

**Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida
respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados
por el virus de la inmunodeficiencia humana
(Actualización enero 2016)**

Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida



Comité de Redacción*

Coordinadores:

Antonio Rivero (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC. Córdoba</i>
Rosa Polo (PNS)	<i>Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid</i>
Jose A. Pérez Molina (GeSIDA)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>

Redactores Generales:

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

Redactores y Revisores:

Antonio Antela (GeSIDA)	<i>Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela</i>
Koldo Aguirrebengoa (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Cruces. Bilbao</i>
José Ramón Arribas (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid.</i>
Víctor Asensi (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.</i>
Juan Berenguer (GeSIDA)	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>
José Ramón Blanco (PNS)	<i>Hospital San Pedro. Logroño</i>
Vicente Boix (GeSIDA)	<i>Hospital General Universitario. Alicante</i>
Jose Luis Casado (PNS)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Bonaventura Clotet (GeSIDA)	<i>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona</i>
Manuel Crespo (PNS)	<i>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona</i>
Pere Domingo (GeSIDA)	<i>Hospitals Universitaris Arnau de Vilanova & Santa Maria. Universitat de Lleida (UdL). Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida. Lleida</i>
Carlos Dueñas Gutiérrez (PNS)	<i>Hospital Universitario (HUBU). Burgos</i>
Vicente Estrada (GeSIDA)	<i>Hospital Clínico San Carlos. Madrid</i>
Federico García (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario San Cecilio. Granada</i>
José María Gatell (GeSIDA)	<i>Hospital Clínic Universitari/IDIBAPS.UB. Barcelona</i>
Juan L Gómez Sirvent (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife</i>
Juan González-García (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ. Madrid</i>
Félix Gutiérrez (GeSIDA)	<i>Hospital General Universitario. Elche</i>

José Antonio Iribarren (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Donostia. San Sebastián</i>
Hernando Knobel (GeSIDA)	<i>Hospital del Mar. Barcelona</i>
Josep Maria Llibre (GeSIDA)	<i>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona</i>
Juan E. Losa (PNS)	<i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)</i>
Josep Mallolas (GeSIDA)	<i>Hospital Clinic. Barcelona.</i>
Ana Mariño (PNS)	<i>Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol</i>
José M. Miró (GeSIDA)	<i>Hospital Clinic Universitari/IDIBAPS.UB. Barcelona</i>
Santiago Moreno (GeSIDA)	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Rosario Palacios (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
Juan Antonio Pineda (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla</i>
Federico Pulido (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid.</i>
Esteban Ribera (GeSIDA)	<i>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.</i>
Rafael Rubio (GeSIDA)	<i>Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid</i>
José Sanz Moreno (PNS)	<i>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá</i>
Jesús Sanz Sanz (PNS)	<i>Hospital Universitario de la Princesa. Madrid</i>
María Jesús Téllez (PNS)	<i>Hospital Clínico San Carlos. Madrid</i>
Javier de la Torre (GeSIDA)	<i>Hospital Costa del Sol. Málaga</i>
Montserrat Tuset (GeSIDA)	<i>Hospital Clinic Universitari/IDIBAPS. Barcelona</i>

Agradecimientos:

La Junta Directiva de GeSIDA y el Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de: Pablo Bachiller Luque, Belén Box, Esther Cabrero Loinaz, Santiago Cenoz Gomis, Inmaculada Clotet, Manuel Cotarelo, Adrià Curran Fàbregas, Pedro Ferrer, Marcela González, Francisco Ledesma, Jose Emilio Martin Herrero, Nuria Sánchez, Oscar Rincón, Felipe Rodriguez Alcántara, José Verdejo Ortés y Eugenia Vispo

Índice

Abreviaturas utilizadas	h
1. Introducción	1
1.1. Justificación, objetivos y alcance	1
1.2. Metodología	1
2. Evaluación clínica y de laboratorio para guiar el TAR	3
2.1. Evaluación clínica	3
2.2. Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios	3
2.2.1. <i>Linfocitos CD4+</i>	4
2.2.2. <i>Carga viral plasmática</i>	5
2.2.3. <i>Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales</i>	6
2.2.4. <i>Resistencia del VIH frente a los fármacos antirretrovirales</i>	6
2.2.5. <i>Determinación del alelo HLA-B*5701</i>	7
2.2.6. <i>Determinación del tropismo del VIH</i>	8
Tabla 1	9
3. Tratamiento antirretroviral inicial	12
3.1. Cuándo iniciar el TAR	12
3.2. Qué combinación de TAR debe utilizarse	15
3.2.1. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido</i>	15
3.2.2. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</i>	16
3.2.3. <i>Inhibidores de la proteasa potenciados</i>	20
3.2.4. <i>Inhibidores de la integrasa</i>	22
Tabla 2	24
Tabla 3	25
4. Cambio del TAR en pacientes con Carga viral suprimida	29
4.1. Cambio de antirretrovirales. Consideraciones virológicas	30
4.2. Cambio de FAR de la misma clase	32
A. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido</i>	32
B. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</i>	33
C. <i>Inhibidores de la proteasa</i>	34
4.3. Cambio de FAR de distinta clase	35
A. <i>De ITIAN a INI</i>	35
B. <i>De ITINN a INI</i>	36
C. <i>De inhibidores fusión a Inhibidores de la integrasa</i>	36
D. <i>De IP/r a ITINN</i>	37
E. <i>De IP/r a INI</i>	38

F. Cambio a TAF/FTC/COBI/EVG desde pautas con TDF	38
G. Cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas con 2ITIAN e IP, ITINN o INI	39
4.4. Terapia dual con lamivudina y ATV/r o LPV/r	39
4.5. Monoterapia con IP potenciados	40
4.6. Seguimiento posterior a un cambio de régimen de TAR eficaz	41
Tabla 4	42
Tabla 5	43
Tabla 6	44
5. Fracaso del tratamiento antirretroviral	48
5.1. Definiciones	48
5.2. Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico	48
5.3. Objetivos del TAR tras el fracaso virológico	48
5.4. Estrategias para mejorar el éxito de los TAR de rescate	49
5.5. Escenarios clínicos de fracaso virológico	49
<i>Fracaso virológico con viremias bajas</i>	49
<i>Fracaso virológico precoz</i>	50
<i>Fracaso virológico avanzado</i>	51
<i>Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas</i>	53
Tabla 7	55
6. Factores que condicionan el éxito del tratamiento antirretroviral	60
6.1. Adherencia	60
6.2. Tolerabilidad y efectos adversos del TAR	62
Tabla 8	65
6.3. Interacciones farmacológicas	67
Tabla 9	69
7. Situaciones especiales	83
7.1. Infección aguda por VIH	83
7.2. Infección por VIH-2	85
7.3. Embarazo	86
Tabla 10	88
Tabla 11	89
Tabla 12	90
7.4. Comorbilidades	91
7.4.1. TAR de inicio en pacientes con infecciones oportunistas no-TB	91
7.4.2. TAR y tuberculosis	93
7.4.3. Uso de FAR en pacientes con insuficiencia renal	96
Tabla 13	98
7.4.4. Hepatopatías (VHB, VHC, cirrosis hepática)	107

Tabla 14	109
<i>7.4.5. Neoplasias</i>	111
8. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de antirretrovirales	112
9. Declaración de conflictos de interés	115

Abreviaturas utilizadas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
COBI	Cobicistat
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
FGe	Filtrado glomerular estimado
EFV	Efavirenz
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENF	Enfuvirtida
ERC	Enfermedad renal crónica
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
FV	Fracaso virológico
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
ITIAN	Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido
ITS	Infecciones de transmisión sexual

ITT	Análisis por intención de tratamiento
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones de resistencia
MVC	Maraviroc
NVP	Nevirapina
OT	Análisis “en tratamiento”
PPE	Profilaxis post-exposición
PrPE	Profilaxis pre-exposición
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)
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TO	Tratamiento optimizado
TPV	Tipranavir
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VH (A,B,C)	Virus de la hepatitis (A, B o C)
ZDV, AZT	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 manejo de los FAR ha adquirido gran complejidad por la aparición de distintas familias y sus múltiples facetas en cuanto a eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones, uso tanto en situaciones clínicas especiales, como en 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 17 años un documento de consenso sobre TAR en adultos que, al igual que los de otras instituciones y sociedades científicas¹⁻³, se ha venido actualizando anualmente. Dichas actualizaciones se publican tanto en la revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica como en las páginas de GeSIDA y del PNS.

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

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 y proporcionarles recomendaciones que puedan guiar sus decisiones terapéuticas.

1.2. Metodología

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

publicaciones científicas (*PubMed* y *Embase*; idiomas: español, inglés y francés) y de las comunicaciones a los congresos más recientes hasta el 30 de octubre de 2015.

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

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 profesional, pueden utilizarse algunos de los parámetros específicos incluidos en el documento de indicadores de calidad asistencial en la atención a personas infectadas por el VIH, elaborado por GeSIDA⁴.

Referencias bibliográficas

1. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. (Version 8.0, Octubre 2015). <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (consultada 16.12.2015).

2. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (consultada 16.12.2015).

3. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014;312:410-25.

4. von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suarez-Lozano I, Saura RM, 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 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

2.1. Evaluación clínica

Se realizará una historia clínica completa incluyendo en la anamnesis una evaluación del riesgo cardiovascular, co-morbilidades, determinación previa de prueba de Mantoux (PPD) o técnica de liberación de interferón gamma (IGRA), , tratamiento previo de infección tuberculosa latente, país de origen, vacunaciones (hepatitis A y B, vacuna neumocócica y gripe), viajes, animales domésticos, hábitos sexuales (valorar específicamente relaciones sexuales anales y antecedentes de ITS), uso de cualquier tipo de drogas y tóxicos (especialmente consumo de tabaco), soporte socio-familiar, y una evaluación exhaustiva de la medicación concomitante, incluyendo fármacos no prescritos y productos de herboristería o alternativos, para prevenir o detectar posibles interacciones con los fármacos utilizados para tratar las comorbilidades y el TAR^{1,2}. En las mujeres, además, se debe 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 que incluya peso, talla, IMC, circunferencia de la cintura, tensión arterial, piel, orofaringe, corazón, pulmón, abdomen, ganglios linfáticos periféricos y sistemas músculo-esquelético, neurológico y anogenital. Esta evaluación se repetirá con periodicidad anual y/o siempre que la situación clínica del paciente lo requiera^{1,2}. La evaluación clínica inicial es una ocasión muy importante para establecer una relación médico-paciente efectiva y duradera.

Recomendación

- Se debe realizar anamnesis y examen físico completos que incluya evaluación farmacológica y de comorbilidades a todo paciente con infección por el VIH, que se repetirá con periodicidad anual (A-II)

2.2. Evaluación de laboratorio y otros estudios complementarios

Se efectuarán determinaciones analíticas generales y, además, otras determinaciones específicas relativas al VIH. Los análisis generales incluyen hemograma, bioquímica básica con determinación de creatinina, filtrado glomerular estimado (preferiblemente CKD-EPI o MDRD), sodio, potasio, enzimas hepáticas, perfil metabólico (glucosa, hemoglobina glicosilada si glucosa basal alterada, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos), perfil óseo (calcio, fósforo y vitamina D), análisis elemental y sedimento de orina, con cuantificación de proteinuria y cálculo del cociente proteína/creatinina (si diabetes mellitus o hipertensión arterial, cuantificar también albuminuria y calcular cociente albúmina/creatinina en orina). Se debe efectuar una serología de toxoplasma (IgG), citomegalovirus (IgG), lúes (cribado con prueba treponémica y, si positivo, RPR/VDRL y FTA/TPHA), VHA (IgG), VHB (HBsAg, HBcAc, HBsAc), VHC y serolo-

gía de enfermedad de Chagas y estrongiloidiasis (en pacientes que provienen de áreas con elevada prevalencia). En relación a la infección por el propio VIH-1, se efectuará un recuento de linfocitos CD4+, CVP, estudio genotípico de resistencias, determinación de HLA-B*5701 y, eventualmente, estudio del tropismo viral. El recuento de linfocitos CD4+ y la CVP se utilizan para monitorizar la efectividad del TAR y tomar decisiones respecto a cambios del tratamiento^{1,2}. En la Tabla 1 se describen los estudios complementarios recomendados en la evaluación inicial y el seguimiento periódico de los pacientes infectados por el VIH-1.

Recomendación

- La evaluación inicial de laboratorio debe incluir: hemograma, bioquímica general, serología de toxoplasma, citomegalovirus, lúes, VHA, VHB y VHC; CVP, linfocitos CD4+, mutaciones de resistencias primarias y HLA-B*5701 **(A-II)**

2.2.1. Linfocitos CD4+

La cifra de linfocitos CD4+ es el indicador **fundamental** del estado inmunológico. Usualmente se utiliza el recuento absoluto, pero también puede utilizarse su porcentaje que es más estable y objetivo, 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)**. Se utiliza para estadificar la infección por VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad o mortalidad, y la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y la eventual discontinuación²⁻⁴. **Hoy en día se reconoce la indicación universal de TAR a todos los pacientes, independientemente del recuento de linfocitos CD4+⁴. Una vez iniciado el TAR, suele producirse una fase de ascenso rápido durante los primeros meses (durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/μL) seguida de una segunda fase de recuperación más lenta⁵. En los pacientes asintomáticos que no reciben TAR (rechazo por el paciente, controladores de élite, etc...) los CD4+ deben medirse cada 3-6 meses⁶. Una vez iniciado el TAR, se determinarán cada 3-6 meses (a las 4 semanas en los pacientes que parten de <200 células/μl) o siempre que cambios en la situación clínica lo hagan aconsejable. Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes clínicamente estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente mayores de 300 células/μL^{7,8}.**

La monitorización debe ser más frecuente en las situaciones clínicas que pueden disminuirlos (tratamiento con interferón, fármacos anti-neoplásicos, uso de corticoides, etc) por riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas.

La determinación basal y en el seguimiento del número absoluto de los CD8 y de su porcentaje, y por tanto del cociente CD4/CD8, puede considerarse opcional.

Recomendaciones

- Se debe determinar periódicamente el número absoluto 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)**
- Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos por encima de **300 células/μL (C-II)**

2.2.2. Carga viral plasmática del VIH-1

La CVP se ha de determinar **en la valoración inicial del paciente y antes del comienzo del TAR. La CVP desciende rápidamente tras el inicio de un TAR efectivo**^{2,9}. Se entiende por *respuesta virológica* la reducción de la CVP en más de 1 log a las cuatro semanas del inicio del TAR y ser indetectable (<50 copias/mL) tras 16-24 semanas de tratamiento, **aunque en pacientes con CVP muy elevadas (superiores a 100.000 copias/mL) se puede tardar más de 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 50 copias/mL**. Por el contrario hablamos de *fracaso virológico* si, en un paciente con adherencia estricta y óptima tolerabilidad al TAR, se dan cualesquiera de las dos situaciones siguientes: a) CVP detectable tras 24 semanas del inicio del TAR; b) si tras alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser >50 copias/mL en dos determinaciones consecutivas (separadas por 2-4 semanas), si se excluyen vacunaciones o infecciones intercurrentes (pueden producir elevaciones transitorias de CVP).

El objetivo de supresión de la CVP es conseguir **de forma permanente** unas cifras inferiores a 50 copias/mL, **lo que se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia**¹⁰.

En pacientes con CVP habitualmente indetectable no es infrecuente detectar **episodios aislados de** viremia de bajo nivel (**<200** copias/mL) que vuelven espontáneamente a ser indetectables sin ningún cambio en el TAR (*blips*). Aunque en la mayoría de estudios no se ha observado que los *blips* aumenten el riesgo de fracaso virológico, en algunos pacientes **podrían** seleccionar MR¹¹.

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 misma¹². En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras elevadas de linfocitos CD4+ este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses¹³.

Recomendaciones

- Se debe determinar la CVP antes del inicio del TAR **y periódicamente durante el tratamiento (A-II)**
- La CVP es el parámetro principal para evaluar la eficacia virológica del TAR y para definir el fracaso virológico **(A-I)**

- El objetivo de supresión virológica (**CVP <50 copias/mL**) se debe conseguir tanto en pacientes sin TAR previo como en individuos que han experimentado un fracaso previo **(A-II)**
- Debe utilizarse una técnica de determinación de CVP con un límite de cuantificación de al menos 50 copias/mL y usar siempre la misma técnica **(A-II)**
- Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función del resultado de la CVP, se debe confirmar con una segunda determinación **(A-II)**

2.2.3. Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales

Aunque sexo, edad, peso, superficie corporal, determinantes genéticos del huésped, interacciones medicamentosas, embarazo e insuficiencia hepática o renal, se han asociado a variaciones importantes en los niveles plasmáticos de los FAR, son múltiples las limitaciones para su uso rutinario en la clínica diaria: resultados no concordantes de su eficacia en estudios prospectivos, desconocimiento de rangos terapéuticos asociados a respuesta o reducción de efectos adversos, variabilidad intraindividual, no disponibilidad para los ITIAN y falta de disponibilidad de la técnica en los laboratorios¹⁴.

Recomendaciones

- No se recomienda la medición de concentraciones plasmáticas de los FAR para el control habitual del paciente con infección por el VIH **(A-II)**
- La medición de concentraciones plasmáticas de FAR puede estar indicada en algunas situaciones clínicas: riesgo de interacciones farmacológicas, trasplantes de órganos, delgadez u obesidad extremas, embarazo, insuficiencia hepática o renal, etc., así como para confirmar la sospecha de incumplimiento terapéutico **(B-III)**

2.2.4. Resistencia del VIH-1 frente a fármacos antirretrovirales

Las resistencias pueden investigarse mediante técnicas genotípicas, que detectan cambios específicos en el genoma de las enzimas diana de los FAR (transcriptasa inversa, proteasa, integrasa), o fenotípicas, que determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los FAR. Ambas comparten limitaciones en especificidad (no detectan poblaciones por debajo del 20%) y sensibilidad (CVP<500-1.000 copias/mL)¹⁵. Las técnicas genotípicas son las que se utilizan en la asistencia clínica dado que son más sencillas, rápidas y accesibles. **Actualmente están disponibles en la práctica clínica test genotípicos ultrasensibles que detectan MR en poblaciones minoritarias; se ha comprobado que la detección de poblaciones minoritarias con MR a fármacos predice una mayor probabilidad de fracaso virológico en pacientes que inician TAR con fármacos de baja barrera genética, como algunos**

ITINN^{16,17}.

Los pacientes **diagnosticados de novo** pueden haberse infectado por cepas resistentes a algunos FAR (resistencia primaria), por lo que se debe efectuar un estudio de resistencias en el diagnóstico. **Si el TAR no se inicia a continuación, la menor *fitness* de estas cepas puede convertirlas en minoritarias y no detectables en un futuro estudio genotípico¹⁸, siendo preciso considerar las mutaciones de resistencias detectadas en ambos estudios para decidir el esquema de TAR.**

La transmisión de resistencias primarias en países occidentales se ha estabilizado; **en España (Red de investigación en sida-CoRIS), en el periodo 2007-2015 se ha estimado una prevalencia global de resistencias primarias transcriptasa inversa y proteasa del 7.6%¹⁹.** La transmisión de resistencias en la integrasa es excepcional²⁰ por lo que su determinación en pacientes sin TAR previo se reserva solo para los casos en los que existe alta sospecha de transmisión (multirresistencia en proteasa y/o transcriptasa inversa o caso índice tratado con INIs).

En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo TAR al perfil de mutaciones del VIH¹⁵, incluyendo resistencias en la integrasa viral si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia. Debido a la capacidad de reversión de las mutaciones a las cepas sensibles, es necesario efectuar el estudio manteniendo el TAR activo. **Al decidir el nuevo esquema de TAR se deben considerar las mutaciones detectadas en el estudio de resistencias actual y en estudios previos.** Para la interpretación de las mutaciones asociadas con resistencia a FAR se utilizan algoritmos, que deben actualizarse periódicamente.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH en los genes de la transcriptasa inversa y proteasa en todos los pacientes, tanto al diagnóstico de la infección como antes de iniciar el TAR si se difiere **(A-II)**
- Sólo se recomienda estudiar resistencias **basales** en la integrasa si existe alta sospecha de transmisión de resistencias a esta familia **(C-III)**
- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH en todos los pacientes con fracaso virológico confirmado, **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 RHS a ABC **del 50%**. La RHS a ABC es un síndrome multiorgánico que **aparece en el 5-8% de los pacientes de raza blanca que toman ABC²¹.** Puede manifestarse con una combinación variable de exantema, fiebre, mialgias y síntomas respiratorios o gastrointestinales, **de intensidad progresiva, que suelen aparecer durante las primeras seis**

semanas de TAR y que puede llegar a ser fatal si se continua tomando ABC o se reintroduce tras haberlo suspendido por una RHS previa.

Ensayos clínicos en poblaciones caucásica y negra (en la que la prevalencia de este alelo es menor), han mostrado una sensibilidad de 100% y una especificidad de aproximadamente 50% para predecir RHS a ABC en pacientes portadores de HLA-B*5701^{22,23}, por lo que ABC no debe utilizarse en estos pacientes.

Una prueba de HLA-B*5701 negativa no descarta completamente la posibilidad de RHS por ABC, por lo cual se debe informar a los pacientes acerca de la RHS cuando se inicia un tratamiento con ABC y evaluar los síntomas que eventualmente puedan presentar.

Recomendaciones

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

2.2.6. Determinación del tropismo del VIH-1

Maraviroc, FAR antagonista del correceptor CCR5, se debe prescribir exclusivamente en los pacientes con infección por cepas de VIH-1 que sean R5-trópicas. El tropismo del VIH se determina mediante métodos genotípicos, que determinan la secuencia de la región V3 de la gp120. Esta es la técnica de referencia actual ya que se puede realizar en laboratorios asistenciales, es rápida, y su coste es aceptable. Existen métodos fenotípicos, como *Trofile* ESTA[®], pero son técnicas complejas y caras.

Diferentes grupos de consenso nacionales²⁴ y europeos²⁵ recomiendan determinar el tropismo en los pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento y vayan a iniciar un tratamiento de rescate que contemple el uso de antagonistas de CCR5, y en pacientes sin TAR previo en los que un FAR antagonista del receptor CCR5 pueda considerarse una buena opción terapéutica. Si se detecta virus X4 o dual/mixto-R5/X4, no será necesario repetir el test posteriormente y ya nunca se deberá usar MVC.

