varios	Evitar efectos adversos del régimen actual; Simplificación	DTG + DRV/p	A-I, A-II

Nota:

* Véase en el texto la justificación de los motivos del cambio para cada pauta.

** Por orden alfabético dentro de cada familia (INI, ITINN, IP)

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

^a El cambio desde una pauta con dos ITIAN más un IP/r a dos ITIAN más un ITINN o INI de baja barrera genética y el cambio desde cualquier pauta a regímenes de menos de 3 fármacos solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de todos los fármacos de la nueva pauta.

^b DOR//TDF/3TC ha sido aprobada por la EMA, aunque en el momento de redactar estas guías aún no está comercializada en España.

Tabla 6. 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 de comparación	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
Estudios de rescate tras primer fracaso virológico							
DRV/r (ODIN ²⁹)	- 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 (DAWNING ¹⁹)	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	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 snapshot 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 + 2 ITIAN	312			
LPV/r+RAL (SECOND-LINE ²⁰)	-CV >500 cop/mL -1 ^{er} TAR ≥ 24 sem. -Naive a LPV/r -Naive a RAL	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
LPV/r+RAL (EARNEST ²¹)	- CV >400 cop/mL -1 ^{er} TAR 2 ITIAN+1 ITINN ≥ 48 sem. -Naive a IP	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN - LPV/r monoterapia después de 12 semanas de inducción con RAL	433 426 418	Endpoint principal: "Buen control de la enfermedad VIH" a las 96 semanas: 64% 60% 55% CV < 50 copias/ml: 73% 74% 44%	Raltegravir + LPV/r fue no inferior a LPV/r + ITIAN para todos los <i>endpoints</i> primarios y secundarios	-Cuando se administraron con LPV/r en el tratamiento de segunda línea, los ITIAN mantuvieron una actividad virológica sustancial sin evidencia de un aumento de la toxicidad, y no hubo ninguna ventaja al reemplazarlos con raltegravir. -El control virológico fue inferior con la monoterapia con LPV/r
LPV/r+RAL (A5273 SELECT study ²²)	-CV > 1000 cop/mL -1 ^{er} TAR basado en ITINN ≥ 24 sem.	Fase III Aleatorizado Abierto No inferioridad (Margen: 10%)	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2 ó 3 /ITIAN	260 255	Fracaso virológico 48 s.: 10.3% vs 12,4%	- LPV/r + RAL es no inferior a LPV/r + 2 ó 3 ITIAN)	- Los datos del estudio avalan las recomendaciones de la OMS del uso de LPV/r+ 2 ó 3 ITIAN tras el FV a pautas de primera línea basadas en ITINN - LPV/r + RAL es una terapia alternativa bien tolerada y segura, especialmente si no se pueden utilizar ITIAN
ETR (TMC125-C227 ²³)	-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/p 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 - 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 de comparación	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
Estudios de rescate avanzado							
DRV/r (TITAN ²⁸)	-CV >1000cop/mL -TAR ≥ 12 sem -Naive a LPV/r ,TPV, 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 superioridad para CV<50 cop/mL y 400 cop/mL	- DRV/r > LPV/r si CV> 5 log10 - FV 10% (DRV), 22% (LPV) - MR a IP e ITIAN más frecuentes con LPV
DRV/r (POWER 1/2 ²⁷)	- CV >1000cop/mL - FV múltiples - MR a IP ≥ 1	Fase IIB Aleatorizado No ciego ITT-LOVR	- DRV/r BID 600/100 +TO - IP/p comparador +TO	131 124	- 45%: <50cop/mL - 10%: <50cop/mL Δ 37% (IC95%: 25-46) <50cop/mL	DRV/r 600/100 BID > IP/p comparador	- La superioridad de DRV/r fue independiente del uso de ENF, CV basal, n° MR a IP o fármacos activos en la TO
RAL (BENCHMRK 1/2 ²⁴)	- CV >1000 cop/mL, mientras reciben TAR - Resistencia documentada 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 ^{25,26})	- 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 experiencia 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 muerte disminuyeron en pacientes con ETV + DRV/r
MVC (MOTIVATE 1/2 ³²)	- CV > 5000 cop/mL - Tropismo 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/ETR (TRIO ³⁴)	-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 células/μL - Incidencia de EA de grado 3/4: 14,6%
EVG/r (GS-US-183-0145 ⁴¹)	-CV>1000 cop/mL - MR o más de 6 meses ≥2 clases de FAR	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/p 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/p	- La administración de EVG es QD. No diferencias de efectos adversos entre ambos brazos

