



Trabajo Fin de Máster

Estudio de supervivencia en pacientes VIH
tratados con régimen de monoterapia y
biterapia

*Survival study on HIV patients treated with
monotherapy and dual therapy*

Autor

Luis Ignacio Fumanañ Idocin

Directores

Javier Moreno Díaz

José Velilla Marco

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.
CURSO 2018- 2019

Índice

Resumen	2
Abstract	3
1. Introducción.....	4
1.1 El VIH: Contexto histórico.....	4
1.2 El tratamiento del VIH, resumen de fármacos y esquemas de tratamiento actuales ...	4
1.2.1 Fármacos disponibles actualmente	5
1.2.2 Esquemas de tratamiento habituales	6
1.2.3 Biterapia.....	7
1.2.4 Monoterapia	11
1.3. Cambios en el tratamiento.....	13
1.3.1 TAR ineficaz.....	13
1.3.2 TAR eficaz.....	14
2. Objetivos del trabajo.....	18
Objetivo primario.....	18
Objetivos secundarios.....	18
3. Pacientes y Métodos	18
4. Resultados.....	19
4.1 Características basales y demográficas	19
4.2 Regímenes utilizados	20
4.3 Características por tipo de terapia.....	20
4.3.1 Características de todos los pacientes reclutados	20
4.3.2 Características de las pérdidas.....	21
4.3.3 Características de los pacientes con pauta mantenida 12 meses.....	22
4.4 Modificaciones en el nivel de carga viral y CD4	23
4.5 Mortalidad en los pacientes con pautas mantenidas 12 meses.....	26
5. Discusión	28
5.1 Limitaciones y fortalezas	30
6. Conclusiones	31
7. Bibliografía	32

Resumen

Contexto: Desde que se introdujo el primer fármaco antirretroviral en el año 1987 el pronóstico y la evolución de la infección por VIH ha mejorado de forma dramática. Actualmente, a pesar de que la mayoría de las pautas recomendadas contienen tres antirretrovirales, se han estudiado combinaciones en biterapia e incluso monoterapia. La mejora en la supervivencia ha propiciado esta línea de investigación con los objetivos de evitar efectos adversos a largo plazo y reducir el gasto farmacéutico mientras se mantiene el buen control de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar la efectividad en términos de recuento de CD4, carga viral (CV) y mortalidad de la monoterapia y biterapia en la práctica clínica real. Describir las características de los pacientes en tratamiento con biterapia y monoterapia.

Método: Se recogieron todos los pacientes en régimen de monoterapia y biterapia en las consultas externas del Hospital Miguel Servet entre marzo de 2010 y noviembre de 2017. Se recogieron las características demográficas, recuento de CD4 y CV basales y a los 12 meses para describirlas y compararlas.

Resultados: Se incluyeron 671 pacientes con 146 pérdidas en el seguimiento. Monoterapia y biterapia presentaron CV indetectable a los 12 meses en el 89,2% y 88,6% de los pacientes respectivamente. No hallamos diferencias en cuanto a mortalidad, recuento de CD4 y CV entre monoterapia y biterapia a los 12 meses. La biterapia consiguió mejorar de forma significativa la carga viral a los 12 meses.

Conclusiones: La monoterapia y la biterapia parecen seguras y efectivas. La biterapia parece una opción de TAR válida para pacientes con CV detectable.

Palabras clave: biterapia, carga viral, CD4, darunavir, monoterapia, mortalidad, VIH.

Abstract

Background: Ever since the first antiretroviral drug was released in 1987, the course and prognosis of the infection by the human immunodeficiency virus (HIV) has improved dramatically. Even though most of the current antiretroviral therapy (ART) regimens consist in the combination of three drugs, research on dual therapy or monotherapy has been conducted. Due to the extended life expectancy in patients with HIV, the focus is placed on this line of investigation since it pursues fewer long-term adverse effects and less pharmaceutical spending while retaining effectiveness.

Objectives: To assess the effectiveness of both monotherapy and dual therapy in terms of CD4 count, viral load (VL) and mortality in a real clinical setting. To describe the characteristics of patients treated with dual therapy or monotherapy.

Methods: Data about every patient with monotherapy or dual therapy attending Miguel Servet Hospital with an appointment between March 2010 and November 2017 was gathered. Demographic characteristics, CD4 count and VL both basal and after 12 months were collected to be described and compared.

Results: A total of 671 patients were included in the study but 146 of them were lost to follow-up. Both the monotherapy group and the dual therapy group showed undetectable VL after 12 months in the 89,2% and the 88,6% of the patients respectively. We did not find differences between the two groups in terms of mortality rate, CD4 count or VL after 12 months. The dual therapy group VL improved significantly after 12 months.

Conclusions: Both monotherapy and dual therapy appear to be safe and effective treatments for patients with HIV infection. Dual therapy might be a suitable alternative for patients with detectable VL.

Keywords: CD4, darunavir, dual therapy, HIV, monotherapy, mortality, viral load.

1. Introducción

1.1 El VIH: Contexto histórico

El primer fármaco antirretroviral se introdujo en el año 1987 y la terapia combinada en 1996. La mortalidad y la morbilidad descendió de forma dramática en los siguientes años cambiando de forma espectacular el pronóstico y la evolución de la enfermedad.(1)

En 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una campaña para aumentar la cantidad de pacientes con infección por VIH que recibía tratamiento antirretroviral (TAR) en países en desarrollo conocida como “3 by 5”. El objetivo era conseguir la cifra global de 3 millones de pacientes infectados con VIH tratados con TAR antes del final de 2005.(2)

Posteriormente, en el año 2015 la OMS recogió en sus guías la recomendación de iniciar TAR en todos los pacientes infectados por VIH sin importar el conteo de CD4 o el estadio clínico. Esta recomendación se apoyó en varios estudios observacionales y en dos grandes ensayos clínicos: START y TEMPRANO. (3)(4) También en ese mismo año, se lanzó la iniciativa “90-90-90” que propone alcanzar para el 2020 las cifras de al menos un 90% de pacientes infectados por VIH conozca su diagnóstico, que el 90% de éstos reciban TAR y el 90% de éstos alcancen carga viral indetectable.

Las razones argumentadas para recomendar TAR a todos los pacientes son: descenso de morbilidad y mortalidad independientemente de las cifras de CD4, reducción de la transmisión sexual y la disponibilidad creciente de fármacos menos costosos, menos tóxicos y de posología fácil.

1.2 El tratamiento del VIH, resumen de fármacos y esquemas de tratamiento actuales

En marzo de 1987 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el primer fármaco para el tratamiento del VIH en EEUU. Se trataba de la zidovudina o azidotimidina (AZT) y se comercializó con el nombre de “Retrovir”. En un primer momento, se limitó su uso a casos de inmunodepresión severa o historia de infección por *Pneumocystis carinii*.