Recomendación

- Se debe determinar el tropismo viral antes de iniciar el tratamiento con un FAR inhibidor del receptor CCR5 **(A-I)**

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

Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Antes de iniciar el TAR	Seguimiento
Anamnesis completa ¹	√	√	Cada 3-6 meses
Exploración física completa ²	√		Anual
Hemograma	√	√	Cada 3-6 meses
Estudio básico de coagulación	√		Según indicación clínica
Bioquímica plasmática que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y metabólico	√	√	Cada 3-6 meses
Cálculo del riesgo cardiovascular (Framingham: cvdrisk.nhlbi.nih.gov), adaptado a la población seropositiva (www.hivpv.org) o a la población española (Score: www.heartscore.org ; Regicor: www.imim.cat)	√	√	- Cada 2 años, si varones >40 años, o mujeres >50 años. - Cada año, si enfermedad cardiovascular previa, antecedentes familiares o riesgo cardiovascular elevado (>10% en próximos 10 años)
Análisis elemental de orina y sedimento ³ Bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina	√	√	Anual
G6PD (origen africano, asiático, área mediterránea) ⁴	Optativo		
Testosterona	Optativo		Según indicación clínica
Serología a VHA (IgG), VHB (HBsAg, HBcAc, HBsAc), VHC y lúes ⁵	√		Si son negativas, repetir anualmente si persisten factores de riesgo VHA, VHB post-vacuna
Proteinograma	√		Según indicación clínica
Serología a toxoplasma (IgG), CMV (IgG)	√		Según indicación clínica
Serología de <i>Trypanosoma cruzi</i> ⁶ o <i>Strongyloides stercoralis</i> ⁶	Optativo		
Carga viral del VIH-1	√	√	A las 4 semanas de iniciado el TAR y posteriormente cada 3-6 meses ⁷
Determinación de linfocitos T CD4+	√	√	Cada 3-6 meses ⁷
Estudio genotípico de resistencia	√	√	Si fracaso virológico
HLA B*5701	√		
Tropismo viral ⁸	Optativo	Optativo	
ARN VHC ⁹	√		Según indicación clínica
Genotipo VHC ⁹	√		Si sospecha de reinfección VHC
ADN VHB ¹⁰	√	Optativo	Cada 6 meses
Alfa-feto-proteína ¹¹	Optativo		Según indicación clínica

Pruebas del PPD o IGRA ¹²	✓		Si inicialmente negativa, valorar repetir tras contacto con paciente con TB activa. Repetir tras exposición confirmada a un paciente con tuberculosis activa bacilífera y, cada 2-3 años en todos los pacientes con una primera prueba negativa
Radiografía de tórax ¹³	✓		Según indicación clínica
Ecografía hepática ¹⁴	✓	Optativo	Cada 6 meses si cirrosis hepática.
Elastografía hepática ¹⁴	✓	Optativo	Al menos anual
Esófago-gastroscopia ¹⁴	✓		Cada 2-3 años si no hay varices y cada 1-2 años en caso de varices grado I.
Citología cervical uterina ¹⁵	✓		Si normal, repetir anualmente
Citología anal ¹⁶	Optativo		Según indicación clínica
Electrocardiograma ¹⁷	✓	Optativo	
Densitometría ósea ¹⁸	Optativa	Optativa	Según indicación clínica
FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX) ¹⁹	Optativo	Optativo	Cada 2 años

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

✓ Realizar

¹ Debe incluir historia vacunal y sexual tanto del paciente como de la pareja habitual

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

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

⁴ Inicio de profilaxis con Dapsona, Sulfonamida

⁵ Inicialmente test treponémico y no treponémico, posteriormente únicamente no treponémico

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

⁷ Se puede considerar determinar la CVP y los linfocitos T CD4+ con menos frecuencia (cada 6-12 meses) en pacientes clínicamente estables, con CVP repetidamente suprimida y cifras de linfocitos T CD4+ repetidamente > a 300 céls/μL

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

⁹ Si co-infección por VHC

¹⁰ Si co-infección por VHB

¹¹ Si co-infección por VHC, VHB u otra causa de daño hepático crónico, periodicidad según indicación clínica (c/ 6-12 meses)

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

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

¹⁴ Si cirrosis hepática confirmada o elastografía ≥ 14.6 kPpa (F4)

¹⁵ Si se detectan células atípicas, realizar colposcopia y biopsia

¹⁶ Debe realizarse inicialmente en todos los pacientes con hábitos de riesgo (varones homo/bisexuales y mujeres que practican coito anal receptivo) y en los que presentan lesiones perianales o genitales secundarias a VPH. Si citología anormal, debe realizarse anuscopia de alta resolución y biopsia (evidencia de beneficio desconocida; defendida por algunos expertos)

¹⁷ Especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y/o que vayan a iniciar fármacos que puedan producir problemas de conducción cardíaca

¹⁸ Considerar en varones de más de 50 años, pacientes con hipogonadismo, y en mujeres postmenopáusicas. Considerar también en pacientes con antecedentes de fracturas asociadas a fragilidad y uso de corticoides (5 mgr/día de prednisona durante al menos tres meses)

¹⁹ En pacientes con factores de riesgo clásicos de osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas óseas. Solo es aplicable a pacientes >40 años. En el cálculo incluir la infección por VIH como causa de osteoporosis secundaria.

Referencias bibliográficas

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:e1-34.
2. Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012;13:1-44.
3. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Mayo 2015. (<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>) (Consultada 16.12.2015).
4. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
5. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
6. Kimmel AD, Goldie SJ, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, et al. Optimal frequency of CD4 cell count and HIV RNA monitoring prior to initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2005;10:41-52.
7. Sayana S, Javanbakht M, Weinstein M, Khanlou H. Clinical impact and cost of laboratory monitoring need review even in resource-rich setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:e97-8.
8. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis* 2013;56:1340-3.
9. Huang W, De Gruttola V, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001;183:1455-65.
10. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol* 2013;3:487-94.
11. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:699-704.
12. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:74-8.
13. Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, Quinn TC, Broman KW, Ray SC, et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis* 2004;189:1452-65.
14. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanapah Y, Losina E. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7:59-69.
15. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012;72:e1-25.
16. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011;305:1327-35.
17. Cozzi-Lepri A, Noguera-Julian M, Di Giallonardo F, Schuurman R, Daumer M, Aitken S, et al. Low-frequency drug-resistant HIV-1 and risk of virological failure to first-line NNRTI-based ART: a multicohort European case-control study using centralized ultrasensitive 454 pyrosequencing. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:930-40.
18. Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:363-71.
19. Álvarez M, Pérez AB, Camacho-Luque R, Chueca N, Iribarren JA, Gómez-Sirvent JL, et al. Evolución de las resistencias primarias y mutaciones en pacientes VIH naive en CoRIS en el periodo 2007-2015. VII Congreso Nacional de GeSIDA, 2-4 de Diciembre 2015, Madrid. Abstract PO-05.
20. Alvarez Estévez M, Monge S, Fernandez-Caballero J, Chueca N, Díez M, Viciano P, et al. Vigilancia epidemiológica de transmisión de resistencias en la integrasa. VI Congreso Nacional de GeSIDA, 25-28 de noviembre 2014, Malaga. Abstract PO-35.
21. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *The Annals of pharmacotherapy* 2008;42:387-96.
22. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
23. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically

confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. Clin Infect Dis 2008;46:1111-8.

24. Poveda E, Alcamí J, Paredes R, Córdoba J, Gutiérrez F, Llibre JM, 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.

25. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De Luca A, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. Lancet Infect Dis 2011;11:394-407.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

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

3.1. Cuándo iniciar el TAR

No existe ninguna duda sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por el VIH (eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC de 1993, incluyendo la nefropatía por el VIH), puesto que el tratamiento se relaciona con una mejora de la supervivencia.

En pacientes asintomáticos, las recomendaciones han ido modificándose en función de la evidencia disponible y de la mejora en la seguridad de los tratamientos. Desde enero de 2014, este documento de consenso ha venido recomendado la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH, con independencia del número de linfocitos CD4⁺¹. Esta recomendación se sustentaba en diferentes estudios observacionales²⁻⁵ y en algunos sub-análisis de ensayos clínicos^{6,7}, por lo que la fuerza de recomendación variaba según las circunstancias y se consideraba más baja en pacientes con recuentos de linfocitos CD4⁺ superiores a 500/ μ L.

La publicación de dos grandes ensayos clínicos aleatorizados ha aportado nuevas evidencias que refuerzan la mencionada recomendación, dotándola de un nivel superior de evidencia^{8,9}.

El estudio START⁸ (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*), es un ensayo clínico con participación de 35 países, en el que se incluyeron 4.685 personas infectadas por el VIH que presentaban una cifra de linfocitos CD4⁺ confirmada superior a 500/ μ L, y

que fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el número de linfocitos CD4+ bajaran de 350/ μ L. La mediana de CVP al inicio fue de 12.759 copias/mL y la de linfocitos CD4+ de 651 células/ μ L. Hay que destacar que en la rama de tratamiento diferido un 48% de los pacientes iniciaron el TAR durante el estudio y que lo hicieron con una mediana de linfocitos CD4+ de 408 células/ μ L, una cifra superior a la estipulada por el protocolo. En la mayoría de estos pacientes (69%) no había ocurrido ningún evento clínico y el inicio se justificó por el deseo del clínico o del paciente.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que presentan un evento definitorio de sida, una complicación grave no asociada al sida o muerte por cualquier motivo. Este criterio se produjo durante el seguimiento en el 1,8% de los pacientes que iniciaron tratamiento de forma inmediata y en el 4,1% en los que lo diferieron (una reducción de riesgo del 57% [IC95%: 38 a 70%]). Esta diferencia fue considerada suficientemente importante y consistente como para que el estudio fuese interrumpido por el comité de seguridad y se ofreciese iniciar tratamiento a todos los pacientes que aún no lo recibían. De forma sorprendente (dado el elevado número de linfocitos CD4+ de los pacientes durante el estudio), las mayores diferencias se produjeron en el riesgo de aparición de complicaciones graves relacionadas con el sida (un 72% menor en los que iniciaron tratamiento inmediato [IC95%: 50 a 85%]), principalmente tuberculosis y tumores, aunque también se observó una reducción de riesgo de eventos graves no relacionados con el sida en los pacientes que iniciaron precozmente el tratamiento (39% [IC95%: 3 a 62%]). La reducción del riesgo de cualquier cáncer (relacionado o no con el sida) en los pacientes con tratamiento precoz fue del 64% [IC95%: 34 a 81%]. Aunque el número de fallecidos por cualquier causa fue numéricamente menor en el grupo de tratamiento precoz (12 [0,5%] vs. 21 [0,9%]), los escasos eventos observados no permiten obtener conclusiones a este respecto.

La mayoría de todos estos eventos (68%) se produjeron mientras los pacientes mantenían cifras de linfocitos CD4+ por encima de 500/ μ L, lo que refuerza la importancia del TAR en pacientes con tales cifras de linfocitos CD4+, incluso con CVP bajas, como la de los sujetos incluidos.

El estudio TEMPRANO⁹ se llevó a cabo en Costa de Marfil. Se aleatorizaron 2.056 pacientes sin tratamiento previo y un número de linfocitos CD4+ inferior a 800/ μ L a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta presentar criterios de tratamiento conforme a las recomendaciones de la OMS vigentes en cada momento. Simultáneamente, y con un diseño cruzado, se estudió el impacto de prescribir o no isoniacida. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de sida, de cáncer no asociado al sida, de enfermedad bacteriana invasiva o muerte por cualquier causa en un periodo de 30 meses.

La mediana de linfocitos CD4+ en el momento de la inclusión fue de 460 células/ μ L. El inicio inmediato de TAR se relacionó con una disminución de eventos primarios del

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

Ambos estudios favorecen la recomendación de iniciar TAR aun con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500/ μ L, sin que esta indicación haya supuesto un incremento de efectos adversos asociados a la medicación.

Por otra parte, el inicio del TAR se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH y, por tanto, con la disminución de nuevas infecciones⁷. Por todo ello, la recomendación de iniciar el TAR, con independencia del número de linfocitos CD4+ se aplica en toda persona con infección por VIH.

En el caso de que por algún motivo se valore posponer el inicio, se debe tener en cuenta que en algunos grupos de pacientes el tratamiento precoz puede aportar ventajas adicionales, como los que presentan una CVP superior a 10^5 copias/mL, una edad igual o mayor a 50 años, en pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH (como la cirrosis hepática, la hepatitis crónica por VHC, la 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 subsidiaria de tratamiento antiviral o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

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

Recomendaciones

- Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes. **(A-I)**
- El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4+ y CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia **(A-III)**

3.2. Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un INI, o un ITINN, o un IP potenciado (Tabla 3). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas.

Sólo en el caso de que no puedan utilizarse TDF o ABC, se pueden recomendar combinaciones de dos FAR que excluyen uno o ambos ITIAN, pero en el momento actual ninguna puede ser considerada preferente para el inicio del TAR.

Recomendación

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

3.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

En España están comercializados seis ITIAN: ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido (TDF). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye también al TDF en esta guía. Se ha desarrollado una nueva formulación de tenofovir (tenofovir alafenamida [TAF]), aún no comercializada, que se ha mostrado “no inferior” en eficacia a TDF y con datos de seguridad que sugieren que induce menor nefrotoxicidad y menor reducción de la densidad mineral ósea que TDF¹⁰.

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por TDF/FTC (o TAF/FTC cuando se encuentre comercializado) y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. 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 TDF/FTC frente a combinaciones con ABC/3TC

En el ensayo clínico ACTG 5202¹¹ se comparó de forma ciega el inicio de TAR con ABC/3TC o TDF/FTC 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 TDF/FTC, lo que ocasionó la interrupción del estudio para los pacientes en este estrato de CVP. En los pacientes con CVP menor de 100.000 copias/mL no hubo diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y TDF/FTC, independientemente de que se administraran con ATV/r o EFV^{12,13}.

El estudio ASSERT¹⁴ es un ensayo clínico abierto en el que se compararon los perfiles de seguridad de TDF/FTC 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 TDF/FTC que con ABC/3TC.

A diferencia de lo observado en el estudio ACTG 5202, en el estudio HEAT¹⁵ (doble ciego de 96 semanas de duración) no se observaron diferencias en la eficacia virológica ni en la respuesta inmunológica de ABC/3TC comparado con TDF/FTC cuando se combinan con LPV/r, con independencia de la CVP de partida.

Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE¹⁶, RAL en el estudio SPRING2¹⁷ o DRV/r en el estudio FLAMINGO¹⁸) han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o TDF/FTC. Sin embargo, dichos ensayos clínicos no permiten establecer comparaciones formales puesto que, o bien la elección de ITIAN no fue aleatorizada, quedando a criterio del investigador^{17 18}, o las distintas combinaciones de ITIAN iban asociadas a un tercer fármaco también distinto¹⁶.

Finalmente, en un meta-análisis 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 ABC¹⁹.

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

Recomendaciones

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son TDF o TAF/FTC o ABC/3TC **(A-I)**. Se recomienda su uso en coformulación **(A-II)**
- La combinación TDF/FTC debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal **(A-II)**
- La combinación ABC/3TC se debe evitar en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL) cuando se combina con un ITINN o un IP potenciado distinto de LPV/r **(A-II)**

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

En España hay cuatro ITINN comercializados (NVP, EFV, ETR y RPV). Son inductores de

algunos isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos.

EFV se administra QD (un comprimido de 600 mg/día, existiendo una presentación coformulada con TDF/FTC en un solo comprimido). Su principal limitación es la frecuente aparición de síntomas relacionados con el SNC, que aparecen al empezar su toma y que aunque suelen ser leves y transitorios pueden dar lugar a discontinuaciones del TAR. Esto hace que sea un fármaco a 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 ha encontrado un mayor riesgo de presentar idea de suicidio, intentos de suicidio 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) ²⁰. Esta asociación no se ha encontrado en dos estudios de cohortes ^{21,22}. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas, lo que se debe advertir al paciente. EFV debe evitarse en mujeres gestantes o con deseo de gestación por el potencial riesgo de teratogenicidad. Un ensayo internacional, doble ciego, ha demostrado que la eficacia de EFV se mantiene cuando se administra a dosis de 400 mg/día, con un discreto descenso de los efectos adversos relacionados con el fármaco ²³, pero al no existir en este momento una presentación comercial de 400 mg, implementar esta posología significaría incrementar el número de comprimidos del régimen.

RPV se administra QD (un comprimido de 25 mg/día, existiendo también una presentación coformulada con TDF/FTC en un solo comprimido) siempre con alimentos (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso con inhibidores de la bomba de protones. NVP se puede administrar tanto QD (400 mg/d, en comprimido de liberación retardada) como BID (200 mg/ 12 horas), aunque durante los primeros 14 días se administra un comprimido de 200 mg al día. Está contraindicada en mujeres con más de 250 CD4+/μL y en varones con más de 400 CD4+/μL por presentar mayor riesgo de RHS. ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado en ensayos clínicos con otros ITINN. Tres ensayos clínicos han comparado el uso de EFV frente a RPV, ambos combinados con dos ITIAN ²⁴⁻²⁶. Los estudios ECHO ²⁴ y THRIVE ²⁵ incluyeron a pacientes adultos sin TAR previo y sin MR en el estudio genotípico basal. Los participantes fueron aleatorizados a recibir de forma ciega RPV o EFV junto a dos ITIAN (TDF/FTC coformulado en el estudio ECHO y una pareja de ITIAN seleccionada por los investigadores en el estudio THRIVE, que en el 60% de los casos era también TDF/FTC). El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. La frecuencia de fracaso virológico fue sin embargo superior con RPV en el subgrupo de pacientes con CVP al inicio del TAR mayor de 100.000 copias/mL (17,6 vs. 7,6%), por lo que no se recomienda el uso de RPV/TDF/FTC en estos pacientes. El fallo virológico con RPV se asoció con

mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por selección de la mutación M184I y M184V). La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y menos efectos adversos relacionados con el SNC²⁶.

En el tercer ensayo clínico (STaR)²⁷ se compararon de forma abierta dos pautas de TAR basadas en regímenes de un solo comprimido en pacientes sin TAR previo: RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC. Se demostró la no-inferioridad de RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC en la población total tanto a las 48 como a las 96 semanas²⁷. En el análisis de subgrupos RPV/TDF/FTC fue superior a EFV/TDF/FTC en los pacientes con CV igual o menor de 100.000 copias/mL, no-inferior en los pacientes con CVP superior a 100.000 copias/mL e inferior en pacientes con CVP mayor de 500.000 copias/mL. Los pacientes tratados con RPV en relación a los tratados con EFV tuvieron una menor frecuencia de retirada del tratamiento por efectos adversos, una menor incidencia de efectos adversos del SNC y una menor frecuencia de efectos adversos psiquiátricos. No se dispone de comparaciones de RPV con otros FAR en el TAR de inicio.

NVP se ha comparado con EFV en el estudio 2NN²⁸, en el que no logró demostrar la no-inferioridad. Además el uso de NVP se asoció con mayor toxicidad.

EFV ha demostrado una eficacia superior frente a LPV/r²⁹, SQV/r³⁰ o APV/r³¹. El único IP potenciado que hasta el momento ha mostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r. En el estudio ACTG 5202¹³, la eficacia virológica resultó similar en los tratados con ATV/r que en los tratados con EFV independientemente que recibieran ABC/3TC o TDF/FTC. Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la emergencia de cepas con MR fue significativamente menor en los pacientes tratados con ATV/r que entre los tratados con EFV. El tiempo hasta el primer evento de seguridad y el primer evento de tolerabilidad fue significativamente más largo para los pacientes con ATV/r que para los pacientes con EFV cuando la pareja de ITIAN era ABC/3TC, pero no hubo diferencias en seguridad ni tolerabilidad entre ATV/r y EFV cuando la pareja de ITIAN era TDF/FTC.

Es en la comparación con los INI donde se ha empezado a poner de manifiesto que es posible superar la eficacia demostrada con EFV. El estudio STARTMRK³² comparó el uso de EFV frente a RAL, asociados con TDF/FTC. El estudio mantuvo el diseño ciego durante los cinco años de seguimiento. RAL resultó no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento, pero se mostró superior a partir del cuarto año. Además, se observó una mayor rapidez en la supresión virológica con RAL, efecto que posteriormente se ha observado con todas las pautas que incluyen un INI, pero los datos de seguimiento no permiten afirmar que esta circunstancia tenga relevancia en la evolución clínica.

La combinación de EFV/FTC/TDF también ha sido evaluada en el estudio GS-US-236-0102³³, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó dos regímenes ad-

ministrados en un único comprimido: EVG/COBI/FTC/TDF y EFV/FTC/TDF. Se han comunicado datos a tres años que confirman la no-inferioridad de la pauta con EVG/COBI/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF. No hubo diferencias significativas en lo que respecta a la retirada del TAR por efectos adversos entre ambos brazos de tratamiento. El incremento en la creatinina sérica en la semana 48 fue mayor en los tratados con EVG/COBI/FTC/TDF que en los tratados con EFV/FTC/TDF, lo que se ha relacionado con cambios en la secreción tubular de creatinina y no a un efecto directo sobre el FGe. Cabe remarcar que en este estudio se excluyeron los pacientes con un FGe inferior a 70 mL/min y también la baja proporción de pacientes en fase avanzada (12% con menos de 200 CD4+/ μ L), lo que limita la generalización de los resultados a estos subgrupos.

En el estudio SINGLE^{16,34} se compararon de forma ciega EFV/FTC/TDF y DTG+ABC/3TC. Los porcentajes de respuesta en la semana 48 (CVP inferior a 50 copias/mL por un análisis ITT, según el algoritmo *snapshot* de la FDA) fueron del 88% de los tratados con DTG + ABC/3TC y el 81% de los tratados con EFV/FTC/TDF (diferencia: 7,4%; IC 95%: 2,5-12,3%), y en la semana 144 fueron del 71% y 63% respectivamente (diferencia: 8.3%; IC 95%: 2,0-14,6%), confirmándose la superioridad de DTG+ABC/3TC sobre EFV/FTC/TDF. La proporción de fracasos virológicos fue similar en ambos brazos (9 y 8% al tercer año). La proporción de interrupciones del tratamiento por efectos adversos fue, sin embargo, mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF (14%) que en el brazo de DTG + ABC/3TC (4%). La detección de mutantes resistentes tras el fracaso virológico fue muy baja en ambos brazos de tratamiento, particularmente en el brazo de DTG + ABC/3TC, en el que no se detectaron MR al INI en ningún caso. Al igual que el estudio anterior, la proporción de pacientes en fase avanzada fue baja (14%), por lo que tiene la misma limitación que aquél.