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos de comparación	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
DTG (SAILING ⁴²)	- CV \geq 1000 copias/mL - MR a \geq 2 familias de FAR - 1 o 2 FAR activos en la TO - Naive a INI	- 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 1-2 ⁴³)	- CV \geq 1000 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL - Resistencia a ITIAN, ITNN, IF o IP - \geq 1 FAR activo en TO de la cohorte 1	-Fase IIb -2 cohortes -1ª fase monote-rapia 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-3 ⁴⁴)	- CV \geq 500 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL/EVG - Resistencia a \geq 2 familias de FAR - \geq 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+ \geq 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-4 ⁴⁶)	- Resistencia genotípica a RAL/EVG. + resistencia a \geq 2 familias diferentes - \geq 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 (log10) día 8 respecto a basal: -1.06 cop/mL (DTG) vs. -0.10 cop/mL (place-bo) (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) ⁴⁷	Amplia experiencia a TAR y \leq 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% para 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 \geq 100.000 cop/mL.	Fostemsavir mostró una eficacia similar a ATV/r a la semana 48.	Fostemsavir fue bien tolerado No discontinuaciones por EA
Fostemsavir (AI438011) BRIGHTE ^{48,49}	- Cohorte aleatorizada: CVP>400 y 1 o 2 clases ARV disponibles pero sin posibilidad de construir régimen viable - Cohorte no aleatorizada: CVP>400 y sin ningún ARV aprobado disponible	- Fase III - Cohorte aleatorizada (3:1) FTR vs placebo 8 días y posteriormente FTR+OBT, a 96 semanas -Cohorte no aleatorizada: FTR +OBT a 96 semanas	FTR 600 mg bid + tratamiento optimizado	203 69 99	Eficacia semana 24 - Cohorte aleatorizada: CVP<40 54% - Cohorte no aleatorizada: CVP<40 36%	Se han presentado resultados hasta semana 24. Este estudio Fase III sigue en marcha.	Día 8 bajada CVP >0.5 log1065% y >1 log10 46% (mediana 0.79 log10) Semana 24 SAEs 30%, relacionados con FTR 2%
Ibalizumab (TMB-301) ⁵⁰	- CV \geq 1000 copias/mL - Resistencia genotípica \geq 1 FAR de las 3 familias y ser sensible a \geq 1 FAR	-Fase III. -Brazo único, a 24 sem	-7 días igual FAR. -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 1.1 log10 respecto basal a los 10 días -55% y 48% con una reducción \geq 1 y \geq 2 log10 -43%: < 50 cop/mL en 24 sem; 50%: <200 copias en 24 sem.	Ibalizumabada 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 7. Frecuencia reportada y tipo de reacciones adversas sobre el sistema nervioso central de los antirretrovirales disponibles*

	Efavirenz	Rilpivirina	Etravirina	Doravirina	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir	Bictegravir
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	-	-	-	-	+	-	-	-

Nota: *Según la ficha técnica más reciente disponible en www.ema.europa.eu. Frecuencia de efectos adversos: +++, >10%; ++, 1-10%; +, 0.1-1%.

Tabla 8. Efectos secundarios tardíos más característicos de los antirretrovirales más utilizados en la actualidad

Fármacos	Efectos adversos
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (Factores de riesgo: afectación renal u ósea previas, presencia de factores de riesgo convencionales, duración de la exposición a TDF, bajo peso y edad avanzada, uso de potenciadores como ritonavir o cobicistat)	<ul style="list-style-type: none"> - Afectación tubular renal y descenso del filtrado glomerular. 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 y muy prevalente déficit de vitamina D, que condiciona un hiperparatiroidismo secundario. - 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. - La sustitución de TDF por TAF se ha asociado con aumento de peso.
Abacavir	<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
Inhibidores de la proteasa	<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 y DRV/r se han asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, - ATV puede producir hiperbilirrubinemia y excepcionalmente ictericia y coleditiasis. Es el único IP actual que no se ha implicado en un mayor riesgo de infarto de miocardio. La hiperbilirrubinemia de ATV 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, en menor medida, DRV/r se han asociado ocasionalmente a litiasis renal - Los IP se han asociado a descensos en la densidad mineral ósea superiores a otros fármacos en pacientes naive. Este efecto está mediado al menos en parte por la interacción con TDF
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos neuropsicológicos mantenidos, (aunque sean de bajo grado pueden resultar difíciles de tolerar a largo plazo) - Aumento del riesgo 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 este efecto es desconocido - Se ha asociado a ginecomastia, aunque este efecto clínico es controvertido - Se ha asociado a teratogenicidad en modelos animales y en alteraciones neurológicas fetales. EFV no es un fármaco de elección en las 8 primeras semanas de gestación: si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada es posible continuar su uso.
Rilpivirina	<ul style="list-style-type: none"> - La ficha técnica de RPV indica que puede asociarse a efectos adversos del SNC (ver Tabla 7), cuya frecuencia e intensidad clínica es muy inferior a la descrita para EFV.
Etravirina	<ul style="list-style-type: none"> - La ficha técnica de ETV indica que puede asociarse a efectos adversos del SNC (ver Tabla 7), cuya frecuencia e intensidad clínica es muy inferior a la descrita para EFV.
Doravirina	<ul style="list-style-type: none"> - La ficha técnica de DOR indica que puede asociarse a efectos adversos del SNC (ver Tabla 7), cuya frecuencia e intensidad clínica es muy inferior a la descrita para EFV.
Inhibidores de integrasa	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los INI disponibles Los tres INI disponibles se han asociado con efectos secundarios neuropsicológicos. Se han descrito más frecuentemente asociados a DTG. Los más frecuentemente descritos son insomnio, cefalea, irritabilidad o ansiedad. Generalmente suelen ser leves y transitorios, aunque se han reportado casos que han obligado a la discontinuación. - Aunque los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún hallazgo relevante, DTG se ha asociado a un exceso de riesgo de defectos neurológicos en recién nacidos cuyas madres tomaron DTG en el momento de la concepción y se ha descrito un caso en el hijo de una paciente que inició DTG en la semana 8 de embarazo. - El tratamiento con INI, y particularmente con DTG y BIC, se ha asociado a una ganancia de peso, cuyo significado clínico se desconoce.

Tabla 9. 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 de FAR del mismo grupo o de distintos potenciadores. Ocasionalmente contiene algunas interacciones de interés de asociaciones que pueden emplearse (p.ej antiácidos, antihistamínicos-H2 e inhibidores de la bomba de protones). En este caso se ha eliminado la cruz roja indicativa de “no administrar”.