Cabe destacar que “Retrovir” no fue originalmente diseñado para combatir la infección por VIH. Se desarrolló en 1964 por parte del Dr. Jerome Horowitz de la Michigan Cancer Foundation como tratamiento para el cáncer. Sin embargo, en 1985, bajo la dirección de del Dr. Samuel Broder se comprobó su acción inhibitoria del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), se iniciaron los ensayos clínicos en 1986 y se procedió a su aprobación en el tiempo récord de menos de 4 meses.(5)

Fue también la zidovudina el primer fármaco antirretroviral en aprobarse por la FDA para su uso pediátrico en 1990. Ese mismo año se aprobó su uso para el tratamiento en pacientes en estadios tempranos de la infección por VIH.(6)

En segundo lugar, en septiembre de 1989 se autorizó la distribución de didanosina (ddl) antes de ser aprobada bajo el protocolo IND (“investigational new drug”) para el tratamiento de los pacientes con SIDA intolerantes a zidovudina.

Para encontrar el primer inhibidor de la proteasa hay que avanzar hasta el año 1995 cuando Hoffmann-LaRoche comercializó saquinavir bajo el nombre "Invirasa". (7)

1.2.1 Fármacos disponibles actualmente

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)

En España hay comercializados actualmente seis: zidovudina (ZDV), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC).

Los ITIAN se incorporan en la cadena de DNA viral, interrumpiendo su elongación y, por tanto, la replicación viral. En su metabolismo no interviene el sistema enzimático citocromo P450. Sus efectos adversos más característicos se deben a su toxicidad mitocondrial: miopatía, neuropatía, esteatosis hepática, acidosis láctica, pancreatitis y lipoatrofia periférica.(8) Se consideran de elección para incluir en los esquemas de tratamiento: FTC, ABC y 3TC.

ZDV, ddl y d4T no están incluidos en ninguna pauta de inicio por mayor toxicidad e incluso se recomienda su retirada y sustitución por otras terapias en aquellos pacientes que aún los pudieran estar tomando.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITIAN)

Aunque comercializado con 2 formulaciones distintas, sólo se encuentra un fármaco de esta clase, el tenofovir (TFV). Se puede encontrar en forma de tenofovir disoproxilo (TDx) o tenofovir alafenamida (TAF). Por razones prácticas se suele incluir en el grupo de los ITIAN.

Muy utilizado y en general muy bien tolerado, la toxicidad renal es su efecto adverso más característico. TAF puede considerarse preferible a TDx por menor daño renal, menor reducción de la densidad mineral ósea y por poder ser utilizado con filtrado glomerular superior a 30 ml/min mientras que el TDx es preferible no usarlo por debajo de 50 ml/min.(8)

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Hay 5 comercializados en España: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), rilpivirina (RPV), etravirina (ETR o ETV) y doravirina (DOR). Se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa inversa provocando un cambio conformacional en la enzima e inhibiendo su actividad DNA polimerasa. Son específicos del VIH-1, potentes inductores de CYP3A4 y poseen baja barrera genética. De forma general, las reacciones de hipersensibilidad en forma de exantema cutáneo son uno de los efectos adversos más frecuentes.(8)

EFV se administra una vez al día y presenta de forma frecuente efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y psiquiátricos en las primeras semanas como mareo y pesadillas. Hay datos conflictivos en cuanto a la asociación del uso de efavirenz en el TAR con un mayor riesgo de ideas autolíticas, intentos autolíticos y suicidios consumados. Mollan et al(9) encontró un aumento del riesgo mientras que dos estudios de cohortes posteriores no encontraron ninguna asociación. (10,11)

RPV se administra una vez al día y está contraindicado su uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ha demostrado su no-inferioridad respecto a

EFV con mejor tolerancia.(12) Sin embargo, no está recomendado su uso en pacientes con carga viral plasmática (CVP) superior a 100.000 copias debido a una tasa superior de fracaso virológico respecto a EFV en los estudios THRIVE y ECHO.(13,14)

DOX ha sido el último ITINN en incorporarse a la práctica clínica. Se administra una vez al día y puede darse en una pauta de TAR de inicio. Ni ETR ni NVP están recomendados para TAR de inicio.

Inhibidores de la proteasa (IP)

Hay disponibles 6: atazanavir (ATV), darunavir (DRV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FPV), saquinavir (SQV) y tipranavir (TPV). De inicio sólo se pueden usar potenciados con cobicistat (COBI) o ritonavir (RTV).

Su alta barrera genética dificulta para aparición de mutaciones de resistencia, pero como desventajas presentan capacidad inducción e inhibición del citocromo p450 y se asocian a hiperlipidemia.

Actualmente no se considera preferible ninguna pauta de inicio con IP. Si se va a utilizar un TAR que incluya un IP se recomienda utilizar DRV potenciado con COBI o RTV.

Inhibidores de la integrasa (InInt o INI)

En España disponemos de 4: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC) De éstos, RAL fue el primer comercializado y por tanto con el que más experiencia se tiene.

Bictegravir, dolutegravir y raltegravir se encuentran incluidos en las pautas de TAR de inicio. Elvitegravir necesita potenciación con COBI y se encuentra incluido en pautas alternativas a las de inicio.

Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida (ENF) es el único fármaco disponible en este grupo. Su administración parenteral y elevado coste hace que se utilice fundamentalmente en fases tardías de la enfermedad. Ha demostrado gran potencia y eficacia incluso en pacientes con fracasos a múltiples tratamientos previos en los estudios TORO1 y 2(15). Su principal inconveniente es su posología, vía de administración y efectos adversos locales.

Actualmente no se recomienda en pacientes en los que sea posible un régimen de TAR con 3 fármacos alternativos a ENF por lo que su uso es limitado.(16)

Antagonistas del correceptor CCR5

Sólo está disponible maraviroc (MVR). Está indicado en la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable. No es eficaz contra virus con tropismo dual, mixto o X4.(17) Es sustrato de CYP3A4 por lo que los inhibidores o inductores de dicha enzima alteran los parámetros farmacocinéticos de MVR de forma significativa. Se tolera bien habitualmente y el perfil de resistencias es completamente distinto al resto de los antirretrovirales.(8)

1.2.2 Esquemas de tratamiento habituales

En la actualidad se recomienda iniciar TAR desde el diagnóstico, sin embargo, el momento de inicio del TAR ha de ser valorado de forma individual ya que la disposición y motivación del paciente es de gran importancia. El inicio se realiza generalmente en los

primeros 7 días o el mismo día del diagnóstico. Algunas situaciones clínicas como coinfección con tuberculosis o meningitis criptocócica podrían requerir retrasar el inicio de éste.

Las pautas de inicio recomendadas son de 3 o 2 fármacos en combinación siendo, la única pauta de biterapia recomendada por las guías de GeSIDA, la suma de Lamivudina (3TC) y Dolutegravir (DTG). La European AIDS Clinical Society (EACS) también recoge como pauta de inicio Raltegravir (RAL) junto a Darunavir/cobicistat (DRV/c) o Darunavir/ritonavir (DRV/r). Los fármacos utilizados han de pertenecer a dos familias con mecanismos de acción distintos. El objetivo perseguido al utilizar dos familias de fármacos es aumentar la potencia y reducir la selección de mutaciones de resistencia.