NVP se ha comparado con ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC, en el ensayo ARTEN³⁵, demostrándose la no-inferioridad de NVP frente a ATV/r a las 48 semanas. La frecuencia de efectos adversos graves fue similar en ambos brazos, aunque las retiradas motivadas por efectos adversos resultaron más frecuentes con NVP que con ATV/r. Ninguno de los 28 pacientes con fracaso virológico del brazo de ATV/r seleccionó cepas de VIH con MR mientras que ello ocurrió en 29 de los 44 pacientes con fracaso virológico del brazo de NVP.

Recomendaciones

- La combinación de EFV/TDF/FTC se considera una opción alternativa de tratamiento **(A-I)**
- La combinación de EFV + ABC/3TC debe evitarse en pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL **(B-I)**
- EFV está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación. Se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticon-

ceptivos eficaces. Se debe evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas, con historia de ideas de suicidio y en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos o trastornos de la concentración **(A-III)**

- NVP está contraindicado en mujeres con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 250 células/ μ L y en varones con cifras superiores a 400 células/ μ L **(A-II)**
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL **(A-I)**
- En pacientes con CVP inferior a 100.000 la combinación RPV/TDF/FTC se considera un régimen preferente **(A-I)**

3.2.3. Inhibidores de la proteasa potenciados

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con dosis bajas de RTV o COBI. En la actualidad los IP potenciados disponibles en la clínica son 6: ATV, DRV, LPV, FPV, SQV y TPV, aunque este último está aprobado por la EMA solamente para pacientes pre-tratados. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacológicas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerabilidad, posología y farmacocinética. LPV se administra en comprimidos coformulados con RTV. COBI ha sido autorizado por la EMA para potenciar ATV o DRV, existiendo presentaciones en un único comprimido coformulado de DRV/COBI y ATV/COBI.

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

LPV fue el primer IP desarrollado para utilizar potenciado y ha sido el referente de esta familia durante años. El resto de IP se han comparado con LPV/r en diversos ensayos clínicos demostrando la no-inferioridad de FPV/r³⁶, SQV/r³⁷, ATV/r³⁸ y DRV/r³⁹. SQV/r y FPV/r tienen en la actualidad un uso muy limitado debido a que no aportan ventajas significativas en cuanto a simplicidad o tolerabilidad con los otros FAR de la familia.

DRV/r se utiliza en el TAR de inicio en dosis QD (un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV o coformulado con 150 mg de COBI). El estudio ARTEMIS³⁹ comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron además TDF/FTC coformulados. A las 48 semanas DRV/r resultó no-inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, no en el *snapshot*). Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de los la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado. DRV/r se ha comparado también con ATV/r y con RAL (los tres admi-

nistrados junto a TDF/FTC) en el estudio ACTG5257⁴⁰, que incluyó 1809 pacientes. Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en eficacia virológica (DRV/r 85%, ATV/r 87% y RAL 90%), pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis *snapshot* DRV/r fue inferior a RAL y superior a ATV/r (DRV/r 73%, ATV/r 63%, RAL 89%). DRV/r se ha comparado con DTG en un ensayo clínico de TAR de inicio (FLAMINGO)¹⁸, en el que se observó una menor eficacia a 48 semanas del DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco y efectos adversos.

ATV/r, se ha comparado también con LPV/r y con EVG/COBI en el TAR de inicio. El estudio CASTLE³⁸ comparó la combinación TDF/FTC+ATV/r QD con la combinación TDF/FTC + LPV/r BID, demostrando la no-inferioridad de ATV/r frente a LPV/r a 48 y a 96 semanas. ATV/r mostró mejor perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol no-HDL). La ictericia e hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes en el grupo de ATV/r mientras que la diarrea y las náuseas lo fueron en el grupo de LPV/r. No hubo diferencias significativas en abandonos entre los dos brazos de tratamiento. El estudio GS-US-236-0103⁴¹, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, comparó EVG/COBI/FTC/TDF (coformulados en un solo comprimido) y ATV/r+FTC/TDF, confirmando la no-inferioridad de EVG/COBI/FTC/TDF frente a ATV/r+FTC/TDF. En el grupo de EVG/COBI/FTC/TDF se efectuó la genotipificación del VIH tras el fracaso virológico en 12 pacientes, en cinco de los cuales se objetivaron mutaciones, que conferían resistencia a los INI en cuatro de ellos (Q148R en 2, N155H en 2, T66I en 1 y E92Q en 1). En el grupo de ATV/r + FTC/TDF se realizó un estudio genotípico del VIH en 8 pacientes con fracaso virológico, en ninguno de ellos se detectaron mutaciones de resistencia. Ambos regímenes se toleraron bien y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos fueron escasas en ambos brazos. **ATV/r también se ha comparado con EVG/COBI/FTC/TDF en otro ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en el que sólo se incluyeron mujeres (estudio WAVES)⁴². En mujeres, ATV/r+FTC/TDF presentó una eficacia inferior a la de EVG/COBI/FTC/TDF. Esta menor eficacia de ATV/r en mujeres ya se había descrito en un subanálisis del estudio ACTG5202, al compararse con EFV⁴³.**

La utilización de COBI como potenciador de los IP se valoró en el estudio 114⁴⁴ en el que se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV + TDF/FTC, 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 fue capaz de demostrar ventajas significativas de tolerabilidad con el nuevo potenciador. COBI ha sido aprobado por la EMA como potenciador de ATV o DRV a dosis de 150 mg/día.

En tratamientos dobles con un IP potenciado junto a otro fármaco en el tratamiento de inicio (biterapia), los mejores resultados hasta este momento se han publicado con la combinación LPV/r + 3TC, que ha demostrado la no-inferioridad frente a LPV/r + 2 ITIAN⁴⁵ independientemente de la CVP, por lo que podría considerarse una alternativa

a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC. La combinación LPV/r + RAL ha demostrado la no-inferioridad sobre LPV/r + TDF/FTC⁴⁶, pero los pacientes incluidos en el estudio tenían CVP muy bajas y no es posible generalizar sus resultados. DRV/r+RAL también ha demostrado la no-inferioridad con respecto a la triple terapia (DRV/r + TDF/FTC)⁴⁷ en un estudio independiente con 805 pacientes, pero en el subgrupo de pacientes con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células/ μ L la doble terapia presentó menor eficacia que la triple terapia convencional.

Recomendaciones

- Los regímenes basados en IP recomendados son DRV/r (o DRV/COBI) QD + TDF/FTC y ATV/r (o ATV/COBI) QD + TDF/FTC **(A-I)**. La combinación de ATV/r (o ATV/COBI) + ABC/3TC también se recomienda, pero se debe evitar en pacientes con CVP superior a 100.000 copias/mL **(A-I)**
- Otras pautas con IP incluyen LPV/r, BID o QD, + TDF/FTC o ABC/3TC **(B-I)**. Es posible utilizar también la combinación DRV/r (o DRV/COBI) + ABC/3TC, aunque no ha sido formalmente investigada en ningún ensayo clínico **(B-III)**
- ATV y DRV pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI **(A-I)**
- LPV/r + 3TC, LPV/r + RAL y DRV/r + RAL pueden ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC **(B-I)**. Las pautas dobles sin ITIAN (DRV/r o LPV/r + RAL) no deben utilizarse como tratamiento de inicio en pacientes en fase avanzada (cifra de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ μ L y/o CVP superior a 100.000 copias/mL) **(A-I)**

3.2.4. Inhibidores de la integrasa

Los INI aprobados por la EMA para el TAR de inicio son: RAL, EVG y DTG.

RAL fue el primer INI comercializado y con el que se tiene la mayor experiencia. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID), puesto que la administración de los dos comprimidos juntos una única vez al día demostró una menor eficacia en un ensayo clínico de pacientes sin TAR previo⁴⁸. Combinado con TDF/FTC, RAL BID ha demostrado ser superior a DRV/r y a ATV/r⁴⁰ y no-inferior a EFV, alcanzando eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento³². EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con COBI (que hace la función de potenciador) +TDF/FTC en un solo comprimido. EVG/COBI/TDF/FTC ha demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV/TDF/FTC³³ y a ATV/r + TDF/FTC³⁴ (véanse los apartados de ITINN e IP) en estudios con una duración de tres años, **y superioridad con respecto a ATV/r + TDF/FTC en mujeres⁴²**. Esta combinación 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. **La EMA ha aprobado una nueva coformulación que**

sustituye TDF por TAF. Comparado con EVG/COBI/TDF/FTC, EVG/COBI/TAF/FTC ha demostrado la no-inferioridad, así como una mejoría en los marcadores subrogados indicativos de daño renal y óseo¹⁰. A pesar de no haber demostrado superioridad en eficacia la combinación EVG/COBI/TAF/FTC se considera preferente con respecto a EVG/COBI/TDF/FTC debido a su mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe iguales o superiores a 30 ml/min.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día (en algunas circunstancias se debe administrar dos veces al día) y no necesita potenciación. Se ha comparado en estudios en fase III con FAR de las tres familias que en algún momento han sido recomendados en el TAR de inicio, mostrando una eficacia superior a EFV^{16,34} y a DRV/r¹⁸ (véanse los apartados de ITINN e IP). La comparación con RAL se realizó en un estudio doble ciego (SPRING-2), que confirmó la no-inferioridad de DTG. Cabe destacar que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a DTG en ninguno de los tres ensayos clínicos en fase III de inicio de TAR, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera genética superior a la de otros INI, aunque se deberá confirmar cuando se disponga de mayor experiencia y seguimiento.

Recomendaciones

- DTG combinado con TDF/FTC **(A-I)** o **coformulado con** ABC/3TC o RAL combinado con TDF/FTC o **EVG coformulado con COBI/TAF/FTC** se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio **(A-I)**.
- La combinación EVG/COBI/TAF/FTC se considera preferente con respecto a EVG/COBI/TDF/FTC debido a su mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe superiores a 30 ml/min **(A-I)**
- La combinación EVG/COBI/TDF/FTC pueden utilizarse como TAR de inicio, pero no debe usarse en pacientes con FGe menor de 70 mL/min) **(A-I)**
- En mujeres, la combinación EVG/COBI/TDF/FTC se considera un régimen preferente **(A-I)**
- La combinación de RAL con ABC/3TC se considera una alternativa en el tratamiento de inicio ya que dispone de una menor evidencia **(A-I)**

Tabla 2. Indicaciones de TAR en pacientes con infección crónica por el VIH¹

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

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

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

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

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas[†]

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
<p>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no indicado en pacientes con FGe <50 mL/min - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
	TAF/FTC/EVG/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con FGe <30 ml/min. - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
<p>Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser sin embargo de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</p>		
ITINN	TDF/FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se debe tomar siempre con una comida
	TDF/FTC/EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
INI	TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI - No indicado en pacientes con FGe <70 ml/min. Usar con precaución en pacientes con FGe <90 ml/min - Puede considerarse de elección en el tratamiento de mujeres (más eficaz que TDF/FTC+ATV/r) y en especial si se desea priorizar la simplicidad
	ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
IP potenciado	TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrototoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	TDF/FTC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrototoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

	ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
Otras pautas posibles. Estas pautas también han demostrado eficacia pero, o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas		
ITINN	ABC/3TC+EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
	TDF/FTC+NVP	<ul style="list-style-type: none"> - No iniciar en mujeres con CD4+ >250 células/μL ni en varones con CD4+ >400 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
IP potenciado	ABC/3TC+DRV/r o DRV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Evaluar posibles interacciones
	TDF/FTC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado. - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	RAL+DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	RAL+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado - No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

† Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. 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 fármaco en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros fármacos de la combinación.

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

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

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

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

* La combinación coformulada de TAF/FTC/EVG/COBI ha sido aprobada por la EMA, aunque en el momento de redactar estas guías aún no está comercializada en España.

Referencias bibliográficas

1. 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 (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:446.e1-e42.
2. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, 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.
3. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, 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.
4. CASCADE collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.
5. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
6. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, 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.
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseiniour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
8. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
9. Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.
10. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
11. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009;361:2230-40.
12. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, 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.
13. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, 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.
14. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57.
15. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.
16. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18.
17. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
18. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Jossee MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
19. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3169-80.
20. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, 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.
21. Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, 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.
22. 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.

23. Encore Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, Losso M, Phanupak P, 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.
24. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
25. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
26. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, 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.
27. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014;28:989-97.
28. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
29. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
30. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *MedGenMed : Medscape general medicine* 2006;8:36.
31. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez A, Liao Q, 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.
32. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:77-85.
33. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, 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. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:515-9.
35. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16:339-48.
36. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-82.
37. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:367-74.
38. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
39. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14:49-59.
40. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.
41. Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, 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.

42. Squires K, Kityo C, Hodder S, Hagins D, Avihingsanon A, Plotnikova Y, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is superior to ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir in treatment-naïve women with HIV-1 infection (WAVES study). 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19–22 July 2015 Vancouver, British Columbia, Canada. Abstract #MOLBPE08.

43. Smith KY, Tierney C, Mollan K, Venuto CS, Budhathoki C, Ma Q, 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.

44. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, 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.

45. 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 Infect Dis* 2014;14:572-80.

46. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:256-65.

47. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, 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.

48. Eron JJ, Jr., Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:907-15.

4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

En este capítulo se revisan las opciones de cambio de un tratamiento antirretroviral en pacientes que tienen la CVP indetectable.

Motivos para cambiar un TAR eficaz

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

Definición de carga viral suprimida

Consideramos que la CVP está suprimida cuando es menor de 50 copias/mL y está confirmada. La mayoría de los ensayos clínicos de cambio de TAR han incluido pacientes que habían mantenido este nivel de supresión virológica durante al menos 6 meses,

por lo que sus resultados son aplicables preferiblemente a pacientes con un tiempo de supresión similar. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de supresión virológica, es menos probable que el cambio de TAR se asocie a FV.

Objetivo del cambio del TAR eficaz

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

Circunstancias que obligan a cambiar el TAR eficaz

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

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

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

4.1. Cambio de antirretrovirales

Consideraciones 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 fracasos virológicos. 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/r. En esta situación el clínico debe diseñar una pauta que tenga en cuenta una eventual resistencia archivada, bien sea confirmada o bien sea sospechada.

Recomendación

- El cambio desde un pauta con dos ITIAN más un IP/r a dos ITIAN más un ITINN, **INI** o ATV no potenciado con ritonavir solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante **(A-I)**. 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

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 proactivo de análogos timidínicos por ABC o TDF. En esta situación hay evidencia de alta calidad que avala que los beneficios del cambio superan ampliamente al riesgo de aparición o empeoramiento de lipoatrofia, si se continúa el tratamiento con análogos timidínicos.
- Cambio reactivo de EFV en pacientes con efectos adversos del SNC.
- Cambio reactivo de IP potenciados con ritonavir si existe diarrea que interfiere con la calidad de vida del paciente
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con disminución del FGe o disfunción tubular. No hay datos para precisar un umbral de FGe o parámetros de tubulopatía a partir del cual el cambio sea obligado. Recomendamos emplear el juicio clínico teniendo en cuenta función renal/tubular antes del inicio de TDF, edad y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con osteoporosis u osteomalacia. No hay datos para precisar un umbral de densidad mineral ósea a partir del cual el cambio sea obligado. Es preciso descartar múltiples causas secundarias, por ejemplo hipovitaminosis D, antes de atribuir la disminución de la densidad mineral ósea exclusivamente a TDF.

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

La recomendación para avalar el cambio de TAR puede ser débil pero una vez que el cambio se ha decidido la recomendación sobre la pauta a la que cambiar puede ser fuerte. Un ejemplo apropiado es el cambio desde múltiples pastillas a una pastilla úni-

ca 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. Cambio entre antirretrovirales de la misma clase (tabla 5)

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

Cambio de d4T o AZT por TDF o ABC

Fundamento. Varios ensayos clínicos aleatorizados²⁻⁵ han demostrado que el cambio de d4T o AZT por ABC o TDF, es seguro virológicamente y produce una mejoría subclínica o estabilización de la pérdida de grasa subcutánea. En pacientes cuyo HLA-B*5701 sea negativo no parecen existir diferencias entre ABC y TDF en cuanto al mantenimiento de la supresión virológica.

Recomendación

- El cambio proactivo de d4T o AZT a TDF o ABC es adecuado para prevenir o tratar de revertir la lipoatrofia asociada al tratamiento con análogos timidínicos **(A-I)**

Cambio de ABC/3TC a TDF/FTC

Fundamento. Tres ensayos clínicos aleatorizados⁶⁻⁸ han demostrado que el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC es seguro virológicamente y produce disminuciones de CT, C-LDL y TG –sobre todo en aquellos pacientes que presentan concentraciones plasmáticas de lípidos elevadas– sin cambios en el cociente CT/C-HDL. La caída del FGe es mayor en los pacientes que cambian a TDF/FTC especialmente si el tercer fármaco es un IP/r.

Recomendación

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

Cambio de TDF a ABC

Fundamento. TDF se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea, independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo de osteoporosis, que es mayor que con ABC^{9,10}. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado en pacientes con osteopenia u osteoporosis, el cambio de TDF a ABC se siguió de un incremento de la densidad mineral ósea en el fémur, pero no en la columna vertebral¹¹.

Recomendación

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

B. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

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

Fundamento. Dos ensayos clínicos no aleatorizados^{12,13} sugieren que el cambio es virológicamente seguro y puede mejorar la toxicidad persistente del SNC causada por EFV así como los niveles de lípidos plasmáticos. La larga vida media de EFV y su capacidad de inducción enzimática sobre el CYP3A4 origina una disminución de las concentraciones plasmáticas de RPV que parece no tener trascendencia en pacientes que ya han alcanzado la supresión virológica. No hay datos de que este cambio se pueda realizar en pacientes con replicación de VIH activa.

Recomendación

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por TDF/FTC/EFV el cambio a TDF/FTC/RPV es una de las opciones que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados a EFV **(A-II)**. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos de este cambio frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC

Cambio de EFV a ETV

Fundamento. El cambio es seguro virológicamente y puede mejorar la toxicidad persistente del SNC causada por EFV¹⁴. En pacientes estables sin efectos adversos del SNC causados por EFV no hubo cambios apreciables en sintomatología del SNC¹⁵.

Recomendación

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV, el cambio a ETV es una opción que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados al EFV **(A-II)**.

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

Cambio de EFV a NVP

Fundamento. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado y un subanálisis *post-hoc* de un ensayo clínico sugieren que el cambio es virológicamente seguro y puede mejorar la toxicidad persistente del SNC y la elevación de C-LDL causada por EFV. EFV y NVP son inductores del CYP3A4. Debido a su larga vida media y al efecto inductor enzimático de EFV, aunque se discontinúe, podría inducir niveles infra terapéuticos de NVP si ésta se inicia a dosis de 200 mg una vez al día. Cuando se realiza el cambio a NVP puede utilizarse a dosis completa (400 mg al día) sin necesidad de escalada de dosis durante dos semanas¹⁶⁻¹⁸.

En pacientes con CVP suprimida no se aplica la limitación de uso de NVP según niveles de linfocitos CD4+ que se emplea en pacientes *naive*. Múltiples estudios han demostrado que el riesgo de hepatotoxicidad de NVP no parece estar incrementado en pacientes con replicación viral suprimida, independientemente de la cifra de células CD4+¹⁹⁻²¹.

Recomendación

- En pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV, el cambio a NVP es una opción que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos **(A-II)**. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos de este cambio frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC. El cambio también es una opción en pacientes con elevación del C-LDL causada por EFV **(A-II)**

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

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes tratados con dos ITIAN y EFV o NVP el cambio a TDF/FTC/EFV es seguro virológicamente²².

Recomendación

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

C. Inhibidores de la proteasa

Cambio de ABC/3TC+ATV/r a ABC/3TC+ATV no potenciado

Fundamento. Este cambio solo se puede realizar si ABC/3TC es completamente activo. Un ensayo clínico ha demostrado que el cambio es virológicamente seguro y se asocia a una disminución de los niveles de bilirrubina, CT, C-LDL y TG²³.

Recomendación

- En pacientes que reciben tratamiento con ABC/3TC+ATV/r el cambio a ABC/3TC+ATV no potenciado es una opción de simplificación para pacientes en quienes no sea deseable continuar con RTV debido a que potencia la toxicidad de ATV (hiperbilirrubinemia), toxicidad (dislipidemia, diarrea) o riesgo de interacciones **(A-I)**

Cambio de TDF/FTC+ATV/r a ABC/3TC+ATV no potenciado

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el cambio de TDF/FTC+ATV/r a ABC/3TC+ATV no potenciado es virológicamente seguro y se asocia a disminución de bilirrubina plasmática, mejoría de los biomarcadores de disfunción tubular renal y óseos. Se desconoce la relevancia clínica de los cambios de estos biomarcadores²⁴.

Recomendación

- En pacientes que reciben tratamiento con TDF/FTC+ATV/r el cambio a ABC/3TC+ATV no potenciado es una opción para pacientes en quienes se quiera evitar el uso tanto de TDF como de RTV **(B-I)**

4.3. Cambio a antirretrovirales de distinta clase

A. De inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido a inhibidores de la integrasa

Cambio de TDF a RAL

Fundamento. Un pequeño ensayo clínico de brazo único en pacientes tratados con un IP/r más TDF/FTC y que presentaban disminución de la densidad mineral ósea (*T-score* de al menos -1) ha demostrado que el cambio de TDF a RAL (con o sin FTC) es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría significativa de la densidad mineral ósea en el fémur y la cadera así como de los marcadores de remodelación ósea²⁵.

Recomendación

- El cambio de TDF a RAL (en pacientes que además reciben un IP/r) es una opción en pacientes con disminución de la densidad mineral ósea **(B-II)**

B. De inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos a inhibidores de la integrasa

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 virológica²⁶.

Recomendación

- El cambio de EFV a RAL es una opción en pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV **(A-II)**

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

Cambio de TDF/FTC + EFV o NVP a TDF/FTC/COBI/EVG

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado y abierto ha demostrado que el cambio de TDF/FTC más un ITINN (en su amplia mayoría pacientes en su primer TAR fundamentalmente basado en EFV) a TDF/FTC/COBI/EVG es seguro virológicamente. Los pacientes que discontinuaron EFV en este ensayo mejoraron significativamente los resultados en escalas de sueños anormales, insomnio, mareo y ansiedad. Sin embargo, algunos efectos adversos como fatiga, tos, dolor de cabeza y náuseas aparecieron de manera más frecuente en el brazo de TDF/FTC/COBI/EVG²⁷.