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Abemaciclib					X ↑FCO ¹			X NR	X ↑FCO ¹	X ↑FCO ¹	X ↑FCO ¹						
Abiraterona								X NR									
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 ²	↓ARV ²	↓ARV ²	X ↓ARV ²	↓ARV ²		↓ARV ²		↓ARV ^h	↓ARV ^h							
Apixaban					↑FCO ³			X ↓fco	↑FCO ³	↑FCO ³	↑FCO ³	↑FCO ³					
Atazanavir/rito		X NR						X NR									
Atazanavir/cobi		X NR ⁴						X NR ⁵									
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					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Bexaroteno					X ↓ARV		X ↓ARV	X ↓ARV	↓ARV	X ↓ARV	↓ARV	X ↓ARV					
Bictegravir								X NR	X NR ⁴	X NR							
Bosentan					X NR	X NR ⁶	X ↓ARV			X NR		X NR					
Bosutinib					X NR ⁷			X NR ⁷	X NR ⁷	X NR ⁷	X NR ⁷	X NR ⁷					
Budesonida					X NR ⁸				X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸					
Cabozantinib					↑FCO ⁴³		↑TOX ¹⁷		X ↓↑FCO ⁴²	↑FCO ^{43,17}	↑FCO ^{43,17}	↑FCO ⁴³					
Carbamacepina	X NR ⁹	X C		X NR	X C	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X C	X C					X NR
Carbón activo	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV	X NR ¹⁰ ↓ARV
Ceritinib							↓ARV ¹¹ ↑TOX	X NR	X NR ¹² ↑TOX	X NR ¹²	X NR ¹²	X NR ¹²					
Ciclesonida					X NR ⁸				X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸					
Ciclosporina		X NR															
Cidofovir (M.E.)																X NR	
Clarithromicina					FCO ¹³		FCO ¹³	X↑RA ↓FCO	FCO ¹³	FCO ¹³	FCO ¹³	FCO ¹³					
Clozapina					X ↑FCO				X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO					
Clopidogrel					X ↓FCO ³⁸			X ↓FCO ³⁸	X ↓FCO ³⁸	X ↓FCO ³⁸	X ↓FCO ³⁸	X ↓FCO ³⁸					
Cobimetinib					X NR			X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
Colchicina					↑FCO ¹⁴				↑FCO ¹⁴	↑FCO ¹⁴	↑FCO ¹⁴	↑FCO ¹⁴					
Crizotinib					X NR		↓ARV ↑TOX ¹⁶	X NR	↓ARV ↑TOX ¹⁶	↓ARV ↑TOX ¹⁶	X NR	X NR					
Dabigatran					X ↑FCO ³					X ↑FCO ³		X NR ³					
Dabrafenib					X NR	X NR ¹⁷	X NR	X ↓FCO	X NR	X NR	X NR	X NR					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Darunavir/rito								X NR ¹⁸									
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 ⁸		X C	X ↓↑FCO ↓ARV	X NR ⁸	X NR ⁸	X ↑FCO ↓ARV ⁸	X NR ⁸					
Didanosina (ddl)																	X NR
Dihidroergotamina					X C			X C	X C	X C	X C	X C					
Dofetilida (no comercializado en España)	X C	X C															
Dolutegravir								X NR ⁹									
Domperidona					X C				X C	X C	X C	X C					
Doravirina																	
Dronedarona					X C				X C	X C	X C	X C					
Efavirenz (EFV)	X NR ⁹	X NR			X NR				X NR ⁹	X NR	X NR ¹⁸	X NR					
Eletriptán					X NR			X ↓↑FCO	X NR	X NR	X NR	X NR					
Eliglustat					X NR ¹⁹			X ↓↑FCO ²³	X NR ¹⁹	X NR ¹⁹	X NR ¹⁹	X NR ¹⁹					
Elvitegravir/cobicistat								X NR									
Emtricitabina																	
Enzalutamida	X ↓ARV ⁹	X NR	X ↓ARV	X NR	X C	X C	X ↓ARV	X ↓ARV	X NR	X C	X C	X C					
Eplerenona					X C				X C	X C	X C	X C					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Ergotamina					X C			X C	X C	X C	X C	X C					
Eslicarbazepina	X NR ↓ARV	X NR ↓ARV	↓ARV		X NR ↓ARV	X NR ⁶	X NR		X NR ↓ARV	X NR ↓ARV	X NR ↓ARV	X NR ↓ARV					
Esomeprazol							X C		X NR ²⁰	X NR ²⁰							
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		X NR					
Everolimus					X C				X C	X C	X C	X C					
Éxtasis (3,4- metilendioxfetamina)					X ↑FCO				X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO					
Famotidina							↓ARV ^r		↓ARV ^r	X NR ^r							
Felbamato (no comercializado en España)					X ↓ARV		X ↓ARV			X ↓ARV		X ↓ARV					
Fenitoína	X NR ^b	X NR		X NR	X C	X C	X C	X ↓FCO	X NR	X C	X NR	X C					X NR
Fenobarbital	X NR ^b	X NR		X NR	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					
Flurazepam					↑FCO ²³				↑FCO ²³	↑FCO ²³	↑FCO ²³	↑FCO ²³					
Fluticasona					X NR ⁸				X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸	X NR ⁸					
Fosamprenavir/ritonavir		X NR															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 ²³								