Las guías de la OMS recomiendan como regímenes de primera línea para todos los pacientes incluyendo embarazadas y lactantes:



Las guías de GeSIDA recomiendan como pautas de inicio para la mayoría de los pacientes la utilización de 2 ITIANN también y un tercer fármaco del grupo de los INI:

- FTC y TAF+BIC: De reciente comercialización en España.
- ABC y 3TC+DTG: Requiere determinar HLA, no se puede utilizar en mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas por emplear DTG y tampoco en pacientes con Hepatitis B crónica.
- FTC y TAF+DTG: No en mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas por emplear DTG.
- FTC y TAF+RAL

En la última encuesta hospitalaria del Instituto Carlos III, llevada a cabo en España y que data del 2017, el 70% de los pacientes infectados con VIH de la muestra seguían un tratamiento con triple terapia, el 15,9% biterapia y el 5,0% monoterapia. (18)

1.2.3 Biterapia

Los regímenes de biterapia o terapia dual, se basan fundamentalmente en el uso de inhibidores de la proteasa potenciados (con la excepción de atazanavir, que puede no estarlo) o inhibidores de la integrasa. Los estudios se han realizado principalmente en dos situaciones clínicas distintas: pacientes con infección por VIH sin haber recibido TAR nunca (pacientes naive) o pacientes con supresión virológica durante al menos 6 meses (habitualmente se considera supresión virológica <50 copias/mL)

A continuación, se resume de forma no exhaustiva la evidencia de la que dispone cada pauta de biterapia.

Inhibidores de la proteasa

Pautas basadas en Darunavir

a) Darunavir potenciado con lamivudina:

En el ensayo clínico DUAL-GESIDA(19), llevado a cabo en varios hospitales de España, se evaluó la no inferioridad de esta asociación respecto a triple terapia. Se asignaron de forma aleatoria pacientes con supresión virológica desde hace más de 6 meses al brazo de Darunavir/ritonavir más Lamivudina o al brazo de triple terapia. El brazo de triple terapia podía recibir Darunavir/ritonavir más tenofovir disoproxilo y emtricitabina o darunavir/ritonavir más abacavir y lamivudina. A las 48 semanas, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a proporción de pacientes que mantuvieron la supresión virológica ni efectos adversos graves ni interrupciones del tratamiento debido a éstos. El cambio a biterapia se asoció a aumento de las cifras de LDL y HDL sin cambios en el cociente HDL/colesterol total.

Disponemos de otro ensayo clínico aleatorizado comparando esta combinación con darunavir potenciado junto a lamivudina y tenofovir. En el estudio ANDES(20) se reclutaron un total de 145 pacientes sin TAR previo. En la semana 48 el 93% de los pacientes con terapia dual alcanzó supresión virológica frente a un 94% de los pacientes en triple terapia, alcanzando de esta forma, el objetivo de no inferioridad.

b) Darunavir potenciado junto a etravirina

La investigación de esta asociación comenzó con el estudio de carácter exploratorio de Ruane et al(21). Se asignó a cambiar Enfuvirtida por DRV/r+ETR en régimen de triple terapia a 10 pacientes con supresión virológica intolerantes a Enfuvirtida. La supresión en la semana 48 se mantuvo en 8 de ellos, habiendo abandonado un paciente por mareo y otro se perdió en el seguimiento.

Posteriormente, en el ensayo de fase 2b INROADS(22) se evaluó la capacidad de esta terapia dual para inducir supresión virológica en pacientes con resistencias desarrolladas a las pautas de triple terapia habituales con resultado favorable. En la semana 48, el 89% de los pacientes habían alcanzado la supresión. De los 51 pacientes iniciales, 7 experimentaron fallo virológico y el resto abandonaron por efectos adversos siendo los más frecuentes la diarrea, el rash y la infección respiratoria. Con estos resultados se consideró esta terapia dual como segura y efectiva.

c) Darunavir potenciado junto a rilpivirina

Asociación explorada en el estudio retrospectivo RIDAR(23) llevado a cabo en España en el que se evaluó la efectividad de esta terapia dual sobre pacientes no suprimidos con cargas virales inferiores a 1000 copias/mL y con exposición previa a TAR. En el análisis preliminar a las 24 semanas, de los 161 pacientes incluidos, un 87,6% de ellos permanecieron sin fallo virológico a las 24 semanas. Los resultados posteriores no han sido publicados a la fecha de redactar este trabajo.

d) Darunavir potenciado junto a raltegravir

Inicialmente en el estudio RADAR(24), realizado sobre pacientes sin TAR previo, darunavir/ritonavir con raltegravir no consiguió demostrar no-inferioridad respecto a triple terapia en la semana 48 de seguimiento, aunque sí que mostró mejores resultados en cuanto densidad mineral ósea. Sin embargo, en el estudio europeo NEAT(25) esta

asociación consiguió demostrar no-inferioridad respecto a triple terapia en los pacientes con un recuento de CD4 >200 células por μL . También se obtuvieron resultados similares en el ensayo de fase IIb de Taiwo et al(26) sobre pacientes VIH sin TAR previo. Se observó una proporción de fallo virológico del 26% en la semana 48 que principalmente se asoció a cargas virales basales superiores a 100.000 copias/mL. Posteriormente en el estudio de Madeddu et al(27) ya sobre pacientes con carga viral suprimida la proporción de pacientes con fallo del tratamiento en el mes 24 fue del 22%(definido como interrupción del tratamiento, necesidad de intensificación o repunte virológico aislado de >200 copias/mL)

Se ha observado también mejoría de la función renal cuando la razón de su introducción fue el deterioro de la misma.(28) Además, en el estudio observacional de Calza et al(29) su uso mostró mejoría en los niveles de triglicéridos, proteinuria, fosforemia y todo ello manteniendo un 92,7% de pacientes suprimidos en la semana 48 en el análisis por intención de tratar.

e) Darunavir potenciado junto a dolutegravir

Combinación de gran barrera genética. Los datos obtenidos de Capetti et al (30) sobre pacientes tratados con esta combinación son muy positivos. De los 113 pacientes incluidos un 93,9% mantenían supresión virológica en la semana 24. En el análisis posterior a las 48 semanas el resultado fue del 90,8%(31) Además, están pendiente de publicar los resultados clínicos del estudio DUALIS que a fecha de hoy ha finalizado el seguimiento.

Pautas basadas en atazanavir

a) Atazanavir/ritonavir junto a lamivudina

En el estudio ATLAS-M(32) se comparó atazanavir/ritonavir+lamivudina vs atazanavir/ritonavir+2 inhibidores de la transcriptasa inversa. A las 48 semanas de inicio del ensayo, el 89,5% de los pacientes en terapia dual mostró supresión virológica frente al 79,7% (diferencia de +9,8% CI +1,2 a +18,4) demostrando no inferioridad. Los mismos resultados se obtuvieron en el estudio SALT(33) llevado a cabo en España.