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC+EFV o NVP a TDF/FTC/COB/EVG coformulados en una sola pastilla es seguro virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su régimen actual y puede mejorar los síntomas del SNC causados por EFV. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. No hay datos comparativos de este cambio frente al cambio por otros antirretrovirales que tampoco causan síntomas del SNC **(A-I)**

C. Inhibidores de la fusión a inhibidores de la integrasa

Cambio de ENF a RAL

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el cambio de ENF a RAL es seguro virológicamente y los pacientes pueden evitar la administración parenteral²⁸.

Recomendación

- El cambio de ENF a RAL es un opción segura que evita las complicaciones de la administración parenteral de enfuvirtida **(A-I)**

D. De inhibidores de la proteasa a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Cambio de IP/r a TDF/FTC/EFV

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes tratados con dos ITIAN y un IP/r el cambio a TDF/FTC/EFV es seguro virológicamente y se asocia con una mejoría de TG y C-HDL, pero con más efectos adversos del SNC²².

Recomendación

- El cambio a TDF/FTC/EFV es una opción en pacientes que reciben TAR con IP/r y desean disminuir el número diario de pastillas, pero es posible que los pacientes experimenten efectos adversos del EFV sobre el SNC **(B-I)**

Cambio de inhibidores de la proteasa a NVP

Fundamento. Múltiples estudios han demostrado que el cambio de IP (mayoritariamente no potenciados con RTV) a NVP es seguro virológicamente, aunque se asocia a una mayor incidencia de efectos adversos hepáticos. No hay datos relevantes para el cambio desde un IP/r²⁹⁻³¹.

Recomendación

- El cambio de un inhibidor de la proteasa a NVP podría ser una opción en pacientes que reciben un IP potenciado cuando se quieran evitar los efectos adversos de RTV **(B-III)**

Cambio de IP/r a TDF/FTC/RPV

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que el cambio desde dos ITIAN más un IP/r a TDF/FTC/RPV coformulados en una pastilla es seguro virológicamente y se asocia a una mejoría en los niveles de CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG y a una mejoría en los efectos adversos gastrointestinales causados por los IP/r³².

Recomendación

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

E. De inhibidor de la proteasa potenciado a inhibidores de la integrasa

Cambio de IP/r a RAL

Fundamento. Tres ensayos clínicos han demostrado que el cambio de IP/r 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^{33,34}. Los resultados del estudio SPIRAL³⁴ sugieren que si el tiempo de supresión viral es muy prolongado, el riesgo de fracaso virológico es menor, independientemente de la actividad de los ITIAN.

Recomendación

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

Cambio de TDF/FTC + IP/r a TDF/FTC/COBI/EVG

Fundamento. Un ensayo clínico aleatorizado y abierto con pacientes con replicación viral suprimida y sin historia de FV ha demostrado que el cambio de TDF/FTC más un IP potenciado (fundamentalmente ATV/r, DRV/r o LPV/r) a TDF/FTC/COBI/EVG coformulados es mejor virológicamente. Los pacientes que cambiaron de tratamiento mejoraron significativamente los resultados en escalas de diarrea y plenitud abdominal; sin embargo se reportaron más náuseas. Hubo una ligera mejoría en los niveles lipídicos, fundamentalmente en los pacientes que discontinuaron LPV/r³⁵.

Recomendación

- El cambio de TDF/FTC+ATV/r o DRV/r o LPV/r a TDF/FTC/COBI/EVG es mejor virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su régimen actual y en algunos pacientes puede mejorar los síntomas digestivos asociados a RTV **(A-I)**

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

Fundamento. TAF es una nueva formulación de tenofovir que en lugar de difumarato usa como sal alafenamida. Comparado con TDF, tras la administración oral de TAF los niveles plasmáticos e intracelulares de tenofovir son un 90% menor y un 500% mayor, respectivamente. Esta farmacocinética se asocia a un menor impacto sobre la densidad

mineral ósea, el FGe y la función tubular. Un ensayo clínico aleatorizado ha evaluado el cambio desde las pautas TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG en pacientes con replicación viral suprimida, sensibilidad a todos los componentes del régimen TAF/FTC/COBI/EVG y con un FGe mayor de 50 mL/min³⁶.

Tras 48 semanas de seguimiento, el ensayo demostró el mantenimiento de la supresión virológica (superior al brazo control) y una mejoría significativa en la densidad mineral ósea y en las pruebas de función renal con respecto a los pacientes que continuaron recibiendo las pautas con TDF. Resultados similares se han comunicado en un ensayo clínico no aleatorizado que incluyó pacientes con replicación viral suprimida, sensibilidad a todos los componentes del régimen TAF/FTC/COBI/EVG e insuficiencia renal leve o moderada (FGe: 30–69 mL/min)³⁷.

Recomendación

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

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

Fundamento. Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida que están recibiendo 2 ITIAN e IP, ITNN o INI, el cambio a ABC/3TC/DTG es virológicamente no-inferior³⁸. El estudio demostró una mejoría en las escalas subjetivas de satisfacción con el tratamiento pero no en otras variables.

Recomendación

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

4. 4. Terapia dual con 3TC Y ATV/r o LPV/r

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

Fundamento. Dos ensayos clínicos aleatorizados y abiertos han demostrado que el cambio de 2 ITIAN + ATV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r³⁹ o de 2 ITIAN y LPV/r a terapia dual con 3TC+LPV/r⁴⁰ no es inferior a la triple terapia.

Recomendación

- El cambio de 2 ITIAN + ATV/r o LPV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r o 3TC+LPV/r es una opción si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causa-

dos por los ITIAN. Esta opción requiere que el paciente cumpla los siguientes criterios: 1º) ausencia de hepatitis crónica B, 2º) CVP < 50 copias/mL durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previos a IP/r o 3TC **(A-I)**

4. 5. Monoterapia con inhibidores de la proteasa

Fundamento. La monoterapia con DRV/r QD⁴¹ o LPV/r BID^{42,43} no ha demostrado a largo plazo la no-inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por ITT si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso. La no-inferioridad sí se ha demostrado en los análisis puros por intención de tratar (ignorando los cambios de tratamiento, fundamentalmente las reinducciones con ITIAN). No existe acuerdo sobre cuál de estos análisis es más relevante clínicamente.

En los ensayos clínicos de monoterapia con DRV/r o LPV/r con seguimiento virológico adecuado no se ha demostrado un incremento en el riesgo de selección de MR a la proteasa^{43,44}. En pacientes tratados con monoterapia tampoco se ha demostrado un aumento del riesgo de deterioro neurocognitivo asociado al VIH^{43,45}, replicación viral discordante en el líquido cefalorraquídeo, aumento de los biomarcadores de inflamación⁴⁶ o incremento del ADN celular de VIH integrado⁴⁷.

Comparada con la TAR triple, la monoterapia con DRV/r o LPV/r no ha demostrado beneficios a largo plazo aparte del ahorro económico. Sin embargo tampoco hay datos empíricos que justifiquen que si un paciente es capaz de mantener la supresión virológica con DRV/r o LPV/r en monoterapia sea necesario utilizar además dos ITIAN.

Este panel considera que no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en los pacientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia. Sin embargo, el panel considera que tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia con DRV/r o LPV/r si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda⁴⁸ y cifra *nadir* de linfocitos CD4+ mayor de 100 células/ μ L⁴⁹.

La monoterapia con ATV/r o la combinación ATV/r y RAL no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos⁵⁰⁻⁵².

Recomendación

- Este comité considera que la monoterapia con DRV/r QD o con LPV/r BID es una opción si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN y el paciente cumple los siguientes criterios: 1º) Ausencia de hepatitis crónica B, 2º) CVP inferior a 50 copias/mL durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP/r **(B-I)**

Seguimiento después de un cambio de TAR en pacientes con carga viral suprimida

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

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

ART actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio	Recomendación
AZT o D4T	Prevenir/revertir lipoatrofia	Obligado	A-I
EFV	Sintomatología del SNC: mareo, trastornos del sueño	Obligado	A-I
TDF	Osteopenia/osteoporosis, si se demuestra una implicación directa de TDF y se corrigen otros factores causales	Variable, dependiendo de la magnitud de la pérdida de densidad mineral ósea y de la existencia o no de otros factores causales	A-II
EFV	Toxicidad del SNC <i>subclínica</i>	No. No se ha demostrado beneficio	A-II
IP/r	Diarrea u otros síntomas gastrointestinales asociados a ritonavir	Obligado	A-III
TDF	Disminución del FGe o disfunción tubular, si se demuestra una acción directa de TDF y se corrigen otros factores	Variable, dependiendo de la magnitud de descenso de FGe y de la disfunción tubular así como de la existencia de otros factores causales	A-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 cardiovascular	B-II
Múltiples comprimidos	Comprimido único	No se ha demostrado que el cambio sea necesario en la mayoría de los pacientes	B-III

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

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación ¹
AZT o D4T	Prevenir la aparición o el empeoramiento de lipoatrofia	ABC	A-I
AZT o D4T	Prevenir la aparición o el empeoramiento de lipoatrofia	TDF	A-I
ABC/3TC+ATV potenciado	Hiperbilirrubinemia, dislipidemia	ABC/3TC+ATV ²	A-I
2 ITIAN + EFV o NVP	Disminución del número de comprimidos diarios	TDF/FTC/EFV y TDF/FTC/RPV	A-I
TDF/FTC/COBI/EVG,	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón	TAF/FTC/COBI/EVG	A-I
EFV	Sintomatología del SNC	ETV NVP	A-II
TDF/FTC/EFV	Sintomatología SNC/ dislipidemia	TDF/FTC/RPV	A-II
TDF	Osteopenia / osteoporosis	ABC o TAF	A-II
2 ITIAN + LPV/r o ATV potenciado	Prevenir toxicidad por ITIAN	LPV/r+3TC o ATV potenciado+3TC	A-I
2 ITIN(t) + PI potenciado	Prevenir toxicidad por nucleos(t)idos	DRV potenciado o LPV/r monoterapia	B-I
TDF/FTC+ATV/r	Hiperbilirrubinemia, disminución del FGe, disfunción tubular, osteopenia/osteoporosis	ABC/3TC+ATV ²	B-I
EFV	Dislipidemia	NVP	B-II

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

² Solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y ATV

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

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación*
2 ITIAN + IP/r	Disminución número pastillas, dislipidemia, síntomas gastrointestinales	TDF/FTC/RPV	A-I
TDF/FTC + EFV o NVP	Disminución del nº pastillas, sintomatología del SNC por EFV	TDF/FTC/COB/EVG	A-I
TDF/FTC + IP/r	Disminución del nº pastillas, síntomas gastrointestinales	TDF/FTC/COB/EVG	A-I
TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r	Disminución del nº pastillas, evitar efectos de TDF sobre hueso y riñón	TAF/FTC/COBI/EVG	A-I
2 ITIAN + IP/r o ITNN o INI	Disminución del número de pastillas	ABC/3TC/DTG	A-I
ENF	Evitar la administración parenteral	RAL	A-I
EFV	Sintomatología del SNC	RAL	A-II
TDF/FTC + IP/r	Osteopenia/osteoporosis	RAL + IP/r ± 3TC	A-II
IP/r	Dislipidemia	RAL	A-I
EFV	Dislipidemia	RAL	A-I
2 ITIAN + IP/r	Disminución nº pastillas diarias	TDF/FTC/EFV	B-I
IP/r	Dislipidemia	NVP	B-III

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

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

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

El cambio desde un pauta con dos ITIAN más un IP potenciado a dos ITIAN más un ITINN, RAL o EVG/COBI solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante

Referencias bibliograficas

1. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7:e31591.
2. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006;20:2043-50.
3. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:562-8.
4. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1591-601.
5. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:290-7.
6. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015;10:e0116297.
7. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, 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.
8. Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012;17:1011-20.
9. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203:1791-801.
10. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51:963-72.
11. Negredo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, Gutierrez M, Mateo G, Puig J, 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.
12. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, 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.
13. Nelson M, Winston A, Waters L, Higgs C, Roche M, Mora-Peris B, et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity. 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver. Abstract H-672b.
14. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011;25:65-71.
15. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier IK, Cavassini M, Fayet-Mello A, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011;25:57-63.
16. Laureillard D, Prak N, Fernandez M, Ngeth C, Moeung S, Riel V, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* 2008;9:514-8.
17. Parienti JJ, Peytavin G, Reliquet V, Verdon R, Coquerel A. Pharmacokinetics of the treatment switch from efavirenz to nevirapine. *Clin Infect Dis* 2010;50:1547-8.
18. Winston A, Pozniak A, Smith N, Fletcher C, Mandalia S, Parmar D, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004;18:572-4.
19. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008;9:221-6.
20. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;46:933-40.
21. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting

- toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1689-99.
22. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:163-74.
23. Squires KE, Young B, Dejesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010;24:2019-27.
24. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9:e96187.
25. Bloch M, Tong WW, Hoy J, Baker D, Lee FJ, Richardson R, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med* 2014;15:373-80.
26. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;25:1481-7.
27. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink H-J, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:590-9.
28. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1259-67.
29. Ena J, Leach A, Nguyen P. Switching from suppressive protease inhibitor-based regimens to nevirapine-based regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HIV Med* 2008;9:747-56.
30. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
31. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
32. Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, 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.
33. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, 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.
34. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697-707.
35. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:581-9.
36. Mills T, Andrade Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, et al. Switching from a tenofovir disoproxil fumarate-based regimen to a tenofovir alafenamide-based regimen: Data in virologically suppressed adults through 48 weeks of treatment. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2015. Vancouver. Abstract TUAB0102.
37. Gupta S, Pozniak A, Arribas J, Post FA, Bloch M, Gathe J, et al. Subjects with renal impairment switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide have improved renal and bone safety through 48 weeks. IAS 2015. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2015. Vancouver. Abstract TUAB0103.
38. Trottier B, Lake J, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression. Presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17-21 September 2015, San Diego, California.
39. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:775-84.
40. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with

lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.

41. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012;13:398-405.

42. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:147-52.

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

44. Pulido F, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:1167-9.

45. Perez-Valero I, Gonzalez-Baeza A, Estebanez M, Monge S, Montes-Ramirez ML, Bayon C, et al. A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clin Infect Dis* 2014;59:1627-34.

46. Arribas J, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels after 3 years of treatment with darunavir/ritonavir monotherapy or darunavir/ritonavir + two nucleoside

reverse transcriptase inhibitors in the MONET trial. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1804-6.

47. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakoob R, Kinloch S, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials* 2013;14:45-50.

48. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011;204:1211-6.

49. Pulido F, Perez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009;14:195-201.

50. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, 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.

51. Pulido F, Serrano O, Rivero A, Montes M, Rubio R, Loópez Bernaldo de Quiros J, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. 12th European AIDS Conference, November 11-14, 2009, Cologne. Abstract PS4/6.

52. van Lunzen J, Pozniak A, Gatell J, Antinori A, Klauk I, Serrano O, et al. HARNES study: ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r)+raltegravir (RAL) switch study in virologically suppressed, HIV-1-infected patients. 20th International AIDS Conference Melbourne, Australia, July 20-25, 2014 Abstract LBPE19.

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1. Definiciones

- *Fracaso virológico (FV)*: dos determinaciones consecutivas de CVP >50 copias/mL, a las 24 semanas del inicio del TAR. El FV puede ocurrir con o sin selección de MR. Si la CVP basal es elevada, puede precisarse más de 24 semanas para alcanzar la CVP <50 copias/mL, particularmente en regímenes con IP/r.
- *Repuntes virológicos transitorios (“blips”)*: valores de CVP detectables entre 50 y 200 copias/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 copias/mL. Los “blips” aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los blips frecuentes se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de MR¹. En presencia de blips se recomienda evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR.
- *Fracaso inmunológico*: incapacidad de obtener un recuento adecuado de linfocitos CD4+ a pesar de mantener una CVP <50 copias/mL. No se recomienda modificar el TAR, salvo que incluya fármacos o combinaciones como ZDV o TDF+ ddl, que pueden causar linfopenia.

5.2. Incidencia y factores determinantes del fracaso virológico

En los estudios de registro de las pautas preferentes del TAR de inicio, las tasas de FV a las 48 semanas son inferiores al 10% (véase capítulo 3). No existen datos de incidencia o prevalencia de FV en pacientes expuestos a dos o más regímenes de TAR diferentes.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico son a) *dependientes del paciente*: adherencia al tratamiento, dificultad de acceso o seguimiento; b) *dependientes del fármaco*: errores de dosificación, potencia del TAR, barrera genética, interacciones farmacocinéticas y c) *dependientes del virus*: pre-existencia de MR transmitidas o adquiridas.

5.3. Objetivo del tratamiento tras fracaso virológico

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

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

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

Pruebas de resistencia. Mejoran la eficacia del TAR de rescate², especialmente cuando la prueba se realiza mientras que el paciente recibe el TAR que ha fracasado, o en las primeras 4 semanas tras el abandono del TAR. Cuando se dispone de estudios genotípicos previos, deben valorarse todas las MR acumuladas en los sucesivos FV. Para algunos IP potenciado y ETR se ha elaborado un índice ponderado de resistencia genotípica que cuantifica el impacto de cada MR y establece un índice de respuesta al fármaco³. Las pruebas ultrasensibles de secuenciación genotípica detectan poblaciones virales resistentes minoritarias. Aunque se ha sugerido que en algunos casos podrían mejorar el resultado del TAR de rescate⁴, su eficacia clínica no ha sido demostrada frente al análisis del historial antirretroviral y los genotipos acumulados.

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

Tropismo viral. Debe determinarse en cada FV, excepto si previamente se han identificado cepas con tropismo no-R5.

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

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

5.5. Escenarios clínicos de fracaso virológico

A. Fracaso virológico con viremias bajas.

Bajo este epígrafe se consideran 2 situaciones:

CVP de 50-200 copias/mL

Las pruebas que utilizan técnicas de PCR en tiempo real (TaqMan® o Abbott RealTime®) presentan mayor sensibilidad para detectar viremias bajas (50-250 copias/mL)^{5,6}. No obstante, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de FV^{7,8} y de desarrollo de MR⁹ en estos pacientes. En un estudio retrospectivo en pacientes con TAR durante al menos 1 año (n=1357), el 6% (n=81) presentó CVP entre 50-200 copias/mL durante

>6 meses. La incidencia acumulada de fracaso al año de seguimiento fue 22,7% (IC 95%, 14,9 a 33,6), el doble que en pacientes con CVP indetectable⁷. En otro estudio realizado en 18 cohortes de Europa y de EE.UU., se analizaron 17.902 pacientes que habían alcanzado CVP <50 copias/mL a los 3-9 meses del TAR inicial. El 3,5% de ellos (n=624) presentó CVP entre 50-199 copias/mL. El riesgo de FV en estos pacientes fue un 38% mayor que el observado en pacientes con CVP<50 copias/ml, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR ajustado 1,38; IC 95%, 0,96 a 2,00)⁹.

Si la CVP se mantiene entre 50-200 copias/mL, la probabilidad de amplificar el ARN viral, utilizando las técnicas de genotipado convencionales y detectar MR, es baja¹⁰. No obstante, se puede aumentar la sensibilidad de los métodos comerciales concentrando el virus a partir de un volumen mayor plasma (3 ml) y obtener información clínicamente relevante¹⁰.

No existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con CV detectable pero con <200 copias/mL. Si el estudio genotípico no muestra MR, se recomienda mantener el mismo TAR, aunque el régimen debe ser de alta barrera genética.

CVP: 200-1000 copias/mL

Este grado de viremia se asocia a un mayor riesgo de FV^{7,8} y de selección de MR⁶. Debe realizarse una prueba de resistencia y elaborar una pauta de rescate teniendo en cuenta las MR, los FV previos, los problemas de adherencia, la toxicidad, el riesgo de interacciones y la comodidad de los FAR.

En ambas situaciones, está contraindicada la intensificación terapéutica añadiendo un solo fármaco activo.

B. Fracaso virológico precoz

Se habla de FV precoz cuando fracasa la primera línea de TAR. La selección de MR y las pautas de segunda línea difieren dependiendo de la pauta de inicio utilizada.

Fracaso virológico a 2 ITIAN+ITINN. Las MR seleccionadas con mayor frecuencia tras un FV con EFV o NVP son: K103N, L100I o Y181C. Las variantes virales con K103N aislada mantienen la sensibilidad a RPV y ETR. El FV con RPV selecciona preferentemente las MR E138K y Y181C, que confieren resistencia cruzada a todos los ITINN. El FV a ITINN puede acompañarse de MR a ITIAN, especialmente M184V y, con menor frecuencia, K65R.

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

Fracaso virológico a 2 ITIAN+INI. El FV a RAL o EVG selecciona MR cruzadas entre ambos fármacos: T66K, E92Q, Q148H/K/R y N155H, y con frecuencia se acompañan de

MR a ITIAN. Los ensayos clínicos en pacientes *naive* han demostrado que DTG es un INI de barrera genética alta. **Excepcionalmente**, se detectan MR en el gen de la integrasa o de la transcriptasa inversa tras un FV a una pauta inicial con DTG **+ 2 ITIAN**.

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

DRV/r es el IP potenciado de elección en cualquiera de las líneas de rescate analizadas. El estudio ODIN¹¹ demostró que DRV/r QD (800/100) + 2 ITIAN es no inferior a DRV/r (600/100) BID en pacientes en FV **con más de 50 linfocitos CD4+/ μ L** y sin MR a DRV. El estudio TITAN¹² demostró que en pacientes con exposición limitada a FAR (experiencia previa a ITIAN, ITINN e IP) pero *naive* a LPV/r, DRV/r 600/100 BID es superior a LPV/r, ambos con TO.

En los pacientes que fracasan a una pauta inicial con 2 ITIAN + IP/r, el FV se debe a habitualmente a mala adherencia. Una revisión sistemática en pacientes con fracaso a una pauta de inicio con 2 ITIAN+ IP/r, sin MR, demostró que mantener el mismo TAR es igual de eficaz que cambiar a una pauta de rescate con FAR de otras familias, especialmente en sujetos sin resistencia a ITIAN y con recuentos elevados de CD4+¹³.