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Glecaprevir/pibrentasvir								X NR	X C ²⁵ ↑TOX	X NR	X NR	X NR					
Halofantrina					X ↑FCO		X ↑TOX	X ↑↓FCO	X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO	X ↑FCO					
Hidroxizina							↑TOX ¹⁵		X C ↑TOX ¹⁵	X C ↑TOX ¹⁵							
Hypericum (Hierba de San Juan)	X NR ^b	X C			X C	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					
Idelalisib								X NR									
Imatinib								X ↓FCO									
Indinavir (IDV)/ritonavir		X NR															X NR
Interleukina 2 = aldesleukina																	X NR
Irinotecan					X NR			X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
Isavuconazol								X C									
Itraconazol					X NR ²⁶			X ↓FCO	X NR ²⁶	X NR ²⁶	X NR ²⁶	X NR ²⁶					
Ivabradina					X C				X C	X C	X C	X C					
Ketoconazol					X NR ²⁶			X ↓FCO	X NR ²⁶	X NR ²⁶	X NR ²⁶	X NR ²⁶					
Lamivudina (3TC)																	
Lansoprazol							X C		X NR ^p	X NR							
Lapatinib					X NR ²⁷			X ↓FCO	X NR ²⁷	X NR ²⁷	X NR ²⁷	X NR ²⁷					
Lercanidipino					X NR				X NR	X NR	X NR	X NR					
Lesinurad					X NR	X NR ⁶	X NR			X NR		X NR					
Levonorgestrel								X ↓FCO		X C							
Lidocaína sistémica y tópica					X ↑FCO ⁴⁴				X ↑FCO ⁴⁴	X C ⁴⁴	X C ⁴⁴	X C ⁴⁴					
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)		X NR						X NR ²⁸									
Lovastatina					X C				X C	X C	X C	X C					
Lumacaftor/ivacaftor				X NR	X C	X C	X ↓FCO	X ↓FCO	X NR	X C	X ↓FCO	X C					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Lumefantrina								X ↓FCO									
Lurasidona					X C		↑TOX ¹⁷	↓FCO	X C	X C	X C	X C					
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					
Midostaurina					X C	X NR ⁶		X C	X NR ↑TOX ¹⁷	X C	X NR	X C					
Mitomicina																	X NR
Mitotano				X NR	X C	X C	X C		X NR	X C	X C	X C					
Modafinilo					c	X NR ^{C2}	X ↓ARV	X ↓FCO ↓ARV	X ↓ARV	X NR	X ↓ARV	X NR					
Mometasona					X NR ⁸				X ↑FCO ⁸	X NR ⁸	X ↑FCO ⁸	X NR ⁸					
Naloxegol					X NR				X NR	X NR	X NR	X NR					
Nevirapina (NVP)	X NR ^b	X NR			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							
Olaparib					X NR ³⁰			X NR	X NR ³⁰	X NR ³⁰	X NR ³⁰	X NR ³⁰					
Ombitasvir/paritaprevir/r/ dasabuvir (no comercializado en España)		X NR			X C		X NR	X C	ARV ³¹	X NR	ARV ³¹	X NR					
Omeprazol							X C		X NR ²⁰	X NR							
Osimertinib							↑TOX ¹⁷	X NR	↑TOX ¹⁷	↑TOX ¹⁷							
Oxcarbazepina		X NR			X NR	X C	X C			X NR		X NR					X NR
Palbociclib					X NR ³²				X NR ³²	X NR ³²	X NR ³²	X NR ³²					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Pantoprazol							X C		X NR ²⁰	X NR							
Pazopanib					X N ³³		↑TOX ¹⁷	X N	X NR ↑TOX	X NR ↑TOX	X N ³³	X N ³³					
Pentamidina																X NR	
Pimozida					X C			X C	X C	X C	X C	X C					
Ponatinib					↑FCO ³⁴			X NR	↑FCO ³⁴	↑FCO ³⁴	↑FCO ³⁴	↑FCO ³⁴					
Posaconazol								X ↓FCO									
Prednisona					X ↑FCO ⁵				X ↑FCO ⁵	X ↑FCO ⁵	X ↑FCO ⁵	X ↑FCO ⁵					
Primidona	X NR ⁹	X NR		X NR	X C	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 ²⁰	X NR							
Raltegravir																	
Ranitidina							↓ARV ²²		↓ARV ²²	X NR ²²							
Ranolazina					X C				X C	X C	X C	X C					
Regorafenib					X NR			X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
Ribociclib					X NR ³⁵			X C	X C ³⁵	X C ³⁵	X NR ³⁵	X NR ³⁵					
Rifabutina		X NR			X NR	↓ARV ⁶	↓ARV ²⁹			X NR		X NR					X NR
Rifapentina (ME)		X NR		X NR	X C	X C	X C		↓ARV	X C	X NR	X C					X NR
Rifampicina	X NR ^b	X C		X NR	X C	X C	X C		X C	X C	X C	X C					X NR
Rilpivirina																	
Rivaroxaban					X NR ³			X ↓FCO	X NR ³	X NR ³	X NR ³	X NR ³					
Rolapitant						X NR											
Salmeterol					X NR				X NR	X NR	X NR	X NR					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Saquinavir/ritonavir		X NR															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 ³⁶				X NR ³⁶	X NR ³⁶	X NR ³⁶	X NR ³⁶					
Simeprevir					X NR			X NR	X NR	X NR	X NR	X NR					
Simvastatina					X C				X C	X C	X C	X C					
Sofosbuvir/velpatasvir (ver velpatasvir/sofosbuvir)																	
Sucralfato	Ver antiácidos conteniendo aluminio																
Sunitinib					X NR ³⁷			X ↓FCO	X NR ³⁷	X NR ³⁷	X NR ³⁷	X NR ³⁷					
Tamoxifeno							X ↓ARV										
Temsirolimus					X NR				X NR	X NR	X NR	X NR					
Tenofovir																	
Tenofovir alafenamida		X NR															
Terfenadina (no comercializado en España)					X ↑FCO			X C	X C	X C	X C	X C					
Ticagrelor					X C ³⁸			X ¿? ³⁸	X C ³⁸	X C ³⁸	X C ³⁸	X C ³⁸					
Tipranavir/r		X NR		X NR ^a											X NR		X NR
Tobramicina																	X NR
Tolterodina					X NR ³⁹				X NR ^u	X NR ^u	X NR ^u	X NR ^u					
Triamcinolona					X NR ⁸				X NR ³⁹	X NR ³⁹	X NR ³⁹	X NR ³⁹					
Triazolam					X C			X C	X C ⁸	X C ⁸	X C ⁸	X C ⁸					
Vancomicina																	X NR
Vandetanib							X C ↑TOX ¹⁵	X NR	X C ↑TOX ¹⁵	X C ↑TOX ¹⁵							
Velpatasvir/sofosbuvir								X NR									
Venetoclax					X C ⁴⁰			X NR	X C ⁴⁰	X C ⁴⁰	X C ⁴⁰	X C ⁴⁰					