Además, se está explorando la opción de atazanavir sin potenciar junto a lamivudina. En el artículo de Rigo et al(34) se presenta su experiencia clínica con esta opción. De los 20 pacientes incluidos, los 10 pacientes en terapia dual con atazanavir sin potenciar se mantuvieron sin fallo virológico a los 6 meses de igual forma que los 10 incluidos en el grupo con potenciación.

b) Atazanavir/ritonavir junto a raltegravir

El estudio SPARTAN(35) se llevó a cabo sobre 94 pacientes sin TAR previo y mostró una buena supresión virológica en el grupo que recibió atazanavir/ritonavir con raltegravir frente a triple terapia siendo del 74,6% y del 63,3% respectivamente. Sin embargo, los pacientes de la terapia dual presentaron mayor tasa de hiperbilirrubinemia y apariciones de resistencias a raltegravir.

Pautas basadas en lopinavir

a) Lopinavir/ritonavir junto a lamivudina

Disponemos de los estudios GARDEL(36) y OLE(37). En el primero se comparó lopinavir/ritonavir con lamivudina frente a triple terapia estándar en 426 pacientes sin

TAR previo. La proporción de pacientes que alcanzó supresión virológica a la semana 48 en el brazo de la terapia dual fue de 88,3% frente al 83,7% de la triple terapia con una diferencia de 4,6% (CI al 95% -2,2 a 11,8) por lo que se cumple el objetivo de no-inferioridad.

En el estudio OLE, llevado a cabo en España y Francia, se asignaron 250 pacientes con carga viral suprimida a continuar con triple terapia o a cambiar a lopinavir/ritonavir y lamivudina. De los 127 pacientes del primer grupo, 86,6% mantuvieron supresión frente al 87,8% de los pacientes con terapia dual en la semana 48. Con una diferencia de -1,2% (CI al 95% -9,6 a 7,3) se cumple de nuevo la no inferioridad.

b) Lopinavir/ritonavir con raltegravir

Disponemos del estudio KITE(38) sobre pacientes con carga viral suprimida que demostró no-inferioridad. En la semana 48 de seguimiento, el grupo de biterapia mantuvo supresión en el 92% de los pacientes frente al 88% en el de triple terapia. No se reportaron efectos adversos severos.

Inhibidores de la integrasa

Esquemas basados en Dolutegravir

La elección de Dolutegravir, un inhibidor de la integrasa, como uno de los fármacos en los que se basan las pautas de tratamiento de biterapia se debe fundamentalmente su potencia y tolerabilidad. Posee una alta barrera genética, se administra una vez al día con o sin comida, posee pocos efectos adversos e interacciones significativas.(39)(40) Ha demostrado superioridad respecto a efavirenz y darunavir en el tratamiento de pacientes VIH naïve en los estudios SINGLE y FLAMINGO(41,42) Los efectos adversos más observados fueron la cefalea, somnolencia y dolor de garganta, ocasionando interrupción del tratamiento con DTG en un 1-2% de los casos. También se observó una reducción del aclaramiento de creatinina con empeoramiento del filtrado glomerular estimado sin empeoramiento del filtrado glomerular real medido vía iohexol y una acción neutra sobre los niveles de colesterol y triglicéridos.(43)(44)

En todos estos estudios, sin embargo, se emplearon pautas con 3 antirretrovirales. Posteriormente, ante los buenos resultados en cuanto a potencia y tolerabilidad, se ha explorado la posibilidad de emplearlo en tratamientos en régimen de biterapia.

a) Dolutegravir y Lamivudina:

La única biterapia recomendada por las guías de GeSIDA en pacientes “naïve”. Los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2(45) apoyan el uso de dolutegravir y lamivudina en combinación incluso de inicio en pacientes naïve. En total, se asignaron de forma aleatoria, con doble ciego, 1441 pacientes infectados por el VIH-1 con cargas virales máximas de hasta 500.000 copias por mL que no habían recibido previamente TAR a uno de los dos brazos del estudio. El primer grupo recibió dolutegravir (50mg) y lamivudina (300mg) una vez al día, mientras que al segundo se les pautó la combinación de dolutegravir (50mg), tenofovir disoproxilo fumarato (300) mg y emtricitabina (200mg) también, una vez al día. En el análisis combinado de ambos estudios, al término de la semana 48, el grupo de biterapia presentaba <50 copias de RNA en el 91% de los individuos frente al 93% en el grupo de triple terapia. Una diferencia con un 95% CI de -4,4 a 1,1 por lo que se cumplió el objetivo de no inferioridad de DTG+3TC frente a DTG+TDx+FTC. El perfil de seguridad no mostró

diferencias significativas entre efectos adversos que provocaran interrupción del tratamiento y fue de forma modesta más favorable para el grupo de biterapia por el menor número de casos de náuseas reportadas, menor empeoramiento de parámetros renales y óseos. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos graves siendo del 7-8% en ambos grupos.

b) **Dolutegravir y Rilpivirina:**

Los estudios SWORD-1 y SWORD-2 apoyan el uso de Dolutegravir y rilpivirina en biterapia. En ellos, se aleatorizó, sin enmascaramiento, a 1028 pacientes con carga viral <50 copias por mL a recibir Dolutegravir 50mg junto a Rilpivirina 25mg 1 vez al día o a mantener su TAR actual. A las 48 semanas el 95% de los pacientes de ambos grupos mantenían unos niveles de RNA inferiores a las 50 copias por ml cumpliendo el objetivo de no-inferioridad preestablecido de -8%. Sin embargo, el grupo de DTG+RPV sufrió más efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento respecto al brazo de mantenimiento del TAR actual, 3%vs<1%.(46)

En mayo de 2018 fue aceptada por parte de la agencia europea del medicamento para su comercialización la presentación en forma de comprimido único de 50 mg de Dolutegravir y 25mg de rilpivirina. La indicación en ficha técnica está limitada a pacientes con carga viral <50 copias/mL mantenida durante 6 meses de TAR (replicando la población de los ensayos clínicos) Está sometido a estrecha vigilancia farmacológica puesto que solo conocemos datos de efectividad hasta la semana 48 de seguimiento. Su comercialización y uso extendido facilitaran la realización de estudios de efectividad con mayor período de seguimiento.

1.2.4 Monoterapia

Inhibidores de la proteasa

Tienen la mayor barrera genética de entre todos los antirretrovirales, muy alta actividad antiviral y actúan en varias fases del ciclo del VIH lo que les confiere muy buen perfil para ser usados en monoterapia. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha han evaluado Lopinavir y Darunavir.

En el ensayo clínico PIVOT (47,48), 587 pacientes VIH con carga viral suprimida durante al menos 24 semanas fueron asignados a recibir monoterapia con Darunavir o Lopinavir potenciados con ritonavir o triple terapia. Se evaluaron el mantenimiento de la supresión virológica y la aparición de resistencias a los 3 años. Aparecieron repuntes de carga viral en el 3,2% de los pacientes en triple terapia vs 35% de los pacientes en monoterapia. Todos los pacientes que volvieron a triple terapia tras confirmarse el repunte suprimieron la carga viral de nuevo sin aparecer resistencias. A la luz de estos resultados se planteó que la monoterapia con monitorización estrecha de la carga viral e intensificación precoz podría ser una estrategia aceptable para el tratamiento de la infección por VIH.

Darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat.

En los estudios POWER 1, 2 y 3 se evaluó la efectividad y seguridad de Darunavir en régimen de triple terapia en pacientes que ya habían recibido previamente TAR sin alcanzar supresión virológica.

En POWER 1(49) se incluyeron pacientes con carga viral >1000 copias/ml con al menos una mutación de resistencia contra inhibidores de la proteasa y que ya habían recibido TAR con anterioridad. Se les asignó a recibir TAR con DRV/r en distintas dosis además de terapia óptima o un régimen elegido por el investigador (CPI). Se observó supresión virológica en el 43% de los pacientes que recibieron DRV/r frente a un 18% de los que recibieron CPI. DRV/r 600/100mg dos veces al día fue la dosis que demostró mejor perfil de efectividad y seguridad en la semana 24. En POWER 2 se replicó el mismo diseño que en POWER 1 con hallazgos similares. El 18-39% de los pacientes que recibieron DRV/r alcanzó supresión virológica frente al 7% que recibieron CPI.(50)

Tras establecer la dosis óptima de DRV/r, POWER 3(51) se diseñó con un mayor número de pacientes, un solo brazo y DRV/r se administró exclusivamente 600/100mg dos veces al día más terapia óptima. De nuevo, un 40% alcanzó supresión virológica en la semana 24.

En el análisis combinado de POWER 1,2 y 3(52) con seguimiento hasta la semana 96 se incluyeron a todos los pacientes que habían recibido DRV/r 600/100mg dos veces al día desde el principio. Del 40% que alcanzó supresión virológica, el 80% la mantuvo hasta la semana 96%. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, faringitis y cefalea siendo en un 2% de los casos de grado moderado. Hubo un 4% de mortalidad que ocurrieron en su mayoría en el grupo de pacientes con CD4 <50 células/mm³ (75%)

Debido a los prometedores resultados en cuanto a producir supresión virológica en pacientes difíciles, en el ensayo PROTEA(53) se evaluó la efectividad de Darunavir ya en monoterapia para mantener la supresión. Se incluyeron pacientes con carga viral <50 copias/mL y se les asignó a recibir DRV/r 800/100mg una vez al día en monoterapia o junto a dos inhibidores de la transcriptasa inversa. A las 96 semanas de seguimiento, DRV/r en monoterapia mostró una menor proporción de pacientes con carga viral suprimida: 75% vs 85% (diferencia de 10,1% con CI 95% -19,5,-0,7%). En el análisis post-hoc se observó, que esta diferencia se presentaba en pacientes con nadir de CD4 <200 pero, sin embargo, no existían diferencias significativas en el grupo de pacientes con nadir de CD4 ≥200. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos.

En el ensayo MONET(54) también se evaluó Darunavir en monoterapia. Se seleccionó 256 pacientes con menos de 50 copias/ml durante 24 semanas y se les asignó a recibir DRV/r 800/100mg en monoterapia o triple terapia. En la semana 48 ambos brazos mostraban más de un 85% de los pacientes con carga viral <50 copias/ml sin diferencias entre ambos grupos. En el análisis posterior tras 144 semanas, se confirmaban los hallazgos siendo DRV/r no inferior a triple terapia. Se detectó, sin embargo, más frecuentemente picos puntuales de carga viral que se explican por una mayor prevalencia de coinfección por VHC en ese grupo de pacientes.

Lopinavir potenciado con ritonavir.

En el estudio retrospectivo de Santos et al(55) llevado a cabo en Barcelona para evaluar tanto Lopinavir como Darunavir en monoterapia se incluyeron 522 pacientes. En la semana 96 el 76,9% de los pacientes con DRV/r mantuvieron supresión virológica sin cambios en el tratamiento frente a un 49,2% de LPV/r. La mayoría de las interrupciones

del tratamiento se debieron en su mayoría a efectos adversos siendo los más frecuentes los gastrointestinales. Mostraron fallo virológico un 8,9% con DRV/r y un 13,6% con LPV/r.

En el estudio EARNEST(56), llevado a cabo en países subsaharianos se evaluó la efectividad de Lopinavir 400mg/ritonavir 100mg dos veces al día en pacientes que habían dejado de responder a un régimen de primera línea. En el estudio se incluía un período de 12 semanas inicial intensificado con Dolutegravir y re-intensificación en la semana 96. Los pacientes incluidos en este brazo de tratamiento mostraron cifras de carga viral significativamente más altas en la semana 96 por lo que se reintrodujo la terapia combinada. En este estudio no se demostró no inferioridad de Lopinavir/r versus terapia combinada.

Por último, en el ensayo clínico ANRS 140 DREAM(57) se aleatorizó a pacientes con supresión virológica mantenida a recibir Lopinavir/r o triple terapia. En la semana 96 el 64% del grupo de LPV/r mantenía supresión frente a un 71% de triple terapia con una diferencia de -6,8% (95% CI -19,9;6,2). Lopinavir no pudo demostrar no inferioridad en este estudio.

Inhibidores de la integrasa

Dolutegravir

La evidencia actual sobre el uso de Dolutegravir como monoterapia en mantenimiento desaconseja su uso. En estudio DOMONO se aleatorizó a 104 pacientes con carga viral indetectable y nadir de CD4 superior a 200 células por μ L a recibir Dolutegravir en monoterapia de forma inmediata 50mg 1 vez al día o a realizar el cambio de su TAR habitual a Dolutegravir pasadas 24 semanas. Pasadas las primeras 24 semanas el grupo que había recibido DTG mostró niveles de RNA de VIH por encima de 200copias/ml en el 2% de sus individuos (1 de 50). Sin embargo, a las 48 semanas de seguimiento, el 8% presentó fracaso virológico, de los cuales, el 38% exhibía mutaciones asociadas a resistencia en el gen de la integrasa por lo que se suspendió el estudio de forma prematura.(58)

1.3. Cambios en el tratamiento

Los cambios se pueden dividir en proactivos y reactivos según el momento en el que se hacen. En el primer caso nos adelantaría a un problema y por tanto sería un cambio preventivo mientras que en el segundo caso el problema ya se ha presentado. Las razones para el cambio de TAR son muy variadas, pero fundamentalmente partimos de dos situaciones clínicas:

1.3.1 TAR ineficaz

El régimen que seguía el paciente ha fallado. Para caracterizar esta situación adecuadamente, en la actualidad se manejan varias definiciones:

- Una carga viral de >1000 copias/mL durante 3 meses después de 6 meses de inicio del TAR.
- Fracaso virológico: Definido como CVP de >50 copias/ml tras 24 semanas desde el inicio del TAR. En algunos pacientes con CVP inicial muy elevada pueden ser necesarias más de 24 semanas para alcanzar CVP <50 copias/ml.