*En pacientes que fracasan a un primer TAR basado en ITINN (NVP, EFV), LPV/r + TDF/FTC es claramente superior a LPV/r en monoterapia (estudio HIV STAR)¹⁴. En el mismo escenario, LPV/r + 2 o 3 ITIAN mostró no inferioridad respecto a la biterapia con LPV/r + RAL^{15,16}. La biterapia con IP potenciado + RAL puede ser una opción en pacientes que **requieran una pauta sin ITIAN**.*

C. Fracaso virológico avanzado

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

Varios ensayos clínicos han evaluado diferentes pautas de tratamientos de rescate (Tabla 7). Estos estudios no son comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, los tratamientos previos, los criterios de eficacia, el tiempo de seguimiento y el TO utilizado. Tanto ENF como TPV/r, DRV/r, ETR, MVC y RAL demostraron superioridad frente a placebo en combinación con la TO disponible cuando se realizaron los estudios

DRV/r es superior a otros IP potenciado en este escenario (estudios POWER¹⁷, TITAN¹²) y **debe ser incluido en la mayoría de las pautas de rescate**. Cuando existe alguna mutación mayor de resistencia a DRV pero el virus es sensible al fármaco, se recomienda utilizar DRV/r 600/100 mg BID. En ausencia de MR es suficiente DRV/r 800/100mg QD¹⁸.

Los datos de estos estudios mostraron además que, aunque un porcentaje elevado de pacientes (50-63%) alcanzó CV indetectable en la semana 48 de tratamiento con 2 FAR activos, la eficacia es mayor con pautas que contienen 3 FAR activos (58-78%)^{17,19-21}.

La elevada eficacia de pautas con 3 FAR activos para el tratamiento de pacientes con FV avanzado se ha observado, asimismo, en estudios observacionales. El estudio TRIO²², abierto y no comparativo, evaluó la eficacia y seguridad de DRV/r + ETR + RAL. Incluyó pacientes con CVP >1000 copias/mL e infección por el VIH-1 multirresistente. En la semana 48, 89 pacientes (86%; IC 95%, 80 a 93%) lograron una CVP <50 copias/mL. En una cohorte española (n=32), el 94% de los pacientes tratados con DRV/r + ETR + RAL, alcanzó una CVP <50 copias/mL en la semana 24 de tratamiento²³. En otra cohorte italiana, el 92% (26/28) de los pacientes con multifracaso, tratados con 3 FAR activos sin IP potenciado (ETV + RAL + MRV) alcanzó CV <50 copias en la semana 48 de tratamiento²⁴. Esta pauta presenta como desventajas su elevado coste y la ausencia de datos contrastados, por lo cual debe reservarse para casos en que los IP potenciado estén contraindicados.

En este escenario clínico, la adición de ITIAN inactivos o parcialmente activos a la pauta con 3 FAR activos no aumenta la eficacia²⁵.

EVG se comparó con RAL, ambos con TO (IP/r + 1FAR activo), en pacientes con CVP >1.000 copias/mL y experiencia o resistencia ≥ 2 familias de FAR. EVG resultó no inferior a RAL en la semana 48 (estudio GS-US-183-0145)²⁶.

DTG 50 mg QD resultó superior a RAL, ambos con TO, en pacientes *naive* a INI, con CVP >1.000 copias/mL y resistencia a ≥ 2 familias de FAR (estudio SAILING)²⁷. La selección de resistencia (objetivo predefinido) fue asimismo significativamente menor con DTG tanto en el gen de la integrasa como frente a los ITIAN. Por tanto, DTG es el INI de elección en pacientes con fracaso virológico que son *naive* a INI, siendo 50 mg QD la dosis recomendada en este escenario.

El estudio VIKING²⁸ analizó la eficacia de DTG 50 mg QD (cohorte I) y 50 mg BID (cohorte II) en 51 pacientes con resistencia previa a RAL. En la semana 24, el 41% de los pacientes de la cohorte I y el 75% en la cohorte II tenían CVP <50 copias/mL. El estudio VIKING-3²⁹, un ensayo clínico abierto y no aleatorizado, analizó la eficacia de DTG 50 mg BID en 183 pacientes con fracaso previo a RAL o EVG. El 69% de los pacientes logró una CVP <50 copias/mL en la semana 24. La presencia de la mutación Q148H/R en el gen de la integrasa asociada con otras MR adicionales se relacionó con una menor eficacia de DTG. En el estudio VIKING-4 se incluyeron pacientes con MR a INI tras fracaso a RAL o EVG y MR a dos o más familias diferentes, y se aleatorizaron a recibir DTG 50 mg BID o placebo, en combinación con los fármacos del régimen previo, excepto RAL/EVG. La disminución de la CVP a los 8 días fue de $-1,06 \log_{10}$ copias/mL en la rama de DTG frente a $0,10 \log_{10}$ copias/mL en la de placebo ($p < 0,001$)³⁰.

La utilidad de TPV y ENF en el TAR de rescate avanzado está condicionada por su ele-

vada toxicidad y por su complejidad de administración, por lo que solo se aconsejan cuando no sea posible confeccionar un tratamiento óptimo con otros FAR activos.

D. Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

En este escenario, cada vez más infrecuente, no es posible diseñar un TAR con al menos dos FAR disponibles comercialmente y plenamente activos. El objetivo del TAR es evitar la progresión clínica, el deterioro inmunológico y la acumulación de MR. En esta situación, se recomienda:

- a) Derivar al paciente a un centro especializado con experiencia y acceso a nuevos FAR mediante ensayos o programas de acceso expandido, si están disponibles.
- b) Mantener un TAR no supresor que sea cómodo, poco tóxico, que disminuya la capacidad replicativa viral y no seleccione nuevas MR que comprometan la respuesta a futuros fármacos (por ejemplo: ITINN, IP o INI). Se recomienda el uso de 2 o 3 ITIAN, que incluyan 3TC o FTC³¹ y TDF, con o sin AZT (uso condicionado por su toxicidad). En cuanto sea posible. Este tratamiento debe cambiarse a un TAR supresor con 2-3 FAR activos.
- c) No debe interrumpirse el TAR ya que el descenso de linfocitos CD4+ es mayor que si se continúa administrando un TAR no supresor³².

Recomendaciones

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

cuando no es posible utilizar ITIAN ni construir un régimen sencillo con 3 fármacos activos **(A-I)**

- En pacientes con FV, DRV/r es el IP potenciado que ha demostrado mayor eficacia en todas las líneas de rescate. En presencia de alguna MR mayor a DRV se recomienda dosis de 600/100mg BID **(A-I)**
- DTG es el INI de elección en pacientes con FV que son *naive* a INI **(A-I)**. En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, la dosis de DTG debe ser 50 mg BID acompañado de TO **(A-II)**
- El uso de TPV/r, ENF o análogos de la timidina queda restringido a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas **(A-III)**
- En pacientes con FV de bajo grado (CV detectable pero ≤ 200 copias/mL), se puede realizar el genotipado concentrando el virus a partir de una muestra de 2-3ml de plasma **(A-II)**. Si el genotipado no muestra MR, se aconseja mantener un TAR de alta barrera frente a la selección de MR. En pacientes con CVP superiores (>200 copias/mL) se recomienda realizar una prueba genotípica y pautar un nuevo régimen de TAR en base a las MR y al historial terapéutico del paciente. En cualquier caso, se desaconseja la intensificación del TAR con un solo fármaco **(A-III)**
- No se recomienda suspender el TAR en pacientes con FV avanzado, sin opciones terapéuticas. En esta situación, se recomienda usar fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y que no seleccionen nuevas MR que comprometan futuros tratamientos **(A-III)**
- En pacientes sin posibilidades terapéuticas se recomienda vigilar la evolución de la cifra de linfocitos CD4+ y CVP, y consultar con clínicos y virólogos con experiencia en tratamientos de rescate avanzado y con acceso a fármacos de uso restringido **(B-III)**

Tabla 7. Principales ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico precoz y avanzado

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos comparados	N	Eficacia	Principales conclusiones	Otros resultados
Estudios rescate precoz							
DRV/r (ODIN¹⁸)	- CV >1000 cop/mL - CD4+ >50 cel/mm ³ - 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
LPV/r mono (HIV STAR¹⁴)	- TAR: 2 ITIAN+ ITNN - CV ≥ 1000 cop/mL - Naive a IP	Fase IV Aleatorizado Abierto No inferioridad ITT	- LPV/r (monoterapia) - LPV/r+TDF+3TC	98 97	- 61%: <50 cop/mL - 83%: <50 cop/mL ITT: p< 0,01	- LPV/r mono es menos eficaz que LPV/r+TDF+3TC como terapia de 2ª línea	- CV> 5 log y presencia de TAMs se asociaron a mayor frecuencia de FV con LPVr-monoterapia
LPV/r+RAL (SECOND-LINE¹⁵)	-CV >500 cop/mL -1 ^{er} TAR≥ 24 sem. -Naive a LPV/r	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad (Δ: -12%) en ITT	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN	271 270	- 83%: <200 cop/mL 48 sem - 81%: <200 cop 48/mL sem Δ: 1,8% (IC95%: -4,7 a 8,3)	- LPV/r + RAL es no inferior al estándar de TAR (LPV/r + 2 ITIAN)	- LPV/r + RAL es una terapia bien tolerada y segura - Permite ahorrar ITIAN - No precisa realizar genotipado
ETR (TMC125-C227³³)	-CV>1000 cop/mL -FV a 1 ^{er} TAR con EFV ó NVP -Resistencia a ITINN e ITIAN -Naive a IP	Fase II Aleatorizado Abierto	- ETR 800 mg BID - IP ó IP potenciado Ambos con 2 ITIAN a criterio del investigador	59 57	Descenso CVP (log ₁₀) desde valor basal a sem 12 y 24: - ETR: -1.39 y -1.51 log ₁₀ cop/mL - IP: -2.16 y -2.13 log ₁₀ cop/mL	- ETR es inferior a IP, ambos con 2 ITIAN. en pacientes con FV y MR a ITINN e ITIAN. - La presencia de MR basales fue la principal razón del FV	- Diferencia (ETR vs DRV/r) porcentaje de sujetos con CV < 50 c/mL en la sem 12 fue: - 27.8% (95% CI: -46.8% a -8.8%)
Estudios rescate avanzado							
DRV/r (TITAN¹²)	-CV >1000cop/mL -TAR≥ 12 sem -Naive a LPV/r , TVR, DRV o ENF	Fase III Aleatorizado No ciego No inferioridad (Δ: -12%) ITT	- DRV/r BID +TO - LPV/r BID +TO	298 297	-71%: <50 cop/mL (77%: <400 cop/mL) - 60%: <50cop/mL (68%: <400 cop/mL) Δ 11% (IC95%: 3-19) <50cop/mL Δ 9% (IC95%: 2-16) <400 cop/mL	DRV/r es no inferior a LPV/r y cumple criterios de superioridad para CV<50 cop/mL y 400 cop/mL	- DRV/r > LPV/r si CV> 5 log ₁₀ - FV 10% (DRV), 22% (LPV) - MR a IP e ITIAN más frecuentes con LPV
DRV/r (POWER 1/2¹⁷)	- CV >1000cop/mL - FV múltiples - MR a IP ≥ 1	Fase IIB Aleatorizado ITT-LOVR	- DRV/r BID 600/100 +TO - IP potenciado comparador +TO	131 124	- 45%: <50cop/mL - 10%: <50cop/mL Δ 37% (IC95%: 25-46) <50cop/mL	DRV/r 600/100 BID > IP potenciado comparador	- La superioridad de DRV/r fue independiente del uso de ENF, CV basal, nº MR a IP o fármacos activos en la TO

RAL (BENCHMRK 1/2³⁴)	- 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^{35,36})	- 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 + ENF
MVC (MOTIVATE 1/2²⁰)	- CV > 5000 cop/mL - Tropicismo R5 - FV a ITIAN, NN e IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	-MVC QD + TO -MVC BID + TO -Placebo +TO	414 426 209	CV<50 cop/mL: 43,2% CV<50 cop/mL: 45,5% CV<50 cop/mL: 16,7% p <0,001	MRV es superior a placebo en pacientes con tropismo R5	-CV<50 cop/mL: 64% (TO+ENF) -CV<50 cop/mL: 61% (TO+ENF) -CV<50 cop/mL: 27% (TO+ENF)
DRV/RAL/ETV (TRIO²²)	-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 cel/mm ³ - Incidencia de EA de grado 3/4: 14,6%
EVG/r (GS-US-183-0145²⁶)	-CV>1000 cop/mL - MR o más de 6 meses ≥2 clases de FARV	Fase III Doble ciego, Aleatorizado No inferioridad Δ: -10% en ITT	- EVG 150mg (85mg si LPV/r o ATV/r) - RAL 400mg/BID Ambas pautas con IP potenciado y otro FARV activo	361 363	-CV < 50 cop/mL: 59% - CV <50 cop/mL: 58% Δ: 1,1% (IC95%: -6,0 a 8,2)	EVG en combinación es no inferior a RAL, ambos con un IP potenciado	- La administración de EVG es QD. No diferencias de efectos adversos entre ambos brazos
DTG (SAILING²⁷)	- CV ≥1000 copias/mL, - MR a ≥2 familias de FAR - 1 ó 2 FAR activos en la TO	- Fase III - Aleatorizado - Doble ciego - No inferioridad (Δ-12%) en ITT - Análisis de superioridad	-DTG 50 mg. QD +TO -RAL 400mg. BID + TO	354 361	- 71%: < 50 cop/mL en sem 48 - 64%: < 50 cop/mL en sem 48 Δ: 7,4% (IC95%: 0,7 a 14,2%) en ITT	DTG 50 mg QD es superior a RAL BID, ambos con TO en pacientes con FV y experiencia previa a TAR	- Los pacientes con DTG presentaron menos FV y menos MR a INI - Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos

DTG (VIKING-1-2²⁸)	- 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 monoterapia funcional: DTG - 2ª fase DTG +TO	-DTG 50 mg. BID +TO -DTG 50mg. QD + TO	24 27	- 75%: < 50 cop/mL en 24 sem - 41%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50 mg BID + TO es más eficaz que DTG QD en pacientes con resistencia a RAL	- La toxicidad fue similar en ambos grupos - Selección de resistencias a INI: <15% de todos los pacientes - No se detectaron nuevas mutaciones a INI
DTG (VIKING-3²⁹)	- 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 reduce la eficacia de DTG - La tasa de suspensión por efectos adversos con DTG 50mg BID es baja (3%)
DTG (VIKING-4³⁰)	- 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 (\log_{10}) día 8 respecto a basal: -1.06 cop/mL (DTG) vs. -0.10 cop/mL (placebo) (diferencia -1.16; IC95%: -1,62 a -0.80) - 53%: < 400 cop/mL y 40%: < 50 cop/mL a las 48 sem.	DTG 50mg BID disminuyó la CV 1 \log_{10} durante la primera semana de tratamiento. Veinte pacientes completaron 48 sem de tratamiento. La eficacia en la semanas 24 y 48 fue similar a la observada en el estudio VIKING-3	EA graves: 9 casos (2 muertes de causa cardiovascular) Ninguno de ellos atribuido a DTG

Referencias bibliográficas

1. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:803-5.
2. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K, Cole SR, Chmiel JS, Novak RM, 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.
3. Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis* 2009;200:453-63.
4. Pou C, Noguera-Julian M, Perez-Alvarez S, Garcia F, Delgado R, Dalmau D, et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. *Clin Infect Dis* 2014;59:578-88.
5. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, 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.
6. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3585-98.
7. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1489-96.
8. Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, Van Sighem A, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *Aids* 2015;29:373-83.
9. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaldo H, Haubrich R, Kuritzkes DR, 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.
10. Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, Pena A, Pasquau J, Lopez-Ruz MA, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:75-80.
11. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, 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.
12. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, 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.
13. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis* 2014;59:888-96.
14. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012;17:1351-61.
15. Group S-LS, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013;381:2091-9.
16. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014;371:234-47.
17. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, 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.
18. Sension M, Cahn P, Domingo P, Hodder S, Opsomer M, Lathouwers E, 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.
19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, 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.
20. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429-41.
21. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339-54.
22. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, 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.

23. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, 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.

24. Nozza S, Galli L, Visco F, Soria A, Canducci F, Salpietro S, 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.

25. Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR, 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.

26. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, 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.

27. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.

28. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, 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.

29. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, 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.

30. Akil B, Blick G, Hagins DP, Ramgopal MN, Richmond GJ, Samuel RM, 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.

31. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006;20:795-803.

32. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000;14:2857-67.

33. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, Conradie F, Domingo P, Lupo S, 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.

34. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, 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.

35. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, 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.

36. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, 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.

6. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

6.1. Adherencia

Se entiende por adherencia al TAR la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo, a fin de conseguir una supresión adecuada de la replicación viral. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados con una adherencia incorrecta destacan: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad y efectos secundarios del tratamiento¹⁻⁴. 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, como el acceso y la persistencia del TAR son esenciales para el éxito del mismo⁵.

Antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Durante la realización 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.

Cuando existen niveles sub-terapéuticos de FAR, el VIH puede replicarse y desarrollar resistencias. Debe destacarse que no sólo importa el porcentaje de dosis omitidas sino también los patrones de cumplimentación sub-óptima: las interrupciones de tratamiento tienen mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis.

El grado de adherencia necesario para lograr el éxito terapéutico no se conoce con certeza, pero las pautas empleadas actualmente son más permisivas con el cumplimiento subóptimo⁶. La relación entre la adherencia al tratamiento, el control virológico y el desarrollo de resistencia varía entre las diferentes clases de FAR y la situación clínica del paciente (CVP, tiempo de indetectabilidad). Así, con los IP potenciado la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética⁷. El INI DTG, también tiene una alta barrera genética, y se ha demostrado eficaz incluso en pacientes con resistencia a otros INI de primera generación como RAL y EVG. Por tanto, ante un paciente en el que se sospeche una adherencia incorrecta, sería preferible iniciar TAR con pautas basadas en IP potenciado que podrían evitar el riesgo de seleccionar mutaciones de resistencia en caso de incumplimiento. Aunque los resultados de los primeros ensayos clínicos sugieren que el DTG pudiera jugar un papel importante en este grupo de pacientes, la escasa evidencia acumulada hasta la fecha no permite formular una recomendación.

Si se detecta falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. En ocasiones los pacientes presentan falta de adherencia selectiva, es decir a alguno de los componentes del TAR y este tipo de falta de adherencia se relaciona con FV. La coformulación de FAR simplifica el TAR y puede prevenir este problema, mejorando la adherencia global⁸. En este sentido, el uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos. Además, el uso de regímenes en comprimido único se ha asociado también con menores tasas de hospitalización y de costes en cuidados médicos⁹.

Las estrategias para mejorar la adherencia son múltiples¹⁰. Probablemente la intervención que ha demostrado una mayor eficacia ha sido el soporte interpersonal estructurado, en el que personal sanitario entrenado emplea estrategias individualizadas.

El tratamiento directamente observado (TDO) ha demostrado, en un meta-análisis, un discreto aumento en la probabilidad de conseguir CVP indetectable, mayor incremento de linfocitos CD4+ y adherencia superior al 95%, mientras se mantiene¹¹.

GeSIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención. Remitimos a los lectores a este documento¹² para profundizar en el tema de la adherencia al TAR.

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas potenciales de adherencia incorrecta **(A-III)**.
- Una vez iniciado el TAR se recomienda efectuar un control a las 2-4 semanas para comprobar la adherencia y corregirla si es preciso **(A-III)**.
- La adherencia debe monitorizarse y reforzarse coincidiendo con las visitas clínicas **(A-III)**.
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, adaptado a la disponibilidad de cada centro, que incluya a médicos, personal de enfermería, profesionales de apoyo psicológico y farmacia hospitalaria **(A-III)**.
- En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP potenciado, para prevenir la selección de resistencias **(A-III)**.
- La combinación a dosis fijas de FAR simplifica el TAR y, por tanto, facilita el cumplimiento mantenido. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos **(A-II)**.

Referencias bibliográficas

1. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS medicine* 2006;3:e438.
2. Grierson J, Koelmeyer RL, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med* 2011;12:562-9.
3. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:1297-307.
4. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013;25:400-14.
5. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R, 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.
6. Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, et al. Adherence and HIV RNA Suppression in the Current Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:493-8.
7. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS reports* 2007;4:65-72.
8. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;25:1683-90.
9. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ open* 2013;3.
10. Chaiyachati KH, Ogbuoji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Barnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *Aids* 2014;28 Suppl 2:S187-204.
11. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:167-79.
12. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Actualización Junio de 2008). <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf> (Consultada 16.12.2015).

6.2. Tolerabilidad y efectos adversos

6.2.1. Factores asociados a la tolerabilidad del tratamiento antirretroviral

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

6.2.2. Clasificación cronológica de los efectos adversos

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

6.2.3. Efectos adversos inmediatos

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

Entre los FAR actualmente recomendados: los IP potenciado pueden producir efectos digestivos^{1,2}; los ITINN de primera generación (particularmente NVP) hepáticos y RHS³; ABC produce RHS en pacientes con HLA-B*5701 positivo⁴; DRV exantema²; y EFV puede producir efectos neuropsicológicos³.

Recomendaciones

- Se debe evitar el uso de FAR cuyos efectos adversos inmediatos sean similares a manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio ya presentes en un determinado paciente (**A-II**). La determinación del alelo HLA-B*5701 es obligada antes de prescribir ABC ya que tiene un valor predictivo **negativo** de casi el 100% para el riesgo de RHS a este fármaco (**A-I**).
- Se debe explicar al paciente cómo tomar correctamente una pauta de TAR y la posibilidad de que ocurran determinados efectos adversos inmediatos. Al iniciar un régimen de TAR se debe explicar qué actitud debe tomar el paciente si ocurre un determinado efecto adverso y, en cualquier caso, se debe facilitar siempre la posibilidad de comunicación directa con el médico. Los efectos adversos inmediatos leves se pueden tratar sintomáticamente valorando la evolución de la tolerabilidad del paciente. 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**).

6.2.5. Efectos adversos tardíos

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

El perfil de órganos y sistemas al que pueden afectar los diversos FAR así como los factores de riesgo asociados a tal afectación no se conoce en su totalidad, particularmen-

te en lo que concierne a los FAR más recientes. La tabla 8 resume los efectos secundarios tardíos más característicos de los FAR actuales^{1,5-19}.