	DTG	BIC	RAL	RAL 1200 mg QD	EVG/c	DOR	RPV	EFV	ATV/r	ATV/c	DRV/r	DRV/c	FTC	3TC	ABC	TDF	TAF
Vismodegib								X NR									
Voriconazol					X NR ⁶				X NR ⁴¹	X NR ⁴¹	X C ⁴¹	X C ⁴¹					
Voxilaprevir/Sofosbuvir/ Velpatasvir								X NR ↓FCO	X NR ↑FCO	X NR ↑TOX	↑FCO	↑FCO				↑ARV	↑FARV

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” o “no debe emplearse” 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.

Superíndices:

¹ Si no es posible evitar la coadministración, se debe reducir la dosis de abemaciclib: en pacientes con 150 mg/12 h reducir a 100 mg dos veces al día; en pacientes con dosis reducida de 100 mg dos veces al día reducir a 50 mg dos veces al día; en pacientes con dosis reducida de 50 mg dos veces al día mantener la dosis de abemaciclib con un estrecho control de los signos de toxicidad. Alternativamente, se puede reducir la dosis a 50 mg una vez al día o suspender el tratamiento. En caso de suspender el inhibidor de CYP3A4, la dosis de abemaciclib se debe aumentar a la dosis utilizada previamente (después de 3 a 5 semividas del inhibidor CYP3A4).

² **Antiácidos:** En general, presencia de resistencia a INI, evitar cualquier antiácido en combinación con INI.

- BIC: con Al o Mg: BIC 2h antes del antiácido o junto con alimentos 2 horas después del antiácido. No se recomienda la administración concomitante con sucralfato. Con Fe: BIC al menos 2 horas antes del suplementos de hierro, o tomar los dos juntos con alimentos.

- DTG: debe tomarse como mínimo 2h antes o 6h después de los preparados que contengan Al (incluyendo sucralfato), Mg o multivitamínicos. Con carbonato de calcio o fumarato ferroso puede administrarse el dolutegravir conjuntamente con el antiácido siempre que se tomen con alimentos.

- EVG/cobi: se recomienda espaciarlo 4h de los antiácidos.

- RAL QD: evitar antiácidos ya sea juntos o separados, incluso los de calcio.

- RAL BID: con Al (incluyendo sucralfato) y 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 Ca: interacción sin importancia clínica.

- 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.

³ Dabigatran administrado de forma simultánea con ritonavir podría suponer una alternativa más segura que rivaroxaban, 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, el uso de dabigatran con cobicistat podría aumentar el riesgo de sangrado. Probablemente sea porque cobicistat es más inhibidor de la P-gp intestinal que ritonavir. Con apixaban, la ficha técnica americana recomienda para una dosis de 5 mg/12h al añadir un inhibidor potente del CYP3A4 y P-gp (como ritonavir o cobicistat) ajustar dosis de mantenimiento a 2,5 mg/12h, mientras que si la dosis inicial es de 2,5 mg/12h, evitar la asociación. Una serie de 6 casos apoya este ajuste (la dosis inicial empleada en TVP fue de 5 -10 mg/12h los 7 primeros días, seguido de 2,5 mg/12h).

⁴ También atazanavir no potenciado.

⁵ 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.

⁶ DOR asociada a inductores moderados del CYP3A4: con rifabutina: aumentar DOR a 100 mg dos veces al día (espaciados aproximadamente 12 horas). Con el resto de inductores moderados no se ha estudiado. Si no es posible evitar la combinación, aumentar DOR a 100 mg dos veces al día (espaciados aproximadamente 12 horas).

⁷ Si no es posible evitar la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A con bosutinib, reducir la dosis de bosutinib o interrumpir el tratamiento.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ El carbón activo puede retener fármacos en su superficie dificultando su absorción. La información es escasa y se desconoce el tiempo que deben separarse los fármacos para evitar la interacción. Evitar en lo posible.

¹¹ Ceritinib, mediante la inhibición del CYP3A4, puede aumentar los niveles de RPV. Ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT, por lo que se recomienda precaución.

¹² Si no es posible evitar la coadministración, reducir la dosis de ceritinib a un tercio aproximadamente (dosis no comprobada clínicamente), redondeándola al múltiplo de 150 mg más cercano. Si el paciente tolera bien una dosis reducida, ésta puede incrementarse de nuevo vigilando estrechamente la seguridad, para evitar que el paciente resulte insuficientemente tratado. Después de la interrupción del tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A, restablecer la dosis previa.