- Fracaso inmunológico: Ausencia de aumento de cifras de CD4 por encima de 200 células/ μ L a pesar de mantener una CVP <50 copias/mL.
- Repuntes virológicos transitorios aislados: Se definen como una determinación de CVP de entre 50-200 copias/mL con valores analíticos previos y posteriores de <50 copias/mL de CVP. Repuntes frecuentes o cifras de entre 500-1000 copias/mL se han asociado a un mayor riesgo de fracaso virológico y aparición de mutaciones de resistencia.

La prevalencia de resistencias primarias en España en los genes de la transcriptasa inversa y la proteasa es del 7,9%. En el caso de del gen de la integrasa, la transmisión de resistencias es actualmente inferior al 0,5%. Además, las mutaciones de resistencia que afectan a los ITIAN e IP recomendados en los regímenes de inicio son excepcionales.

Por los motivos expuestos, se recomienda por parte del GeSIDA realizar estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en la transcriptasa inversa y proteasa antes de iniciar el TAR en todos los pacientes. En el caso de que la transmisión de la infección fuera procedente de un paciente tratado con inhibidor de la integrasa también se recomienda estudiar las resistencias en el gen de la integrasa.

En cuanto al estudio genotípico de resistencias, solo en el caso de iniciar el TAR con ITINN se recomienda esperar al resultado del estudio genotípico para comenzar la administración. Sin embargo, en los pacientes con fallo de tratamiento se recomienda estudio genotípico de resistencias del VIH-1en todos los casos.

1.3.2 TAR eficaz

El paciente mantiene carga viral suprimida definida como <50 copias/mL durante al menos 6 meses. Existen gran variedad de motivos para realizar un cambio de tratamiento en un paciente con CV indetectable. Aquí se resumen las más frecuentes:

Toxicidad documentada o prevención a largo plazo

Si un paciente está recibiendo y tolerando un régimen que no es actualmente de primera elección no hay necesidad de cambiar. Las guías de la OMS proponen una monitorización de la toxicidad farmacológica dirigida por síntomas y según riesgo de cada grupo farmacológico:

Tenofovir

En su formulación fumarato de disoproxilo de tenofovir produce toxicidad:

- Renal: en forma de disfunción de las células del túbulo proximal ocasionando daño renal agudo o insuficiencia renal crónica.(59) En ensayos clínicos el porcentaje de enfermedad renal crónica estadio III y IV es menor al 1%(60) y hay dudas en cuanto a su reversibilidad tras su retirada. (61)(62) Por otra parte el riesgo de fracaso renal agudo parece ser menor al 1%.(63) Las guías de la OMS recomiendan no iniciar TDF por debajo de un filtrado glomerular estimado de 50 mL/min.
- Ósea: Ocasiona pérdida de densidad mineral ósea.(64) Probablemente en relación con la tubulopatía proximal que provoca una pérdida de fósforo y un déficit de calcitriol ya que éste es sintetizado en las mitocondrias de las células del túbulo proximal.(65)

En su forma TAF parece tener un mejor perfil de seguridad tanto en cuanto a toxicidad renal como ósea. (66)

Inhibidores de la integrasa

Han demostrado buen perfil de seguridad en cuanto a escaso número de interacciones farmacológicas e interrupciones del tratamiento por reacciones adversas (2-3%). (67)(68)

Entre las reacciones adversas más frecuentes de DTG que no suelen ocasionar interrupción del tratamiento se encuentran: náuseas, cefalea y diarrea. Además se ha observado un descenso del aclaramiento de creatinina que llega a ser del 10% pero sin empeoramiento del filtrado glomerular.(69)

Los efectos adversos de RTG más frecuentemente descritos también son diarrea, náuseas y cefalea y de la misma manera que con DTG, su intensidad no suele ocasionar interrupción del tratamiento. (70)

Abacavir

Es conocido el riesgo de reacciones de hipersensibilidad severas con el uso de ABC en pacientes poseedores del alelo HLA-B5701 de manera que desde 2008 se recomienda el cribado previo al inicio de ABC. La prevalencia de este genotipo varía con la etnia siendo de alrededor del 5% en caucásicos, menor del 2% en africanos e inferior al 0,6% en chinos. (68)

En adultos, no parece ocasionar un mayor número de efectos adversos o interrupciones del tratamiento por toxicidad respecto al resto de fármacos usados en TAR. Sin embargo, el uso de ABC se ha asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio y en población pediátrica sí que presenta problemas de tolerabilidad.(71) (68)

Efavirenz

Los principales efectos adversos relacionados con el uso de EFV son los relacionados con el sistema nervioso central (SNC): insomnio, mareo, inestabilidad y sueños vívidos que son más frecuentes en el primer mes y habitualmente ceden. Estos síntomas se producen con más frecuencia en pacientes con síntomas depresivos previos y se correlacionan con los niveles de EFV en plasma. Además, hay una minoría de pacientes que presentan ideaciones suicidas lo que conlleva interrumpir la administración del fármaco.(72,73)

Evitar interacciones farmacológicas

Las más relevantes suelen ser farmacocinéticas, es decir, modificaciones de las concentraciones. Los IP y los ITINN son sustratos del citocromo P450 y tanto ritonavir como cobicistat se emplean por su inhibición sobre CYP3A4. Debido a la amplia disponibilidad de fármacos que se metabolizan por esta vía y otras, es aconsejable consultar información actualizada disponible en www.hiv-druginteractions.org

- Broncodilatadores: Budesonida y fluticasona inhalados no se pueden coadministrar con atazanavir, darunavir, lopinavir o elvitegravir. Salmeterol puede

ser absorbido en mayor cantidad con esos mismos agentes y requiere monitorización del electrocardiograma si se coadministran.

- Hipertensión pulmonar: Sildenafil no se puede administrar junto a atazanavir, darunavir, lopinavir o elvitegravir. Además, ambrisentan, bosentan, tadalafil y riociguat presentan interacciones significativas. Selexipag, epoprostenol e iloprost no presentan interacciones significativas con el TAR.
- Antihipertensivos: Los antagonistas del calcio presentan interacciones significativas con los inhibidores de la proteasa potenciados y elvitegravir. Valsartan, indapamida, doxazosina y sacubitrilo también presentan interacción con los inhibidores de la proteasa potenciados.

Embarazo

Las mujeres embarazadas requieren monitorización mensual. El objetivo que se presenta durante el embarazo es reducir al mínimo el riesgo de transmisión vertical. Con este fin, la supresión virológica debe ser mantenida durante el tercer trimestre y más específicamente en el momento del parto. De esta manera se reduce el riesgo de transmisión a <0,5%.⁽⁷⁴⁾

Las mujeres que planean quedarse embarazadas o se han quedado embarazadas mientras están siguiendo una pauta de TAR deben mantener ese mismo régimen salvo que incluya algún fármaco contraindicado en el embarazo. En este supuesto entra DTG (se ha asociado su toma, especialmente durante el primer trimestre, a defectos del tubo neural), ddl, d4T, combinaciones de tres inhibidores de la transcriptasa inversa. Además, si se usa un inhibidor de la proteasa se prefiere potenciación con ritonavir frente a cobicistat debido a niveles detectables sensiblemente más bajos en el segundo y tercer trimestre del embarazo.⁽⁷⁴⁾

Comorbilidades y envejecimiento

Debido al incremento de la esperanza de vida de los pacientes infectados por VIH el manejo de las comorbilidades se ha convertido en una parte integral del seguimiento del paciente.