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

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

Recomendaciones

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

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

Fármacos	Efectos adversos
<p>Tenofovir (Factores de riesgo: afectación renal u ósea previas, presencia de factores de riesgo convencionales, duración de la exposición a TDF y concomitancia de tratamiento con IP potenciado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso del filtrado glomerular. Puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Las técnicas de monitorización de la función renal se detallan extensamente en otro lugar • Disminución de la densidad mineral ósea. Puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas • Puede producir hipofosfatemia por tubulopatía proximal renal y agravar un eventual déficit de vitamina D • La sustitución de TDF por TAF disminuye marcadamente la toxicidad renal y ósea de tenofovir
<p>Abacavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha asociado a riesgo de infarto de miocardio en pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque este efecto clínico es controvertido
<p>Inhibidores de la proteasa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular por su efecto hiperlipemiente y quizás por otros efectos no bien conocidos • LPV/r ha sido asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, ATV y DRV/r no han sido asociados con infarto de miocardio • ATV puede producir hiperbilirrubinemia y excepcionalmente ictericia y colelitiasis • LPV/r y ATV/r pero no DRV/r se han asociado a un mayor riesgo de disminución del filtrado glomerular que podría deberse a la interacción con TDF cuando se administran concomitantemente • ATV/r y DRV/r se han asociado a litiasis renal
<p>Efavirenz</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos neuropsicológicos mantenidos, (aunque sean de bajo grado pueden resultar difíciles de tolerar a largo plazo) • Incremento en las ideas de suicidio • Se ha asociado a un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo, aunque este efecto clínico es controvertido. En cultivos neuronales induce neurotoxicidad • Disminuye el nivel plasmático de 25-OH vitamina D, pero el significado clínico de esta alteración es desconocido • Se ha asociado a ginecomastia, aunque este efecto clínico es controvertido • Se ha asociado a teratogenicidad en modelos animales y podría evitarse en mujeres con otras opciones que deseen quedarse embarazadas

Referencias bibliograficas

1. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
2. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-97.
3. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1403-12.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
5. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013;8:e66223.
6. Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012;26:1907-15.
7. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, Aids Clinical Trials Group AST. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013;14:224-34.
8. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31.
9. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011;53:84-91.
10. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:441-7.
11. De Pablo C, Orden S, Peris JE, Barrachina MD, Esplugues JV, Alvarez A. Profile of leukocyte-endothelial cell interactions induced in venules and arterioles by nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in vivo. *J Infect Dis* 2013;208:1448-53.
12. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013;207:1359-69.
13. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1262-9.
14. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012;26:1399-401.
15. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2222-30.
16. Gorris JL, Gutierrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2014;34 Suppl 2:1-81.
17. Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, Jr., et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:439-45.
18. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, 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.
19. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS medicine* 2014;11:e1001635.

6.3. Interacciones farmacológicas

Un número significativo de pacientes con infección por el VIH reciben diversos medicamentos además de los FAR. Ocasionalmente toman productos de herboristería, suplementos dietéticos, medicinas alternativas o drogas recreativas. Las interacciones de los FAR entre sí o con otros medicamentos pueden tener una repercusión clínica importante. En un estudio con 1.497 pacientes de la Cohorte Suiza se estimó que el 35% de los pacientes <50 años y 51% de los ≥50 años podían presentar interacciones potencialmente importantes (asociaciones contraindicadas o que requerían ajuste de dosis que no había sido realizado)¹.

Existen diversas páginas web que permiten consultar posibles interacciones²⁻⁴. Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica y la información actualizada por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias^{5,6}.

Las interacciones más relevantes suelen ser las farmacocinéticas (dan lugar a una modificación de concentraciones), en especial las que afectan al metabolismo. Los FAR son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de los mismos. La inducción producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco (sustrato), pudiendo disminuir su eficacia. La inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción es un proceso lento (días o semanas), mientras que la inhibición se produce rápidamente (horas). Algunos FAR pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

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

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), pueden alterar la biodisponibilidad de algunos FAR y su distribución por el organismo. Estos transportadores pueden ser también inducidos o inhibidos por diversos fármacos.

En la *tabla 9* se detallan las características de los FAR como sustratos, inductores o inhibidores del CYP. Esta clasificación nos permite determinar posibles interacciones teóricas para una combinación determinada. Se indican también en ella las asociaciones contraindicadas. Los ITIAN tienen pocas interacciones metabólicas, por lo que no se han incluido.

Algunas interacciones farmacodinámicas (modificación del efecto a nivel de receptor, sin cambios en las concentraciones) tienen interés clínico. Dan lugar a adición, sinergia o antagonismo, ya sea reduciendo o aumentando la eficacia o la toxicidad. Algunos ejemplos son el incremento del riesgo de toxicidad mitocondrial al asociar ribavirina con ddl, o de toxicidad renal al asociar TDF a otros fármacos nefrotóxicos.

Se han descrito interacciones importantes entre los fármacos empleados para el tratamiento del VHC y los FAR, que pueden consultarse en una página web específica⁷, así como en las recomendaciones elaboradas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios⁸.

Recomendaciones

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

Tabla 9. Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores. Asociaciones contraindicadas o no recomendadas

(Sólo se incluyen las alternativas en estos casos; no se incluyen otras asociaciones que requieren ajuste de dosis o mayor seguimiento: véanse otras fuentes de información. No se incluye información de fármacos retirados del mercado, como astemizol, bepridilo o cisaprida, ni de los que todavía no están comercializados, como rifapentina)

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
ITINN	Efavirenz	CYP2B6, 3A4 Glucuronidación UGT2B7	CYP3A4 CYP2C19 (<i>in vivo; voluntarios sanos</i>) CYP 2B6 Glucuronidación (UGT1A1) Autoinduce su propio metabolismo	CYP2C9 y 2C19 (<i>in vitro</i>); sin embargo, <i>in vivo</i> se han publicado informes contradictorios, tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas coadministrados con EFV. El efecto neto no está claro). 3A4 (<i>in vitro</i>) CYP2C8 UGT1A9 y UGT1A4 (<i>in vitro</i>) P-gp
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con efavirenz:				
		Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: ATV/r [†] (considerar ATV/r 400/100 mg c/24h <i>en naive</i> ; evitar en pretratados). DRV/r 800/100 mg/24h (emplear DRV/r 600/100 mg/12h) ETR FPV no potenciado (emplear FPV/r 700/100 mg/12h) LVP/r (considerar LVP/r 500/125mg/12h -5 comp de 100/25mg por toma) MVC: ↑MVC 600mg/12h (en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4; en presencia de los mismos 150 mg/12 de MVC) NVP RPV	VHC fármacos contraindicados/no recomendados: Simeprevir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir Grazoprevir/elbasvir	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Anticonceptivos orales (emplear métodos de barrera) Amodiaquina Atovacuona Avanafilo Carbamacepina Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Deriv. Ergotamina Gingko biloba (extracto) Hipericum (hierba de S. Juan) Itraconazol Ketoconazol Midazolam Pimozida Posaconazol Proguanilo Terfenadina Triazolam Voriconazol (evitar/ajustar dosis. Según datos farmacocinéticos: 400 mg/12h de voriconazol + 300 mg/24h de EFV)) Zumo de pomelo

		SQV no potenciado.		
Nevirapina	CYP3A4, 2B6, 2D6 Glucuronidación P-gp	CYP3A4 (induce su propio metabolismo), 2B6 P-gp	--	
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con nevirapina:				
	Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: ATV/r EFV ETR EVG/COBI FPV no potenciado LPV/r (se recomienda LVP/r 500/125 mg/12h -5 comp de 100/25mg por toma-) RPV SQV no potenciado	VHC fármacos contraindicados/no recomendados: Simeprevir Daclatasvir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Anticonceptivos orales (emplear métodos de barrera o medroxiprogesterona <i>depot</i>) Claritromicina (para tratamiento del MAC, valorar azitromicina) Avanafil <i>Hypericum</i> (Hierba de San Juan) Ketoconazol Itraconazol Rifampicina Voriconazol	

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
ITINN	Etravirina	CYP3A4, CYP2C9/19 CYP2C18 glucuronidación (UGT1A3 y UGT1A8) (No es sustrato de P-gP)	CYP3A4 (débil)	CYP2C9/19 (débil) P-gp (débil)
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con etravirina:				
		Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: EFV IP no potenciados NVP RPV TPV/r ETR + DTG en ausencia de IPs: no debe emplearse si hay resistencia a INI. Si no hay resistencia a INI: pueden asociarse aumentando la dosis de DTG a 50 mg BID (Nota: ETR +DTG +IP/r [ATV/r, DRV/r o LPV/r]: DTG a la dosis habitual 50 mg QD) (Nota: en combinación con DRV/r 600/100 mg/12h ETR debe administrarse 2 veces al día: 200 mg/12h)	VHC fármacos contraindicados/no recomendados: Simeprevir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir Daclatasvir	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Carbamacepina Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Clopidogrel (teóricamente ETR podría reducir la formación del metabolito activo de clopidogrel, significado clínico no establecido) Dexametasona (considerar alternativa a dexametasona, especialmente en uso crónico) Diazepam Fenitoína Fenobarbital <i>Hypericum</i> (Hierba de San Juan) Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Rifampicina

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
ITINN	Rilpivirina	CYP3A4 (No es sustrato de P-gP)	--	P-gp (<i>in vitro</i> ; aunque no afectó la farmacocinética de digoxina, no se puede descartar acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigaran: precaución) MATE-2K (<i>in vitro</i> ; significado clínico incierto)
<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con rilpivirina: en general, fármacos que puedan aumentar el metabolismo de RPV (inductores del CYP3A4) o alterar el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones contraindicados) (Nota: puede darse con antihistamínicos H2 tipo ranitidina: 12 horas antes o 4 horas después de rilpivirina; con antiácidos: 2 horas antes o 4 horas después de RPV). Nota: en voluntarios dosis mayores a las terapéuticas de RPV (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongaron el intervalo QTc en el ECG. A la dosis de 25 mg/24h no se produce efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT. Usar con precaución conjuntamente con medicamentos que tienen un riesgo conocido de <i>Torsade de Pointes</i>.</p>				
	Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: Efavirenz Etravirina Nevirapina	VHC fármacos contraindicados /no recomendados: Boceprevir ^Ω y telaprevir ^Ω (Nota: pueden asociarse, pero dado que ambos aumentan niveles de rilpivirina, precaución en pacientes con riesgo ↑QT) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir (Dado que estos fármacos aumentan los niveles de rilpivirina, precaución si riesgo de ↑QT y con monitorización constante del ECG)	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Carbamacepina Claritromicina (no hay datos: ↑RPV, ambos ↑QT, considerar azitromicina) Dexametasona vía sistémica (excepto dosis única) Eritromicina (no hay datos: ↑RPV, ambos ↑QT, considerar azitromicina) Esomeprazol, Fenitoína Fenobarbital <i>Hypericum</i> (Hierba de San Juan) Lansoprazol Omeprazol, Oxcarbacepina Pantoprazol Rabeprazol Rifampicina Rifabutina (nota: puede asociarse RPV con rifabutina: ↑RPV a 50 mg/día)	

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
IP potenciados con ritonavir	Atazanavir	CYP3A4 Glucuronidación P-gp	CYP2C8 (con ATV/r) Una interacción clínicamente importante entre ATV/r y los sustratos del CYP2C8 es poco probable [‡]	CYP3A4 CYP2C8 (débil)[‡] UGT1A1[‡] y UGT 1A3 P-gp(moderado)^{***}
	Darunavir/r	véase ritonavir		
	Fosamprenavir/r	véase ritonavir		
	Lopinavir/r	véase ritonavir		
	Ritonavir	CYP3A4>CYP2D6 P-gp	CYP1A2, 2B6 2C19 (potente) y en menor medida 2C9, 2C8 (in vivo), glucuronidación (UGT1A4) Autoinduce su propio metabolismo	CYP3A4 (potente) y 2D6 (potente) P-gp (potente inicialmente; puede reducirse en el transcurso del tiempo)^{***}
	Saquinavir	véase ritonavir		
Tipranavir/r (en estado de equilibrio)*	CYP3A4 P-gp	1A2 (moderado) 2C9 (leve) CYP2B6 glucuronidación P-gp (efecto inhibidor significativo tras primera dosis y efecto inductor mínimo tras uso continuado)	CYP3A4 intestinal (potente) CYP3A4 hepático (moderado) 2D6 (potente) CYP2C8^{**}	
IP potenciado	<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con IP potenciados con ritonavir:</p> <p>Con ATV/r: fármacos que puedan alterar el pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones -IBP- contraindicados. Si IBP inevitable, ATV/r 400/100 mg/24h y estrecha monitorización. La dosis diaria del IBP no debe exceder 20 mg de omeprazol o su equivalente y debe administrarse 12 antes de ATV/r. (Nota: en pacientes que no estén tomando tenofovir pueden administrarse antihistamínicos H2 sin superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor, equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día como máximo, considerar ATV/r 400/100 mg/24h. En pacientes que estén tomando tenofovir, si se administra una antihistamínicos H2 dosificar ATV/r 400/100 mg/24h y no superar 40 mg/12h de famotidina o equivalente. Es preferible administrar ATV/r 10 horas después ó 2 horas antes de los antihistamínicos H2. Los antiácidos deben administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de atazanavir)</p> <p>Evitar también fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante CYP3A4 ó CYP2D6, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante.</p> <p>Con ATV/r, LPV/r y SQV/r: Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT</p>			
	<p>Antirretrovirales contraindicados/no recomendados:</p> <p>ATV/r + NVP</p> <p>ATV/r + EFV (considerar ATV/r 400/200 mg c/24h en naïve; evitar en pretratados)</p>	<p>VHC fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p>Simeprevir (con cualquiera de los IP potenciados con ritonavir ó cobicistat)</p> <p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (Nota: solo LPV/r está contraindicado entre los IP potenciado. Además, DRV y ATV no están recomendados si</p>	<p>Otros fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p>Alfuzosina Amiodarona Anfetamina, derivados Anticonceptivos orales (Nota: con ATV/r puede emplearse un anticonceptivo oral que</p>	

		<p>DRV/r + EFV: emplear DRV/r 600/100 mg/12h)</p> <p>DRV/r 600/100 mg/12h + ETR: emplear ETR dos veces al día: 200 mg/12h.</p> <p>LPV/r + EFV ó NVP: considerar LVP/r 500/125mg /12h -5 comp de 100/25mg por toma</p>	<p>se emplea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sin dasabuvir; sin embargo, ATV QD y DRV QD e igualmente DRV BID pueden asociarse con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir para el tratamiento de VHC GT1a y GT1b no adicionando el RTV cuando es QD y solo la dosis vespertina en caso de DRV BID. Véase sección IP no potenciados y la Tabla 14 para más información)</p>	<p>contenga mínimo 30 µg de Etinilestradiol) Avanafil Budesonida (incluso inhalada) Cloracepato Clozapina Colchicina (si insuf. renal o hepática; Nota: si función renal o hepática normales, usar dosis reducidas de colchicina) (Nota: dexametasona en uso prolongado puede reducir las concentraciones de los IP; precaución) Dextropropoxifeno Diazepam Deriv. ergotamina Disulfiram (no asociar a soluciones de Norvir® y Kaletra®) Encainida Estazolam, Éxtasis Fenitoína y fenobarbital (evitar o monitorizar estrechamente niveles de antirretroviral y antiepiléptico). Flecainida Fluracepam Ácido fusídico Fluticasona y otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 (valorar riesgo/beneficio ; vía inhalada menor riesgo con beclometasona) Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Irinotecan: con ATV/r Lidocaína sistémica Lovastatina Lumefantrina Meperidina o petidina Metanfetamina Metronidazol con las soluciones de Norvir® y Kaletra® (posible reacción de</p>
--	--	---	---	---

				tipo disulfiram) Midazolam oral Pimozida Piroxicam Propafenona Quetiapina Quinidina Rifampicina (valorar rifabutina 150 mg/dia) Rivaroxaban Salmeterol Sertindol Sildenafil (hiper- tensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Triazolam Vardenafilo Voriconazol
--	--	--	--	---

Clase	Antirretroviral	[§] Es sustrato de:	[§] Es inductor de:	[§] Es inhibidor de:
Potenciador fármaco-cinético: Cobicistat		CYP3A4 (mayoritario) CYP2D6 (minoritario) (no es sustrato de UGT)	A diferencia de ritonavir, no se espera que cobicistat induzca al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1.	CYP3A4 (potente) CYP2D6 (débil) P-gp (potencia similar a RTV) BCRP en intestino MATE1 OATP1B1 y OATP1B3 en hígado
IP potenciados con cobicistat	Atazanavir/cobicistat 300/150 mg/día	Ver cobicistat		
	Darunavir/cobicistat 800/150 mg/día	Ver cobicistat		
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con darunavir/cobicistat ó atazanavir/cobicistat: en general todos los inductores potentes del CYP3A4, porque podrían provocar niveles plasmáticos insuficientes de cobicistat para ejercer la potenciación.		
		Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: Cualquier TAR potenciado con ritonavir o cobicistat (otros IP o elvitegravir, por falta de estudios y riesgo de que la potenciación no fuera suficiente para todos ellos) Efavirenz Etravirina Nevirapina	VHC fármacos contraindicados/no recomendados: Simeprevir (con cualquiera de los IP potenciados con ritonavir ó cobicistat) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (contraindicado con coformulaciones que incluyan cobicistat)	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Alfuzosina Apixaban Atorvastatina (no hay datos; según ficha técnica no recomendado con cobicistat y atazanavir/cobicistat, en cambio se permite a dosis bajas con darunavir/cobicistat) Anticonceptivos orales: (no hay estudios específicos, considerar otros métodos de anticoncepción) Amiodarona Avanafil Bosentan Budesonida (evitar o valorar riesgo/beneficio; usar preferiblemente beclometasona) Carbamacepina Colchicina (si insuf. renal o hepática) Nota: en pacientes con f. renal y hepática normal, puede requerir ajuste de dosis) Derivados de la ergotamina Dabigatran (no hay datos; según ficha técnica no recomendado con darunavir/cobicistat y monitorizar estrechamente con cobicistat y atazanavir/cobicistat) Dronedarona Everolimus (con darunavir/cobicistat) Fenobarbital Fenitoína Fluticasona y otros glucocor-

				<p> ticoides metabolizados por el CYP3A4 (valorar riesgo/beneficio; vía inhalada menor riesgo con beclometasona) Hypericum (Hierba de San Juan) Lidocaína (sistémica) Lovastatina Midazolam por vía oral Oxcarbazepina Pimozida Quetiapina Quinidina Ranolazina (con daruna- vir/cobicistat) Rifabutina Rifampicina Rivaroxaban Salmeterol Sertindol (con daruna- vir/cobicistat) Sildenafil (en hipertensión pulmonar) Simvastatina Tadalafilo (en hipertensión pulmonar; ficha técnica de darunavir/cobicistat) Ticagrelor Triazolam Voriconazol (evitar o valorar riesgo/beneficio) </p>
--	--	--	--	--

Clase	Antirretroviral	[§] Es sustrato de:	[§] Es inductor de:	[§] Es inhibidor de:
IP no potenciados	ATV no potenciado	CYP3A4 Glucuronidación P-gp	CYP2C8 (con ATV/r) Una interacción clínicamente importante entre ATV/r y los sustratos del CYP2C8 es poco probable. [‡]	CYP3A4 CYP2C8 (débil) [‡] UGT 1A1 [‡] y UGT 1A3 P-gp (moderado)***
<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con atazanavir no potenciado: En general, fármacos que puedan aumentar el metabolismo de atazanavir (inductores del CYP3A4) o alterar el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones - IBP-contraindicados) (Nota: puede darse con antihistamínicos H2 tipo ranitidina: 10 horas antes o 2 horas después de atazanavir; los antiácidos deben administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de atazanavir). Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT.</p>				
<p>Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: Didanosina en comp. tamponados: administrar ATV 2h antes ó 1h después de didanosina. Efavirenz (considerar ATV/r 400/100 mg c/24h en naive; evitar en pretratados) Indinavir Nevirapina Tenofovir (emplear ATV/r)</p>		<p>VHC fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p>Simeprevir</p> <p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir: los IP distintos de atazanavir o darunavir están contraindicados. Puede emplearse atazanavir 300 mg al día o darunavir 800 mg al día administrados simultáneamente con tasvir/paritaprevir/ritonavir. En el caso de darunavir solo en ausencia de resistencias a IP dado que se reducen las concentraciones de darunavir. (Ver especificaciones en las respectivas fichas técnicas). Es importante recordar que una vez finalizado el tratamiento para el VHC es necesario reintroducir el ritonavir como potenciador de atazanavir ó darunavir).</p> <p>Grazoprevir/elbasvir</p>	<p>Otros fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p>Alfuzosina Avanafil Bosentan (emplear ATV/r y ajustar dosis de bosentan) Buprenorfina (emplear ATV/r) Carbamacepina Claritromicina: para MAI reducir 50% dosis de claritromicina; otras indicaciones: valorar azitromicina. Colchicina (si insuf. renal o hepática; Nota: si función renal o hepática normales, usar dosis reducidas de colchicina) Deriv. ergotamina Esomeprazol Fenitoína Fenobarbital (Nota: fluticasona y otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4: valorar riesgo/beneficio ; vía inhalada menor riesgo con beclometasona) Hypericum (Hierba de San Juan) Irinotecan Lansoprazol Lovastatina Midazolam oral Omeprazol Oxcarbacepina Pantoprazol Pimozida Rabeprazol Rifampicina Salmeterol Sertindol Sildenafil (Hipertensión pulmonar; valorar tadalafilo ajustando dosis). Simvastatina Triazolam</p>	

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida	<p>Al ser un péptido se elimina mediante catabolismo proteico. No es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P-450.</p> <p>Ausencia de interacciones clínicamente importantes.</p>		
Antagonistas CCR5	Maraviroc	<p>CYP3A4</p> <p>P-gp</p>	<p>Otros medicamentos que actúan sobre el CYP3A4 pueden modificar las concentraciones de maraviroc. Sin embargo, es poco probable que maraviroc modifique las concentraciones de otros fármacos.</p> <p>Maraviroc <i>in vitro</i> inhibe la P-gp. Maraviroc no afectó la farmacocinética de digoxina; sin embargo, no se puede descartar un acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigatran.</p>	
		<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con maraviroc:</p> <p>En general, combinaciones de dos inductores enzimáticos importantes (p.ej: rifampicina+efavirenz)</p>		
		<p>Antirretrovirales contraindicados/no recomendados:</p> <p>FPV/r</p>	<p>VHC fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p>Simeprevir, daclatasvir, Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir reducir dosis de maraviroc a 150 mg BID</p>	<p>Otros fármacos contraindicados/no recomendados:</p> <p><i>Hypericum</i> (Hierba de San Juan)</p>

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
Inhibidores de la integrasa del VIH	Raltegravir	UGT1A1 (No es sustrato del citocromo P-450) P-gp no juega un papel importante	--	In vitro: no inhibe UGT1A1 ni UGT2B7; sin embargo según un estudio clínico, in vivo puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 No inhibe P-gp
	Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con raltegravir: No se recomienda su administración simultánea con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio: espaciar 4h. No se han descrito otras asociaciones contraindicadas o no recomendadas con raltegravir. Con rifampicina, la ficha técnica del producto recomienda valorar aumento de dosis de RAL a 800 mg/12h; se está investigando la posibilidad de mantener la dosis estándar. No hay datos con otros inductores potentes del UGT1A1 como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.			
	Dolutegravir	UGT1A1 (mayoritario) CYP3A4 (minoritario) In vitro es sustrato de UGT1A3, UGT1A9 y de los transportadores BCRP y P-gp		Transportadores OCT2 y MATE (la inhibición de los transportadores OAT1 y 3 probablemente carezca de importancia clínica in vivo) y P-gp: una interacción parece poco probable No inhibe UGT1A1 ni 2B7.
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con dolutegravir: En general, fármacos que puedan aumentar su metabolismo (inductores del CYP3A4) ó que contengan cationes como los antiácidos y sean administrados simultáneamente (debe administrarse dolutegravir 2h antes ó 6h después de los cationes).		
	Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: DTG + ETR en ausencia de IPs: no debe emplearse si hay resistencia a INI. Si no hay resistencia a INI: aumentar dosis de DTG a 50 mg BID. (Nota: DTG +ETR+IPs [ATV/r, DRV/r o LPV/r]: DTG a la dosis habitual 50 mg QD) Con inductores como efavirenz, nevirapina ó tipranavir/ritonavir dosificar dolutegravir 50 mg/12h o considerar alternativas. Esta pauta solo se recomienda en ausencia de resistencia a inhibidores de la integrasa. FPV/r: evitar en presencia de resistencia a inhibidores de la integrasa. En ausencia de resistencia no se requiere ajuste de dosis.	VHC fármacos contraindicados/no recomendados:	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: en ausencia de resistencia a inhibidores de la integrasa aumentar dosis de DTG a 50 mg BID con: Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Hypericum (Hierba de San Juan) Oxcarbazepina Rifampicina En presencia de resistencia a inhibidores de la integrasa considerar otras alternativas a estos fármacos. Administrar DTG 2 h antes o 6 h después de medicamentos que contengan cationes: antiácidos, laxantes, sucralfato, hierro, calcio, Nota: con rifampicina, dosificar dolutegravir 50 mg/12h o considerar alternativas. Esta pauta solo se recomienda en ausencia de resistencia a inhibidores de la integrasa.	