¹³ Si insuficiencia renal: ClCr 30-60 mL/min: reducir 50% la dosis de claritromicina; ClCr<30 mL/min: reducir 75% la dosis de claritromicina.

¹⁴ colchicina: no debe administrarse junto con RTV o COBI en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática; en el resto de casos asociar con precaución.

¹⁵ La administración conjunta con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes está contraindicada.

¹⁶ La administración conjunta con fármacos que prolongan el intervalo QT no está recomendada (en caso imprescindible, monitorizar electrocardiograma)

¹⁷ Precaución por riesgo de prolongar el intervalo QT.

¹⁸ 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.

¹⁹ Antes de iniciar eliglustat debe genotiparse el CYP2D6. En metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 no debe emplearse eliglustat en ninguna circunstancia. El uso de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 combinado con inhibidores potentes o moderados del CYP2D6 está contraindicado. RTV y COBI son inhibidores potentes del CYP3A4 y débiles del CYP2D6. Sería preferible emplear TAR con INI no potenciados. En caso imprescindible, consultar la ficha técnica del fármaco (ajustes de dosis complejos basados en la función renal, función hepática e interacciones).

²⁰ IBP: ATV/c: no se recomienda. ATV/r: no se recomienda. Si la combinación de ATV/r con un IBP es inevitable, valorar 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).

²¹ 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).

²² antagonistas H2:

ATV/c: para los pacientes que NO tomen tenofovir DF, se debe administrar ATV/c una vez al día con alimentos simultáneamente con o por lo 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 SI 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 SI tomen tenofovir DF, si se administra de forma conjunta ATV/r y un antagonista de receptor-H2, se recomienda un aumento de ATV/a 400/100 mg. No se debe superar una dosis 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.

²³ Información escasa. Valorar riesgo/beneficio. Si es posible, emplear otras combinaciones.

²⁴ 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).

²⁵ La administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con ATV/r está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT. Se produce un aumento importante de los niveles de glecaprevir (AUC 6 veces mayor) y, en menor medida, de pibrentasvir.

²⁶ itraconazol/ketoconazol: no se recomiendan dosis del antifúngico mayores a 200 mg c/24h.

²⁷ 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.

²⁸ EFV: junto con LPV/r se recomienda aumentar la dosis de LPV/r a 600/150 mg c/12h.

²⁹ La ficha técnica de rilpivirina recomienda aumentar la dosis a 50 mg/día en presencia de rifabutina, basado es estudios farmacocinéticos. Dado que no hay experiencia clínica con este ajuste de dosis, se recomienda valorar otras pautas de TAR.

³⁰ Si no es posible evitar la coadministración, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

³¹ 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.

³² Si la administración concomitante es inevitable, se debe reducir la dosis de palbociclib a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de palbociclib (tras 3-5 semividas del inhibidor: aprox 36-60h para los IP) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A.

³³ Se recomienda evitar la administración concomitante y si no es posible, reducir la dosis de pazopanib a 400mg/día y monitorizar las reacciones adversas y reducir la dosis de nuevo si se observan reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

³⁴ Según ficha técnica, cuando se coadministre ponatinib con inhibidores potentes del CYP3A, se recomienda reducir la dosis inicial de ponatinib a 30 mg.

³⁵ Según ficha técnica, evitar el uso de ribociclib con los inhibidores potentes de CYP3A4 por riesgo de prolongación del intervalo QT clínicamente significativa. Si no se puede evitar, reducir la dosis a 400 mg/24h. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste y debido a la variabilidad interpaciente, se recomienda un seguimiento estrecho. En caso de toxicidad, reducir dosis o interrumpir el tratamiento temporalmente. Si se suspende el inhibidor potente de CYP3A4, después de al menos 5 semividas del inhibidor de CYP3A4, restablecer la dosis previa de ribociclib.

³⁶ 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.

³⁷ Evitar el uso de inhibidores potentes del CYP3A4 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.

³⁸ 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 su eficacia antiagregante plaquetaria. No se recomienda el uso de prasugrel en edad ≥ 75 años, por aumento del riesgo de hemorragia.

³⁹ 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.

⁴⁰ Según datos de ficha técnica, el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes del CYP3A4, está contraindicado al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis debido al mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral. Durante esta fase debería valorarse un cambio de TAR como por ejemplo a raltegravir, dolutegravir o bictegravir. Para los pacientes que hayan completado la fase de ajuste de dosis y estén recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, si el uso de ritonavir/ cobicistat es imprescindible, la dosis de venetoclax debe reducirse a un 25% (reducción del 75%). Se recomienda monitorización estrecha de efectos adversos y ajustar

la dosis si es necesario. En caso de cambio de TAR a otro que no sea inhibidor potente del CYP3A4, deberá restablecerse la dosis estándar de venetoclax a los 2 ó 3 días después de la interrupción del IP o cobicistat.

⁴¹ 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®).

⁴² El efecto resultante de la interacción no está bien establecido (EFV es un inductor moderado del CYP3A4 y un inhibidor de MRP2). Hasta no disponer de más datos, se recomienda evitar la coadministración.

⁴³ Según la ficha técnica europea precaución con inhibidores potentes del CYP3A4. Según la ficha técnica americana evitar la asociación y, en caso de no poder evitarla, reducir la dosis de cabozantinib en 20 mg (por ej: de 60 mg a 40 mg/día o de 40 mg a 20 mg/día) y reanudar la dosis que se usó antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4 al cabo de 2 o 3 días después de la interrupción del inhibidor potente del CYP3A4.