- Terapia de sustitución con opioides: Las concentraciones de metadona en plasma se ven reducidas por el uso concomitante de inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
- Riesgo cardiovascular: Evaluar y tratar tensión arterial, diabetes y dislipemia. Considerar cambios en el TAR con un riesgo cardiovascular a 10 años superior al 20%. Se recomienda evitar los agentes con mayor riesgo cardiovascular conocido como ZDV, d4T, ABC o cambiar a un régimen sin inhibidores de la transcriptasa inversa.
- Insuficiencia renal crónica: Reemplazar TDF por TAF u otro fármaco que no sea Tenofovir en el supuesto de que el paciente tenga un filtrado glomerular estimado (mediante la fórmula CKD-EPI) menor a 60mL/min. Ajustar TAR a función renal cuando el filtrado sea menor de 50mL/min. En el caso de los inhibidores de la proteasa no se requiere ajuste.
- Insuficiencia hepática: El ajuste depende mucho de cada fármaco y se realiza según la clasificación Child-Pugh. TDF no precisa ajuste en este caso.

- Depresión: Prevalencia del 20-40% entre la población VIH positiva frente a un 7% en la población general. Muy asociada a mal resultado del TAR. Cuando se prescriba un antidepresivo es obligatorio buscar interacciones farmacológicas.
- Personas ancianas: Mayor riesgo de efectos adversos por estar polimedicados, mala adherencia, deterioro cognitivo y mayor riesgo de hospitalización.
- Trasplantados: Evitar fármacos potenciados con ritonavir o cobicistat ya que sirolimus y everolimus presentan interacciones relevantes con ellos. Se prefiere usar un régimen de triple terapia con raltegravir junto a dos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Simplificación

El objetivo es reducir el número de comprimidos, minimizar los efectos adversos a largo plazo, mejorar la adherencia y la calidad de vida mientras se mantiene la supresión virológica.

Los regímenes que contienen pastillas con varios principios activos combinados a dosis fijas pueden reducir el número de comprimidos a uno al día. Esta opción ya ha demostrado mejorar la adherencia en pacientes con mala cumplimentación como es el caso de la combinación de efavirenz/emtricitabina/tenofovir en el estudio de Bangsberg et al sobre población sin techo.(75) También ha demostrado mejorar la adherencia tanto en adultos con TAR previo como sin TAR previo y en pacientes con carga viral suprimida.(76)

Interacciones al iniciar tratamiento para el virus de la Hepatitis B y C

Todos los pacientes diagnosticados de VIH deberían ser testados también para el virus de la hepatitis B y C en el momento del diagnóstico y de forma anual posteriormente en el caso de la C.

Se recomienda que el TAR incluya TDF o TAF en la coinfección virus B. Si éste estuviera contraindicado, se recomienda entecavir junto a una pauta de TAR. También se recomienda sustituir cualquier ITIAN si es posible mantener la supresión virológica. Debido a la necesidad de mantener un régimen completamente activo de TAR desde el inicio, se recomienda comprobar posibles interacciones farmacológicas entre el TAR y los antivirales de acción directa en www.hep-druginteractions.org (74)

Coste

El coste medio anual por paciente en España en el año 2018 era de 6.774 euros al año. Se ha reducido un 17,97% el coste respecto al año pasado por cambio de los esquemas recomendados como preferentes por la guía GeSIDA y la caducidad de la patente de Truvada.

La guía de GeSIDA recomienda incluir criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre el TAR de inicio. En el caso de las simplificaciones, es probable que en los países desarrollados no sean costo efectivas por el momento salvo en el caso de la monoterapia con inhibidores de la proteasa ya que el alto coste del TAR empleado en estos casos excede el de otros como la hospitalización, laboratorio o visitas a la consulta.(76)

2. Objetivos del trabajo

Objetivo primario

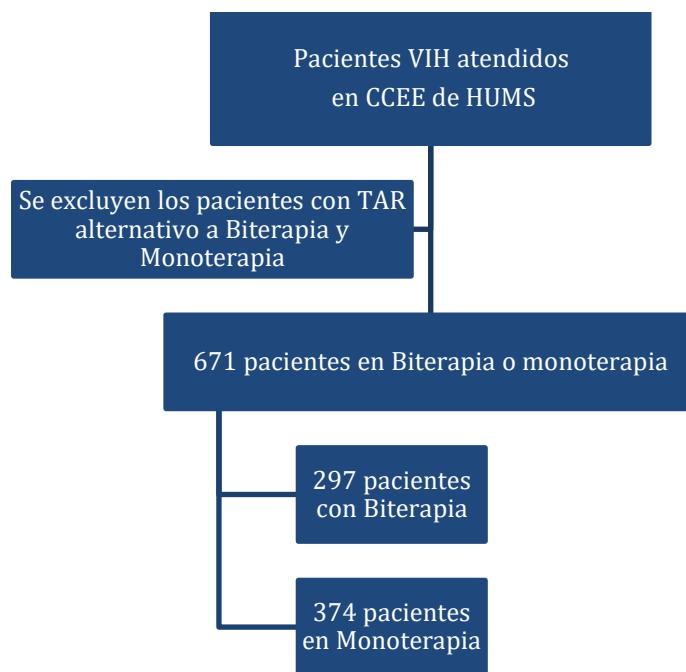
Comprobar la efectividad en cuanto a supresión virológica y cifras de CD4 de los cambios de TAR a pautas con menos de 3 fármacos antirretrovirales a los 12 meses en condiciones de práctica clínica habitual.

Objetivos secundarios

1. Buscar diferencias en cuanto a mantenimiento de la supresión virológica y cifras de CD4 entre monoterapia y biterapia a los 12 meses.
2. Describir las razones de los cambios de TAR.
3. Describir la frecuencia de empleo de cada pauta de monoterapia y biterapia en esta población.

3. Pacientes y Métodos

Se revisaron los pacientes atendidos en consultas externas de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) con diagnóstico de VIH. De éstos, se incluyeron en el estudio todos los pacientes que habían recibido al menos un régimen de TAR de menos de 3 fármacos entre marzo de 2010 y noviembre de 2017.



De los 671 pacientes incluidos en el estudio se recogieron las variables:

- Sexo, edad y mortalidad.
- Fecha del cambio de TAR
- TAR actual
- Cifras de linfocitos CD4 basal y a los 12 meses del cambio
- Cifras de carga viral basales y a los 12 meses del cambio

Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics. Las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentaje. Se comprobó su independencia del tipo de terapia mediante el test de χ^2 considerando como significativos valores de p inferiores a 0,05. En el caso de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según su asimetría. Se comprobó su independencia mediante la t de Student para muestras independientes o apareadas puesto que todas ellas contaban con un número de observaciones superior a 30. Este proyecto de investigación ha recibido un dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación de Aragón (CEICA) considerando que se ajusta a los requisitos de la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

4. Resultados

Se recogieron un total de 671 pacientes. No se tratan de pacientes únicos ya que el mismo paciente puede haber llevado varios TAR con menos de 3 fármacos. De estos 671 pacientes no todos los cambios se mantuvieron durante un período de 12 meses por motivos diversos.