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:	
Inhibidores de la integrasa del VIH	Elvitegravir (ver también cobicistat, que se emplea como potenciador farmacocinético)	CYP3A4 (mayoritario) UGT1A1/1A3 (minoritarios)	Inductor de escasa potencia sobre CYP2C9 y UGT e Inductor débil de CYP3A4	Inhibidor débil de P-gp	
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con elvitegravir/cobicistat: En general, evitar fármacos que puedan reducir su eficacia (inductores del CYP3A4) o los antiácidos (espaciando 4h el antiácido se evita esta interacción). Evitar también fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante el CYP3A4, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante.			
		Antirretrovirales contraindicados/no recomendados: Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina /tenofovir es una combinación de ARV, por lo que no debe asociarse a otros ARV.	VHC fármacos contraindicados/no recomendados: Simeprevir Sofosbuvir/ledipasvir: si no se dispone de otras alternativas puede emplearse con precaución monitorizando la función renal (aumento de niveles de tenofovir)	Otros fármacos contraindicados/no recomendados: Alfuzosina Anticonceptivos orales: utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga mínimo 30 µg de etinilestradiol y que contenga norgestimatato como progestágeno, o usar un método alternativo fiable. No hay datos con otros progestágenos: evitar. Antiácidos de Al/Mg simultáneamente (espaciar 4 horas) Atorvastatina (evitar o valorar beneficio/riesgo y emplear la mínima dosis posible) Avanafil Bosentan Carbamacepina Colchicina (si insuf. renal o hepática) Nota: en pacientes con f. renal y hepática normal, puede requerir ajuste de dosis) Derivados de la ergotamina Fenobarbital Fenitoína (Nota: fluticasona y otros glucocorticoides)	

				<p>metabolizados por el CYP3A4; valorar riesgo/beneficio; vía inhalada menor riesgo con beclometasona)</p> <p>Hypericum (Hierba de San Juan) Lovastatina Midazolam por vía oral Oxcarbazepina Pimozida Rifabutina Rifampicina Salmeterol Sertindol Sildenafil (en hipertensión pulmonar) Simvastatina Suplementos vitamínicos simultáneamente (espaciar 4 horas) Triazolam Voriconazol (evitar o valorar riesgo/beneficio)</p>
--	--	--	--	---

[§] Se indican en **negrita** los datos procedentes de la **ficha técnica del producto (FT)**

[¶] Datos procedentes de la ficha técnica americana de los productos

*Los efectos de TPV/r sobre el CYP3A4 y la P-gp son complejos y diferentes tras la primera dosis o en estado de equilibrio estacionario (dosis múltiples). Tras la primera dosis inhibe de forma leve el CYP1A2 y el CYP2C9, inhibe de forma moderada el CYP3A4/5 hepático, el CYP2D6 y la P-gp intestinal e inhibe de forma potente el CYP3A4 intestinal. En estado de equilibrio inhibe de forma moderada del CYP3A4/5 hepático, inhibe de forma potente el CYP2D6 y el CYP3A4/5 intestinal, induce el CYP1A2 y el CYP2C9 y tiene efecto mínimo inductor sobre la P-gp. El efecto neto de TPV/r sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos del CYP3A4 y de la glicoproteína-P dependerá de la afinidad por los mismos y es difícil de establecer.

** Precaución: datos contradictorios con ritonavir.

*** Potencia inhibidora inversamente proporcional a la IC₅₀: LPV/r 10,3 mcM > NFV 19,9 mcM > RTV 39,6 mcM > ATV 67,8 mcM > SQV 100 mcM > APV/IDV/DRV >100 mcM

Referencias bibliográficas

1. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2107-11.
2. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. <http://www.interaccionesvih.com> (Consultada 16.12.2015).
3. HIV drug interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org> (Consultada el 16.12.2015).
4. Drug interaction tables. Immunodeficiency Clinic, Toronto General Hospital. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html (Consultada el 16.12.2015).
5. European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports (EPAR) for human medicines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page_s/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Consultado 16.12.2015).
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda> (Consultada el 16.12.2015).

7. <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>. (Consultada 16.12.2015).

Infección por el virus de la hepatitis C. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm> (Consultada 16.12.2015)

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico.

7. SITUACIONES ESPECIALES

7.1. Infección aguda por el VIH-1

La infección aguda por VIH se caracteriza, en más de la mitad de los casos, por un síndrome febril agudo autolimitado similar a la gripe o a 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.

El inicio del TAR en la infección aguda tiene ventajas importantes^{1,2} como acortar la duración y gravedad de los síntomas, suprimir la replicación viral, reducir la diversidad viral y el reservorio (ADN proviral), reducir el riesgo de transmisión del VIH, normalizar la cifra de linfocitos CD4, reducir la activación inmunológica y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH-1. Por el contrario, las desventajas del TAR son la exposición a los FAR sin un beneficio clínico claramente demostrado, su duración indefinida y el tratamiento innecesario de individuos controladores de elite. Sin embargo, en la actualidad disponemos de un TAR fácil de administrar, potente y seguro, lo que facilita el TAR de estos pacientes.

Las estrategias terapéuticas para evitar un TAR indefinido que se han realizado en los últimos años han fracasado^{1,2} por: 1) Administrar el TAR durante un periodo limitado de tiempo (ensayos clínicos SPARTAC, PRIMO-SHM y ACTG A5217); 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 (hidroxiurea, ciclosporina A, ácido micofenólico) o citoquinas (IL-2, interferón); y, 4) Asociar las vacunas terapéuticas (ensayos clínicos QUEST, ACTG A5187) al TAR. 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**³. **En algunos pacientes se ha observado un control virológico cuando iniciaron el TAR** precozmente (<90 días), pero paradójicamente las características virológicas, inmunológi-

cas y genéticas de estos “controladores post-TAR”⁴ son completamente diferentes a los controladores de elite. Por tanto, en la práctica clínica, si se inicia el TAR durante la infección aguda, se debe mantener de forma indefinida. Las pautas de TAR deben ser las mismas que en la infección crónica y la adición de más FAR (4 o 5) no está recomendada ya que no se ha acompañado de ningún beneficio adicional^{5,6}.

El TAR en la infección aguda/reciente debe iniciarse lo antes posible y preferiblemente en los primeros 4 meses de la infección por el VIH ya que es cuando se puede conseguir el máximo beneficio inmunológico (alcanzar más de 900 linfocitos CD4/ μ L)⁷.

Finalmente, siempre debe valorarse la inclusión de estos pacientes 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 independientemente de los síntomas, su gravedad y su duración **(A-II)** y **para obtener el máximo beneficio** debe comenzarse tan pronto como sea posible.
- **El** TAR debe ofrecerse a todos los pacientes con infección reciente **(B-II)**.
- Se debe recomendar el inicio del TAR cuando la infección aguda por el VIH ocurre durante el embarazo **(A-I)**
- El **tipo** de TAR **será el mismo que** la infección crónica **(A-I)** (Tabla 3). Una pauta con dos ITIAN (preferentemente TDF/FTC) y un inhibidor de la integrasa **reducirá** más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN **(A-I)**, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH. La combinación de **DTG o** RAL + 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC) podría tener la ventaja de alcanzar concentraciones más elevadas en las secreciones genitales **(B-III)**
- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias y un tropismo viral al diagnóstico de la infección aguda o reciente, se vaya a iniciar TAR o no **(A-II)**
- Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP potenciado hasta tener los resultados **(A-II)**
- Una vez iniciado el TAR debe administrarse por tiempo indefinido **(A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med 2011;364:1943-54.

2. Ambrosioni J, Nicolas D, Sued O, Agüero F, Manzardo C, Miro JM. Update on antiretroviral treatment during primary HIV infection. Expert review of anti-infective therapy 2014;12:793-807.

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

4. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecroux C, 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. Markowitz M, Evering TH, Garmon D, Caskey M, La Mar M, Rodriguez K, 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.

6. Cheret A, Nembot G, Melard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, 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.

7. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218-30.

7.2. Infección por VIH-2

El VIH-2 se transmite por las mismas vías que el VIH-1. Se debe sospechar y hacer un cribado del mismo en pacientes procedentes de zonas endémicas (África Occidental) o que hayan sido parejas de pacientes de dicha zona. El VIH-2 posee una organización genómica similar al VIH-1 aunque con diferencias estructurales que van a influir de forma significativa en su patogenicidad y en su sensibilidad a los FAR¹.

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

El VIH-2 presenta importantes diferencias respecto al VIH-1 en su perfil de sensibilidad a los FAR. El VIH-2 presenta resistencia intrínseca a los ITINN². En contraposición, es sensible a los ITIAN, aunque su barrera genética frente a estos es más baja que la del VIH-1³. Además, el VIH-2 presenta una sensibilidad variable frente a los IP, siendo LPV, SQV y DRV los más activos⁴. Los INI RAL, EVG y DTG son activos frente al VIH-2^{5,6}, aunque la experiencia con estos fármacos es inferior a la los IP potenciado. El VIH-2, presenta resistencia intrínseca a ENF y el uso de MVC está limitado por la no disponibilidad de una prueba de tropismo y por la capacidad del VIH-2 para utilizar, además del CCR5 y del CXCR4, otros correceptores⁷. En este contexto parece razonable recomendar como régimen preferente para el TAR de inicio en pacientes infectados por el VIH-

2 o con infección dual por VIH-1/2, la combinación de 2 ITIAN y un IP potenciado o un INI.

Recomendaciones

- Los principios generales del TAR en pacientes con infección por el VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por el VIH-1 **(A-III)**
- El régimen de TAR de inicio de uso preferente en estos pacientes es la combinación de 2 ITIAN + 1 IP potenciado o **1 INI (A-III)**
- El uso de ITINN, MVC o ENF **no está indicado** en el tratamiento de la infección por el VIH-2 **(A-I)**

Referencias bibliográficas

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

7.3. Embarazo

El TAR en el embarazo se discute en un documento de consenso elaborado por el PNS en colaboración con GeSIDA y otras sociedades científicas¹. Se recomienda su lectura y el de otra guía internacional sobre el tema² así como otras aportaciones³⁻⁷ para cualquier duda al respecto. En este apartado nos limitamos a presentar las recomendaciones acerca del TAR en este contexto. El manejo obstétrico y del recién nacido está fuera de los objetivos y alcance de esta guía.

Recomendaciones

- Es imprescindible realizar una serología de VIH en toda mujer embarazada **(A-I)** y, si fuera negativa, repetirla en el tercer trimestre **(A-II)**.

- El consejo preconcepcional debe formar parte de la asistencia a la mujer con infección por el VIH en edad reproductiva y debe incluir la recomendación de TAR con el objetivo de llegar a la concepción con CVP indetectable **(A-II)**.
- El TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de linfocitos CD4+ y de la CVP que presenten con el objetivo de mantener una CVP indetectable **(A-I)**.
- La elección de los FAR concretos se basará en el estudio de resistencias, en la seguridad de los mismos (véanse tablas 10, 11 y 12). Si no hay resistencias, el TAR de elección es TDF o ABC + 3TC o FTC + LPV/r o **ATV/r (A-I)**; en caso contrario podrán recibir cualquiera de los FAR “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada **(A-III)**. En la tabla 11 se recoge la actitud recomendada ante diferentes situaciones.
- El tratamiento intraparto con ZDV por vía intravenosa estará indicado **únicamente** en mujeres con CVP >1000 copias o desconocida en el momento del parto, con independencia del TAR que hubiese llevado previamente la paciente **(A-I)**
- La cesárea electiva está indicada, en la semana 38, en mujeres cuya CVP previa al parto es >1000 copias/mL **(A-II)**
- Las madres deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y deberán alimentarlos con una fórmula adaptada **(A-I)**

Tabla 10. Fármacos antirretrovirales y embarazo

Fármaco / Categoría FDA*	Toxicidad potencial en la gestación	Comentarios
ITIAN ZDV C D4T C DDI B ABC C 3TC C FTC B TDF B	Mielotoxicidad Toxicidad mitocondrial Reacción de hipersensibilidad Nefrotoxicidad Alteración del metabolismo fosfo-cálcico	ZDV: amplia experiencia, su uso es seguro en el embarazo, aunque sub- óptimo como TAR de la madre D4T + DDI: incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático. ABC: reacción de hipersensibilidad potencialmente grave en presencia del alelo HLA-B*5701 TDF: Si se opta por TDF, vigilar la función renal
ITINN EFV D NVP B ETRV B RPV B	Alteraciones del SNC Hepatotoxicidad	EFV: contraindicado por riesgo de anencefalia y defectos del tubo neural en primates y humanos en primer trimestre de la gestación. NVP: amplia experiencia en el empleo durante la gestación; riesgo de hepatotoxicidad grave con >250 linfocitos CD4+/μL, especialmente en coinfección por VHB y VHC. Este efecto adverso no es extrapolable a mujeres que ya estaban en TAR con NVP al inicio de la gestación y/o que han tomado NVP previamente.
IP/r RTV B LPV C SQV B ATV B DRV C FPV C TPV C	Hiperglucemia Riesgo de prematuridad	ATV: Riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, aunque parece poco relevante en estudios realizados en embarazadas. SQV y LPV: bien tolerados en el embarazo
Inhibidores de la fusión ENF B		Datos escasos en gestación
Inhibidores integrasa RAL C EVG B DTG B		RAL: Datos escasos en gestación EVG: Sin datos en gestación DTG: Sin datos en gestación
Inhibidores CCR5 MVC B		MVC: Datos escasos en gestación

*Categoría FDA: Se refiere a seguridad, en un rango A-E (A, muy seguro; E contraindicado)

Tabla 11. Manejo del TAR en la gestación en distintas situaciones

	Semana de inicio del TAR	Fármacos	Comentarios
Gestante sin tratamiento¹	Inicio lo más precoz posible	IP/r + 2 ITIAN	
Gestante en TAR	Mantener TAR	Sustituir fármacos teratogénicos (EFV). Evitar combinaciones con riesgo elevado de toxicidad (D4T+DDI) o menor eficacia (3 ITIAN)	En pautas de TAR con LPV/r. éste se debe administrar BID 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 TAR¹	Inicio lo más precoz posible	Pauta de TAR según el estudio de resistencia y TAR previos. Si coinfección por VHB, mantener 3TC o considerar TDF+FTC	Utilizar como primera opción los FAR con mayor experiencia, siempre que sea posible
Gestante con primo-infección por VIH¹	Inicio en el momento del diagnóstico	IP/r + 2ITIAN. Ajustar en cuanto se conozca el genotipado	Si el diagnóstico es en el tercer trimestre, programar cesárea electiva
Gestante con infección por VIH 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	Evitar EFV		Insistir en la adherencia y en mantener la CVP indetectable previa al embarazo.

1. Cuando en esta situación, la presentación es próxima al parto, se puede valorar también la adición de raltegravir (siempre y cuando no se sospeche resistencia), dado su rápido paso placentario, a dosis de 400 mg/12 horas, aunque la experiencia con este fármaco es escasa, y/o de NVP oral al menos dos horas antes del parto asociada a ZDV iv (véase documento específico para ampliar la información).

Tabla 12. Recomendaciones de uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

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

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

1. Si el alelo HLA-B*5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad
2. Riesgo potencial de alteraciones renales y óseas y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, tanto en animales como en pacientes con infección por VIH. 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
5. Categoría D, potencialmente teratógeno, aunque datos observacionales sugieren la posibilidad de mantenerlo, especialmente si el diagnóstico de embarazo se hace a partir de la 5ª-6ª semana, y sobre todo, la posibilidad de utilizarlo electivamente a partir de la 8ª-9ª semana.
6. Siempre que la CVP sea <100.000 copias/ml y la cifra de linfocitos CD4+ >200/μL (ver recomendaciones generales del TAR de inicio).
7. Datos insuficientes o ausentes
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

Referencias bibliográficas

1. Polo Rodríguez R, Muñoz Galligo E, Iribarren JA, Domingo Pedrol P, Leyes García M, Maiques Montesinos V, et al. Guía práctica para el seguimiento de la infección por VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto (2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:310.e1-.e33.
2. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1- infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatGL.pdf> (consultado 16.12.2015).
3. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014;28 Suppl 2:S123-31.
4. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Wezsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1- infected pregnant women: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;61:809-16.
5. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014;28:1049-57.
6. Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Giacomet V, Martinelli P, Degli Antoni A, et al. Atazanavir and lopinavir profile in pregnant women with HIV: tolerability, activity and pregnancy outcomes in an observational national study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1377-84.
7. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015. www.APRegistry.com (consultado 16.12.2015).

7.4. Comorbilidades

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

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

Un estudio prospectivo de cohorte, realizado por el grupo PISCIS, halló también una mayor progresión a sida/muerte en los pacientes que iniciaron el TAR entre 30-270

días frente a los que lo hicieron antes de 30 días, tanto en IO en general como en la NPJ ($P = 0,002$; RR: 1,83; IC 95%: 1,25 a 2,68)³.

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

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

Una de las IO más complicadas de tratar por su elevada morbimortalidad es la meningitis criptocócica, sobre todo en los países empobrecidos. La ausencia de un tratamiento estandarizado para el aumento de la presión intracraneal, la falta de 5-fluorocitosina y la dificultad para acceder al TAR en esos países, contribuyen seguramente a su mayor mortalidad. Los resultados acerca del mejor momento para iniciar TAR en los pacientes con meningitis criptocócica eran controvertidos^{4,5} hasta la publicación del estudio COAT (*Cryptococcal Optimal ART Timing*), realizado en África. Se detuvo la inclusión de pacientes y el estudio por una mayor mortalidad en los pacientes que iniciaban el TAR precozmente⁶. Los pacientes ($n=177$), con una mediana de linfocitos CD4+ de 19 y 28 células/ μL , respectivamente, fueron aleatorizados a inicio precoz o tardío del TAR (1-2 semanas o 5 semanas después del diagnóstico) y recibieron anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/d) y fluconazol (800 mg/d), seguido de una consolidación con fluconazol. La mortalidad a las 26 semanas fue significativamente mayor en los que iniciaron el TAR de forma precoz (45% vs. 30%; RR: 1,73; IC95%: 1,06 a 2,82, $P=0,03$). La mortalidad fue particularmente elevada en pacientes con menos de 5 células/ μL en el LCR. La presencia de SIRS 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 aquéllos en los que se inició TAR 1-2 semanas tras el diagnóstico, especialmente en pacientes con poca celularidad en el LCR⁶.

Por tanto, a pesar de la limitación de los datos, en las IO en general habría una menor progresión de la enfermedad en aquellos pacientes que inician el TAR de forma precoz (antes de los 30 días), aunque no está claro si, además de la NPJ, esto es cierto para todas las IO. Concretamente, en la meningitis criptocócica (probablemente en relación a la gravedad del SIRS en el SNC, no siempre clínicamente reconocido, y 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.

Recomendaciones

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

Referencias bibliográficas

1. Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:34-42.
2. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, 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, Podzamczar D, Murillas J, Segura F, 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, Reid M, Kurangwa M, Gona P, 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, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, 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, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370:2487-98.

7.4.2. Tratamiento antirretroviral y tuberculosis

El tratamiento de la TB en adultos con infección por el VIH ha sido objeto de un documento de consenso específico de GESIDA/Secretaría del PNS¹. Se recomienda su lectura para cualquier duda relacionada con el tratamiento de la tuberculosis o de la infección por VIH en pacientes que padecen las dos enfermedades. En este apartado nos limitamos a presentar de modo resumido los aspectos más relevantes del TAR en este contexto.