⁴⁴ En cambio no existe riesgo de interacción con lidocaína a dosis bajas para la administración de intramusculares.

Tabla 10. Manejo del TAR en distintas situaciones de la gestación

	Semana inicio del TAR	Fármacos	Comentarios
Gestante sin tratamiento ¹	Inicio lo más precoz posible	ATV/r, DRV/r o RAL o DTG (except primer trimestre) + 2 ITIAN*	Si al diagnóstico la gestación está avanzada es preferible usar RAL o DTG
Gestante en TAR	Mantener TAR	Evitar combinaciones con riesgo elevado de toxicidad (d4T+ddl) o menor eficacia (3 ITIAN). No recomendado DTG durante DTG en el primer trimestre	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 resistencias ¹	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 VIH ¹	Inicio en el momento del diagnóstico	ATV/r, DRV/r o RAL o DTG (except primer trimestre) + 2 ITIAN*. Ajustar en cuanto se conozca el genotipado	Si el diagnóstico es en el tercer trimestre, es preferible usar pauta basada en RAL o DTG y 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		Confirmar que los fármacos que toma pueden ser utilizados en primer trimestre de embarazo, si no, adaptar TAR para ello (ver Tabla 11)	Insistir en la adherencia y en mantener la CVP indetectable pre-via al embarazo.

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

** Con el término TDF nos referimos a cualquiera de las sales de tenofovir disponibles (fumarato, fosfato, maleato, succinato)

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 11. Recomendaciones sobre el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa)
ITIAN	Lamivudina Abacavir ¹ Tenofovir ² disoproxilo ² Emtricitabina	Zidovudina ³	Didanosina Estavudina ⁴ Tenofovir alafenamida ⁵
ITINN		Rilpivirina ⁶ Efavirenz ⁷	Nevirapina Etravirina ⁵ Doravirina ⁵
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 ⁵ Maraviroc ⁵
INI	Raltegravir 400 c/12 h.	Dolutegravir en el segundo y tercer trimestre	Elvitegravir ⁵ Dolutegravir, en el primer trimestre (ver texto) Bictegravir ⁵

* Indicados cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección. No hay datos (o los datos son limitados) acerca de: etravirina, doravirina, bictegravir, elvitegravir, tipranavir ni enfuvirtida.

** Contraindicados con cobicistat.

¹ Si el alelo HLA-B*5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad.

² Debe considerarse especialmente para el tratamiento en pacientes con coinfección por VHB. Además, datos publicados sugieren que es un fármaco eficaz y probablemente seguro.

³ 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.

⁴ Riesgo de acidosis láctica grave si se asocian ddl y d4T.

⁵ No hay datos o estos son limitados.

⁶ 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).

⁷ Categoría D, potencialmente teratógeno, aunque datos observacionales sugieren que no hay mayor riesgo de malformaciones congénitas. No es de elección en las 8 primeras semanas de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada, es posible continuar su uso.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ No se recomienda con TDF/FTC.

Tabla 12. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y en hemodiálisis

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal otra alternativa	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
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos	Lamivudina (3TC)	150 mg/12h o 300 mg/24h	CI \geq 30: 150 mg c/12 h ó 300 mg c/24 h CI 15-29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI <5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) No administrar Combivir® y Trizivir® si CI <50 mL/min, ni Dovato® si CL < 30 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	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)	En cápsulas CI >30: 200 mg c/24h CI 15-29: 200 mg c/72h CI <15: 200 mg c/96h En solución (10 mg/ml)*: CI >30: 240 mg (24 ml) c/24h CI <15: 60 mg (6 ml) c/24h Combos con FTC: no administrar a pacientes con CI <30 mL/min	HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h. Comenzar la HD 12 h tras la toma de FTC o administrar post-HD No se ha estudiado en diálisis peritoneal. Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)
	Zidovudina (AZT)	300 mg/12h	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12h. CI <10: 300 mg c/24h. No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	300 mg c/24h. 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.
	Tenofovir (TDF) Se recomienda valorar riesgo/beneficio del empleo de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal. 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.	300 mg/24h	Se recomienda emplear la formulación en gránulos. CI \geq 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 132 mg (4 cacitos)/24h CI 20-29: 65 mg (2 cacitos)/24h CI 10-19: 33 mg (1 cacito)/24h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI <10 sin HD. No administrar TDF en coformulaciones a dosis fijas (Truvadar®, Atriplar®, Eviplera® y Stribildr®) si CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente).	HD: 16,5 mg (medio cacito) tras completar cada sesión de HD de 4h.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal otra alternativa)	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Tenofovir Alafenamida (TAF) se usa coformulado con FTC y BIC, EVG/c, DRV/c o RPV. Menor declive de función renal, menor proteinuria y menor reducción de DMO que con TDF/FTC.	10 mg por vía oral/24 h con EVG/c (Genvoya) y DRV/c (Symtuza©) 25 mg por vía oral/24 h en otras formulaciones a dosis fijas	Seguro en pacientes con FGe \geq 30 ml/min. No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para pacientes con FGe < 30 ml/min. Combos con TAF: no administrar a pacientes con CI <30 mL/min	No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz (EFV)	600 mg/24h	No requiere ajuste de dosis. Atripla®: en pacientes con CI <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	No requiere ajuste de dosis.	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.
	Doravirina	100 mg/24 h	No requiere ajuste de dosis.	No se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal otra alternativa)	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) En combinación con cobicistat y TDF, se recomienda no usar con FGe < 70 ml/min	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. 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.
	Darunavir (DRV)	800 mg/24h (con 100 mg/24h de RTV)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis En combinación con cobicistat y TDF, se recomienda no usar con FGe < 70 ml/min	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 (IDV)	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 otra alternativa)	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Lopinavir (LPV/r)	400/100 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	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. 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.
	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
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.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal otra alternativa)	Dosis en Hemodiálisis/ diálisis peritoneal
	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.
	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 Cl <70 ml/min. Si el Cl durante el tratamiento se reduce a Cl<70 ml/min monitorizar estrechamente la función renal (ver ficha técnica de Stribild®), si se reduce a Cl<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 Cl <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 Cl >30 ml/min sin producirse cambios en la tasa de Cl 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)	Dosis variable en función de los antirretrovirales asociados, consultar ficha técnica. En general. 150 mg/12h siempre que estén presentes inhibidores potentes del CYP3A4 como los IP/r (excepto TPV/r). 300 mg/12h junto con TPV/r, ITIAN, NVP y RAL 600 mg/12h junto con inductores importantes del CYP3A4 como EFV	En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis. 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/r (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. Con CI <80 ml/min y en combinación con FPV/r administrar 150 mg c/12h. Con CI <80 ml/min y en combinación con TPV/r no se requiere ajuste de dosis (300 mg c/12h). (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).	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) Escasa eliminación a través de la HD.

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 13. Indicación de cada FAR según la fibrosis hepática

TAR	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
TDF	+	+	+
TAF	+	+	+
FTC	+	+	+
3TC	+	+	+
ABC	+	NR	NR
DTG	+	+	SD; precaución
ABC-3TC-DTG	+	NR	NR
RAL	+	+	PD; precaución
TDF-FTC-EVG	+	+	NR
BIC	+	+	SD; precaución
RPV	+	+	SD; precaución
TDF-FTC-RPV	+	+ (precaución)	SD; precaución
EFV	+ (precaución)	PD; NR	Contraindicado
ETR	+	+ (precaución)	SD; precaución
DOR	+	+	SD; precaución
DRV/r/cob	+	+	NR
ATVr	+ (precaución)	+ (precaución) 300 mg sin RTV	NR
ATV/cob	+ (precaución)	NR	NR
LPVr	+	+	NR
FPVr	700 mg/100mg/1 2h	450 mg/12h 100 mg/24h	300 mg/12h 100mg/24h
MVC	+	precaución	SD; precaución
T20	+	+	+

+: Fármaco seguro, no precisa ajuste de dosis;

PD: Pocos datos.

SD: sin datos suficientes sobre la dosis recomendable o la seguridad;

NR: no recomendado

10. DECLARACION DE TRANSPARENCIA (CONFLICTOS DE INTERÉS)

- **Jose Ramón Arribas** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Teva, Alexa y Serono; ha disfrutado de becas para investigación clínica de ViiV Healthcare y Gilead Sciences; y ha recibido compensación económica por charlas de Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.
- **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.
- **Enrique Bernal** 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 Gilead Sciences, y honorarios 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.
- **Adriá Curran** ha recibido ayudas para asistencias a congresos de Gilead Sciences y Janssen Cilag; ha recibido compensación económica por charlas y labores de consultoría de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme, y ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación y actividades de educación biomédica de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.
- **Carmen de Mendoza** ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratorios y Roche. Su institución ha recibido becas para estudios y proyectos de investigación en los que es investigador principal.
- **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
- **Carlos Dueñas** ha recibido honorarios por participar en simposios y asesorías de los laboratorios 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

- **María 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.

- **Ana González-Cordón** ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha efectuado labores de consultoría para ViiV Healthcare; ha recibido ayudas para la asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag, 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.

- **Arkaitz Imaz** ha efectuado labores de consultoría para Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de ayudas para investigación clínica de Gilead Sciences y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme; compensación económica por presentaciones con fines educativos de Gilead Sciences; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

- **José Antonio Iribarren** declara no tener conflictos de interés.

- **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.

- **Celia Miralles** ha recibido honorarios por asesoría y charlas con fines educativos de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y becas para asistencia a congresos y reuniones de Gilead Sciences y Merck Sharp & Dohme.
- **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.
- **M^a 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.
- **Rosario Palacios** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.
- **Roger Paredes** ha efectuado labores de consultoría para Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, AELIX Therapeutics y ViiV Healthcare; ha disfrutado de ayudas para investigación clínica de Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences y ViiV Healthcare; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.
- **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.
- **Rosa Polo declara** no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento.

- **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, Janssen Cilag, 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.
- **Pablo Ryan** ha recibido becas de investigación de Gilead Sciences y Merck Sharp & Dohme; pagos por ponencias y asesorías de Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.
- **Matilde Sánchez Conde** ha recibido honorarios por colaboraciones de Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.
- **José Sanz Moreno**, ha participado en ensayos clínicos promovidos por Bristol-Myers Squibb y ViiV Healthcare; ha desarrollado labores de consultoría 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

- **Inés Suárez** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios ViiV Healthcare, ha recibido compensación económica por presentaciones docentes de GILEAD, Viiv Healthcare, Merck Sharp & Dohme y Bristol-Myers Squibb, y ha recibido becas para la asistencia a congresos y reuniones de ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme y GILEAD.
- **Miguel Torralba** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por presentaciones para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, 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.
- **María Velasco** ha recibido honorarios y/o ayudas para actividades con fines docentes o ponencias de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.
- **Isabel Viciano** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences; ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Ha recibido ayudas para asistencias a congresos de Gilead Sciences y ViiV Healthcare.
- **Francesc Vidal** ha recibido honorarios y/o ayudas para actividades docentes y/o proyectos de investigación 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.