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

Recomendaciones

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

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

Como principio general debe intentarse, siempre que se pueda, incluir rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis y usar un régimen antirretroviral con fármacos sin problemas de interacciones. Para el paciente que inicia TAR, la elección del régimen debe seguir las mismas normas que para la población sin tuberculosis y debe incluir, por tanto, dos análogos de nucleósidos y un tercer fármaco. Para pacientes que han recibido previamente TAR y han desarrollado resistencia o intolerancia, el régimen debe construirse de acuerdo a los principios para la elección de fármacos antirretrovirales en pacientes en tratamiento para tuberculosis que se sintetizan a continuación. Las recomendaciones pueden resumirse en los siguientes puntos⁵⁻⁸.

Recomendaciones

- *Elección de los ITIAN.* No existe interacción significativa entre los fármacos anti-tuberculosos y los ITIAN, ni hay evidencia de la potenciación de la toxicidad entre ellos. Por tanto, ABC, TDF, 3TC o FTC pueden ser utilizados en estos pacientes sin riesgos añadidos **(A-I)**
- *Elección del tercer fármaco.* La mayor experiencia y los mejores resultados se han obtenido con EFV. A pesar de que la mayoría de guías de TAR no consideran al EFV un fármaco de primera elección para iniciar el tratamiento, sigue constituyendo el fármaco de elección en los pacientes con tuberculosis **(A-I)**. La

dosis de EFV es la estándar, independientemente del peso, sin necesidad de aumentarla a 800 mg/día **(A-I)**

- *Alternativas terapéuticas como terceros fármacos.* Existe experiencia o evidencia suficiente para recomendar como alternativas pautas que incluyan RAL a dosis de 800 mg/12 horas **(A-II)**, aunque la dosis de 400 mg/12 horas ha demostrado eficacia, o MRV a dosis de 600 mg/12 horas **(A-III)**. Aunque no existen datos clínicos, los estudios farmacocinéticos permiten la administración de dolutegravir con rifampicina a dosis de 50 mg/12 horas **(A-III)**
- *Fármacos que no pueden utilizarse.* No se puede coadministrar con rifampicina los otros no análogos (RPV y ETR), ningún inhibidor de la proteasa (potenciado o no con RTV) ni EVG. En el caso excepcional de que un inhibidor de la proteasa fuese la única opción de tratamiento antirretroviral debe sustituirse rifampicina por rifabutina y realizar el ajuste correspondiente en las dosis de los fármacos **(A-I)**

Síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica

El SIRI es una complicación frecuente del TAR en pacientes con TB, especialmente en pacientes con recuento de células CD4+ muy bajas y cuando el TAR se inicia muy precozmente en relación al inicio del tratamiento antituberculoso⁹.

Recomendaciones

- En caso de SIRI no debe interrumpirse el tratamiento antituberculoso ni el TAR **(A-III)**
- Para el manejo de los síntomas del SIRI pueden añadirse antiinflamatorios no esteroideos en las formas leves o moderadas **(A-III)** o corticoesteroides en las formas graves **(A-II)**

Referencias bibliográficas

1. Rivero A, Pulido F, Cayla J, Iribarren JA, Miro JM, Moreno S, et al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:672-84.
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekecwicz C, Nerrienet E, 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, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
5. Borand L, Laureillard D, Madec Y, Chou M, Pheng P, Marcy O, et al. Plasma concentrations of efavirenz with a 600 mg standard dose in Cambodian HIV-infected adults treated for tuberculosis with a body weight above 50 kg. *Antivir Ther* 2013;18:419-23.
6. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:303-12.

7. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:459-67.

8. The European Medicines Agency (EMA). Celsentri: EPAR — Product Information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_li

brary/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf (Consultada 16.12.2015).

9. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.

7.4.3. Uso de FAR en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 13)

Para una visión completa del diagnóstico, prevención y tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por VIH se recomienda consultar el documento de consenso *ad hoc* elaborado por GeSIDA, la SEN y la SEQC¹.

Recomendaciones

- Es necesario ajustar las dosis de los ITIAN, excepto en el caso de ABC **(A-II)**
- No se requiere ajuste de dosis para los ITINN, IP, ENF ni para los INI RAL o DTG **(A-II)**
- MVC requiere ajuste de dosis si se emplea en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina **(A-II)**
- En general se desaconseja el uso de coformulaciones de FAR en pacientes con insuficiencia renal significativa. La coformulación de TDF/FTC/COBI/EVG (Stri-bild®) no debe emplearse en pacientes con FGe <70 ml/min. Las coformulaciones de TDF/FTC/EFV (Atripla®), TDF/FTC/RPV (Eviplera®) y ABC/FTC/DTG (Triumeq®) no deben emplearse en pacientes con FGe <50 ml/min y la coformulación de TAF/FTC/COBI/EVG no debe emplearse en pacientes con FGe <30 ml/min. En estos casos deben emplearse los FAR por separado y realizar los ajustes pertinentes **(B-III)**
- En los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda vigilar estrechamente la función renal 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 con-traindicaciones, se puede utilizar la combinación de ABC más 3TC (ajustado al FGe) con un ITINAN, un inhibidor de

la integrasa no potenciado (DTG o RAL) o darunavir potenciado con ritonavir
(A-III)

Referencias bibliográficas

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

Tabla 13. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y en hemodiálisis

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos	Abacavir (ABC)	300 mg/12h	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® 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	≥ 60 Kg	HD/CAPD: 100 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento).
		400 mg/24h	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	
		Peso <60kg	<60 kg	HD/CAPD: Emplear Videx® polvo para solución pediátrica 75 mg/24h.
	250 mg/24h	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.		
	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	

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Lamivudina (3TC)	150 mg/12h o 300 mg/24h	<p>CI ≥ 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h</p> <p>CI 30-49: 150 mg c/24h (primera dosis de 150 mg)</p> <p>CI 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>CI 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg)</p> <p>CI <5: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg)</p> <p>No administrar Combivir® y Trizivir® si CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.
	Emtricitabina (FTC)	200 mg c/24h (cápsulas) 240 mg c/24h (solución oral)	<p>En cápsulas</p> <p>CI >50: 200 mg c/24h</p> <p>CI 30-49: 200 mg c/48h</p> <p>CI 15-29: 200 mg c/72h</p> <p>CI <15: 200 mg c/96h</p> <p>En solución (10 mg/ml)*:</p> <p>CI >50: 240 mg (24 ml) c/24h</p> <p>CI 30-49: 120 mg (12 ml) c/24h</p> <p>CI 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h</p> <p>CI <15: 60 mg (6 ml) c/24h</p> <p>Truvada®: no administrar a pacientes con CI >30 mL/min</p>	<p>HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h.</p> <p>Los días de HD administrar post-HD</p> <p>No se ha estudiado en diálisis peritoneal.</p> <p>Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>
	Zidovudina (AZT)	300 mg/12h	<p>Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT)</p> <p>CI 10-50: 250-300 mg c/12h.</p> <p>CI <10: 300 mg c/24h.</p> <p>No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>300 mg c/24h.</p> <p>HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD.</p>

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

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

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir (ATV)	300 mg/24h (con 100 mg/24h de RTV) 400 mg/24h (sin RTV)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.</p> <p>HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV (reducción del 28% en el AUC de ATV los días sin HD y del 42% los días de HD; la eliminación a través de la HD es de sólo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
	Darunavir (DRV)	800 mg/24h (con 100 mg/24h de RTV)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.
	Fosamprenavir (FPV)	700 mg/12h (con 100 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.
	Indinavir (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	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Lopinavir (LPV/r)	400/100 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis.</p> <p>CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD.</p>
	Ritonavir (RTV)	Potenciador farmacocinético: dosis variable en función del IP al que acompaña.	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD
	Saquinavir (SQV)	1000 mg/12h (con 100 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. Datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD.
	Tipranavir (TPV)	500 mg/12h (con 200 mg/12h de RTV)	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida (T-20)	90 mg/12h (vía s.c.)	No requiere ajuste de dosis.	HD: No requiere ajuste de dosis

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

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
	Elvitegravir (EVG)/cobicistat /TDF/FTC	150/150/200/245 mg	<p>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.</p> <p>La combinación EVG/COBI/TDF/FTC no debe iniciarse en pacientes con CI <70 ml/min. Si el CI durante el tratamiento se reduce a CI<70 ml/min monitorizar estrechamente la función renal (ver ficha técnica de Stribild®), si se reduce a CI<50 ml/min debe suspenderse, dado que no se puede realizar el ajuste de dosis adecuado para FDF/FTC.</p>	La combinación EVG/COBI/TDF/FTC no debe emplearse si CI <50 ml/min.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal	Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal
Antagonistas del coreceptor 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; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; 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;

7.4.4. Hepatopatías (VHC, VHB, cirrosis)

7.4.4.1. Cuándo iniciar el TAR en coinfectados

En estudios de cohortes, el control de la replicación del VIH 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^{1,2}. Por ello el TAR es, si cabe, aún más prioritario que en el resto de los pacientes con infección por el VIH.

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 añadir el tratamiento de la hepatitis. Opcionalmente, sobre todo en pacientes controladores de elite, se podría plantear tratar inicialmente el VHC.

El TDF suprime el VHB en la inmensa mayoría de los pacientes coinfectados por VIH y VHB³. Por tanto, en estos pacientes se debe iniciar el TAR incluyendo TDF junto a FTC o 3TC.

GeSIDA ha elaborado unas guías de manejo de las hepatitis virales en pacientes con infección por VIH⁴ actualizadas recientemente, junto con GEHEP⁵, que recomendamos consultar para más detalles.

Recomendaciones

- En pacientes coinfectados por el VHC se recomienda iniciar el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4+ **(A-I)**.
- En pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar el TAR **antes (A-III)**.
- En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe iniciar el TAR incluyendo TDF **y FTC o 3TC (A-I)**.

7.4.4.2. Elección de los fármacos antirretrovirales (FAR)

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

La hepatotoxicidad asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados. Sin embargo, si se exceptúan los casos asociados a dideoxínucleósidos (d-AN) y NVP, que pueden causar fallo hepático agudo y toxicidad crónica, los FAR utilizados actualmente se asocian con un bajo riesgo de hepatotoxicidad y la mayoría de los episodios de hepatitis tóxica por TAR son leves **y autolimitados**⁶.

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

En pacientes con cirrosis clase A de Child-Pugh se puede usar cualquier FAR, con las consideraciones antes expuestas. En pacientes con insuficiencia hepatocelular (clases B y C de Child-Pugh) vale la pena tener en cuenta que, con respecto a los ITINN, los IP potenciados presentan un mayor margen terapéutico. Los datos farmacocinéticos obtenidos con FPV permiten la dosificación individualizada en pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C⁷.

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

Por sus características farmacocinéticas, los inhibidores de la integrasa **no potenciados** ofrecen ventajas en estos pacientes. RAL ha demostrado niveles séricos adecuados sin necesidad de ajuste de dosis y buena tolerabilidad en pacientes en estadio C de Child⁸. En base a los datos obtenidos en voluntarios sanos, DTG tampoco precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática moderada⁹. 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**¹⁰ (Tabla 14). **En las recomendaciones de tratamiento de la hepatitis C consensuadas por GeSIDA y GEHEP⁵ puede obtenerse información más detallada sobre este asunto. En cualquier caso, antes de indicar un tratamiento con antivirales de acción directa, debe consultarse una herramienta informática de búsqueda de interacciones, como la de la Universidad de Liverpool¹¹, para acceder a datos actualizados.**

Recomendaciones

- En pacientes con hepatopatía crónica y función hepática conservada, incluida la cirrosis clase A de Child, se puede utilizar cualquier FAR **(A-I)**, aunque es razonable evitar los dideoxínucleósidos **(A-III)**.
- En pacientes con insuficiencia hepatocelular, los inhibidores de integrasa **no potenciados** no precisan ajuste de dosis **(A-I)** y son los fármacos de elección. Los IP potenciados presentan mayor margen terapéutico que los ITINN **(A-II)**.
- Excepto sofosbuvir, los AAD **actualmente utilizados** (simeprevir, daclatasvir, **ledipasvir, paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir**) presentan interacciones farmacocinéticas significativas con los FAR que **pueden obligar** a ajustes de dosis o **contraindicar** la coadministración **(A-I)**
- **Antes de prescribir un tratamiento con AAD en un paciente que recibe TAR debe consultarse una aplicación informática actualizada de interacciones farmacológicas.**

Tabla 14. Interacciones más relevantes desde el punto de vista clínico entre fármacos antirretrovirales y antivirales directos frente al VHC

	Simeprevir (SMV) 150 mg/QD	Daclatasvir (DCV) 60 mg/QD	Sofosbuvir (SOFOS) 400 mg/QD	Sofosbuvir/ledipasvir	Ombitasvir/paritaprevir/r y dasabuvir
TDF 300 mg/QD	No precisa ajuste de dosis (A-I) SMV aumenta los niveles de TDF. Vigilar nefrotoxicidad (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-I) TDF: aumenta la C _{max} un 25%	No precisa ajuste de dosis (A-I) . Monitorizar toxicidad renal y evitar si FGR<60 ml/min TDF: Aumenta el AUC, sobre todo con ATV-r y DRV-r	No precisa ajuste de dosis (A-I) .
ATV/r 300/100 mg/QD	No recomendado (A-III)	Daclatasvir (DCV), 30 mg/QD (A-I) DCV: C _{min} aumenta > 2 veces AUC _{GMR} (IC 90%): 2,10 (1,95-2,26)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-II) .	Administrar ATV 300 mg QD sin RTV (A-I)
DRV/r 800/100 mg/QD	No recomendado (A-I) DRV: C _{min} aumenta 31% SMV: C _{min} aumenta 5 veces	No precisa ajuste de dosis (A-I) AUC _{GMR} (IC 90%): 1,41 (1,32-1,50)	No precisa ajuste de dosis (A-I) SOFOS: AUC aumenta un 45%	No precisa ajuste de dosis (A-II) .	Administrar DRV 800 mg QD sin RTV (A-I) . Si DRV/r 600/100 bid, administrar solo la dosis vespertina de RTV
DRV/COBI 800/150 mg/QD	No recomendado (A-III)	Interacción no estudiada	No precisa ajuste de dosis (A-III)	Interacción no estudiada	No recomendada (A-III)
LPV/r 400/100 mg/QD	No recomendado (A-III)	Interacción no estudiada	No precisa ajuste de dosis (A-III)	Interacción no estudiada	No recomendada (A-III)
EFV 600 mg/QD	No recomendado (A-I) SMV: C _{min} disminuye 91%	DCV 90 mg/QD (A-I) DCV: C _{min} disminuye 59% AUC _{GMR} (IC 90%): 0,68 (,68-0,78)	No precisa ajuste de dosis (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-I) . LDV: AUC disminuye un 35%	No recomendada (A-II)
ETV 200 mg/BID	No recomendado (A-III)	Interacción no estudiada, no se recomienda su uso	No precisa ajuste de dosis (A-III)	Interacción no estudiada	No recomendada (A-III)
RPV 25 mg/QD	No precisa ajuste de dosis (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-II) .	Usar sólo si no hay alternativas en pacientes sin prolongación del QT (A-II) Monitorizar estrechamente ECG

DTG 50 mg/QD	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-II) .	No precisa ajuste de dosis (A-I)
EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/245 mg/QD	No recomendado (A-III)	DCV 30 mg QD (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	Usar con precaución si no hay alternativas (A-II) Monitorizar toxicidad renal y evitar si FGR <60 ml/min	No recomendada (A-III)
EVG/COBI/FTC/TAF 150/150/200/10 mg/QD	No recomendado (A-III)	DCV 30 mg QD (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-II)	No recomendada (A-III)
RAL 400 mg/BID	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-I)	No precisa ajuste de dosis (A-I) .	No precisa ajuste de dosis (A-I) .
MVC 300 mg/BID	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-III)	No precisa ajuste de dosis (A-II) .	Interacción no estudiada

Referencias bibliográficas

1. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-63.
2. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, 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.
3. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e68152.
4. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de Práctica Clínica de GeSIDA. http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf (Consultada el 16.12.2015).
5. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de Práctica Clínica de GeSIDA. Actualización junio 2015. http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales_actualizacion_anexo.pdf (Consultada el 16.12.2015).
6. Macias J, Neukam K, Mallolas J, Lopez-Cortes LF, Carton JA, Domingo P, 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.
7. Perez-Elias MJ, Morellon ML, Ortega E, Hernandez-Quero J, Rodriguez-Torres M, Clotet B, 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.
8. Hernandez-Novoa B, Moreno A, Perez-Elias MJ, Quereda C, Dronda F, Casado JL, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfecting patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). *J Antimicrob Chemother* 2014;69:471-5.
9. Song IH, Borland J, Savina PM, Chen S, Patel P, Wajima T, et al. Pharmacokinetics of Single-Dose Dolutegravir in HIV-Seronegative Subjects With Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Matched Controls. *Clinical pharmacology in drug development* 2013;2:342-8.
10. 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.
11. hep-druginteractions. <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>. (Consultada 16.12.2015).

7.4.5. Neoplasias

Se recomienda la lectura de los documentos realizados por GeSIDA que tratan las neoplasias^{1,2}.

Los pacientes con cáncer que son sometidos a quimioterapia o radioterapia tienen riesgo de inmunodepresión y de disminución del recuento de linfocitos CD4+, lo que de por sí justificaría el inicio de TAR^{2,3}. Es importante considerar el perfil de toxicidad y las posibles interacciones farmacocinéticas, principalmente de aquellos FAR que se metabolizan por la vía del CYP450, con los fármacos antineoplásicos⁴. Los IP potenciados se asocian a neutropenia más profunda y prolongada cuando se coadministran con la quimioterapia de los linfomas¹. Algunos de ellos (ATV, LPV y SQV) así como la RPV alargan el intervalo QT, lo que podría potenciar este efecto cuando se usan junto a muchos fármacos anticancerosos³. Además, en un estudio los IP potenciados, presen-

taron 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 con SK o LNH (**A-II**)
- En pacientes con otro tipo de neoplasias, como consideración general, si no llevan TAR, éste ha de empezarse tan pronto como sea 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-III**). En caso de resistencia a RAL se puede considerar el uso de DTG (**C-III**)

Referencias bibliográficas

1. Miralles P, Berenguer J, Ribera Santasusana JM, Calvo F, Diaz Mediavilla J, Diez-Martin JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2008;130:300-11.
2. Santos J, Valencia E. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014;32:515-22.
3. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV Infection in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. Clin Infect Dis 2014;59:106-14.
4. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. Critical reviews in oncology/hematology 2009;72:10-20.
5. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, Granwehr BP, Viola GM, Ariza-Heredia E, et al. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. Clin Microbiol Infect 2014;20:O672-9.

8. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE FAR

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

Una evaluación farmacoeconómica con objeto de determinar el posicionamiento de nuevas estrategias o de nuevos medicamentos debe contemplar no solamente el coste, sino también la eficacia (ensayos clínicos) o la efectividad (práctica clínica habitual) de forma conjunta. Por este motivo, en los últimos años se publica conjuntamente con estas guías un estudio farmacoeconómico^{1,2} en el que se realiza una evaluación de cos-

tes 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). De los FAR incluidos en los regímenes recomendados como terapia de inicio (pautas preferentes y alternativas) tienen deducción del 15% en septiembre de 2015 Emtriva® y Kaletra®. 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 (<http://www.gesida-seimc.org/guias-clinicas.php?mn MP=406&mn MS=407>), en el apartado *Costs and cost-efficacy analysis of the GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIVinfected adults* (aplicación cálculo coste y eficacia).

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

Recomendación

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

Referencias bibliograficas

1. Berenguer J, Rivero A, Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, et al. Costs and cost-effectiveness analysis of 2015 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015.

2. Gatell Artigas JM, Arribas Lopez JR, Lazaro YdMP, Blasco Bravo AJ. Cost/efficacy analysis of preferred Spanish AIDS study group regimens and the dual therapy with lopinavir/ritonavir plus lamivudine for initial ART in HIV infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015.

9. CONFLICTOS DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Koldo Aguirrebengoa, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, y Janssen, participado en ensayos y estudios clínicos de Abbvie, Gilead Sciences, Janssen, 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

Antonio Antela ha recibido honorarios por participación en reuniones de consultoría o como pago por investigador en ensayos clínicos o como ponente en reuniones o simposios, por parte de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare.

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

Victor Asensi ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Asimismo, ha recibido becas para investigación de Janssen Cilag.

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

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

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

José Luis Casado ha efectuado labores de consultoría para Abbvie y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha disfrutado de becas para investigación clínica de Janssen Cilag, Gilead Sciences y ViiV Healthcare.

Bonaventura Clotet ha efectuado labores de consultoría o participado en ensayos clínicos o en charlas retribuidas con los siguientes laboratorios farmacéuticos: Bristol-

Myers Squibb, Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Manel Crespo ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Gilead Sciences y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiV Healthcare.

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

Carlos Dueñas Gutiérrez ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences y Janssen. ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare.

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

Federico García ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas de los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Roche Diagnostics y ViiV Healthcare.

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

Juan Luis Gómez Sirvent ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb, ha participado en estudios y ensayos clínicos patrocinados por AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, 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 reci-

bico igualmente ayudas económicas para asistir a reuniones científicas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences and Janssen.

Félix Gutiérrez ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; y ha recibido compensación económica por charlas y/o preparación de material docente de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

José Antonio Iribarren ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie y Janssen-Cilag, ha recibido becas de investigación clínica de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gobierno Vasco, FIPSE y FISS, ayudas para asistencia a congresos de Abbvie, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare, y ha participado en actividades educativas, charlas o simposios patrocinados por Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer y ViiV Healthcare.

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

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

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

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

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

Josep Mallolas ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido becas para investigación de AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, MerckSharp & Dohme, ViiV Healthcare.

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

José M. Miró, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome, Novartis y Sanofi; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome, Novartis, 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 Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck-Sharp & Dome, Novartis y ViiV Healthcare.

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.

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

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

Juan A. Pineda declara haber recibido honorarios por consultoría de Abbvie, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag y Merck Sharp and Dohme; haber recibido becas para investigación de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Bristol-Myer Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme, Roche Pharma y ViiV Healthcare, y haber recibido honorarios por charlas de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme, Roche Pharma y ViiV Healthcare.

Rosa Polo declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado ha recibido compensación económica por desarrollo de presentaciones educacionales para Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

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 realizado asesorías o ha recibido ayudas para investigación o docencia en relación con la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuti-

cos: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Ferrer International, Gilead Sciences, Glaxo-SmirhKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche Farma, Schering Plough 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.

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 educativas de ViiV Healthcare .

María Jesús Téllez ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Janssen Cilag, y ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences y Janssen Cilag.

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

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