4.1 Características basales y demográficas

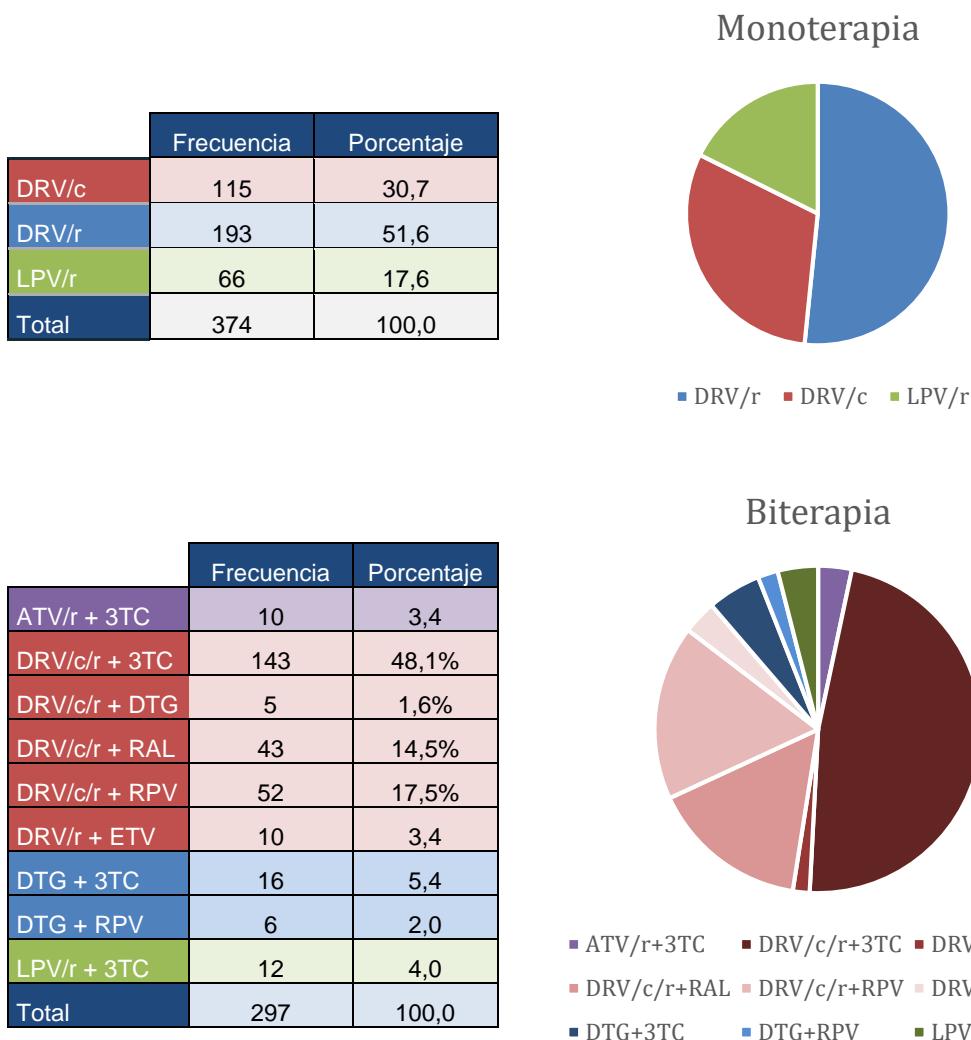
De los 671 pacientes incluidos, 438 (65,3%) eran hombres y 233 (34,7%) mujeres, 297(44,3%) iniciaron un régimen de biterapia frente a 374 que lo hicieron de monoterapia (55,7%). En cuanto al motivo de cambio, el más frecuente fue por simplificación en 367 pacientes (54,7%) siendo el segundo, efecto adverso con 167 pacientes (24,9%) y el último, proactivo con 137 pacientes (20,4%).

La carga viral en el momento del inicio de la monoterapia o biterapia se encontraba suprimida (menor de 50 copias/mL) en 491 pacientes (73,2%) mientras que en 57 (8,5%) era detectable. No se dispone de la carga viral basal de 123 pacientes porque ya que no mantuvieron una misma pauta durante al menos 12 meses no se recogió. Durante el tiempo que se desarrolla este estudio se registraron 36 fallecimientos (5,4%).

Tabla 1 Características basales de todos los pacientes

		Recuento y %
Edad (media y rango)		42,05 (22-64)
Sexo	Hombre	438 (65,3%)
	Mujer	233 (34,7%)
Tipo TAR	Biterapia	297 (44,3%)
	Monoterapia	374 (55,7%)
Cambio	Efecto adverso	167 (24,9%)
	Proactivo	137 (20,4%)
	Simplificación	367 (54,7%)
Carga Viral	Suprimido	491 (73,2%)
	Detectable	57 (8,5%)
	Perdido	123 (18,3%)
Mortalidad	No	520 (77,5%)
	Si	36 (5,4%)

4.2 Regímenes utilizados



En ambos grupos, Darunavir fue el fármaco más utilizado. En el grupo de Monoterapia supone hasta un 82,3% de las pautas utilizadas. Lopinavir es el otro fármaco usado en monoterapia por lo que en este grupo solo encontramos inhibidores de la proteasa.

En el grupo de Biterapia, darunavir también es el fármaco más utilizado siendo la combinación con lamivudina la terapia más empleada. Encontramos también en combinación con lamivudina, lopinavir y atazanavir como segunda y tercera pauta más empleada. De esta manera, los inhibidores de la proteasa fueron los más empleados en nuestra muestra. De los inhibidores de la integrasa únicamente encontramos dolutegravir que supuso un 9% de las pautas de biterapia en combinación con el propio darunavir, lamivudina o rilpivirina.

4.3 Características por tipo de terapia

4.3.1 Características de todos los pacientes reclutados

Incluyendo a todos los pacientes reclutados, encontramos diferencias entre el grupo de biterapia y monoterapia en cuanto a sexo, razón para el cambio, carga viral basal y mortalidad. No encontramos diferencias significativas en la edad ni el recuento de CD4 basal.

El sexo masculino fue el más frecuente en ambos grupos siendo mayor su proporción en el grupo de biterapia 73,1% frente a un 59,1% en el de monoterapia. Las razones del cambio mantienen la relación observada en la muestra sin estratificar, siendo la simplificación la razón más aducida para el cambio. La segunda y tercera fueron efecto adverso y cambio proactivo respectivamente. Aun siendo la más frecuente en ambos, la simplificación es proporcionalmente más frecuente en el grupo de monoterapia frente a biterapia (62,6% vs 44,8%). La mortalidad al final del período del estudio fue superior en el grupo de monoterapia que sin embargo presentaba la mayor proporción de pacientes con carga viral suprimida (80,2% frente a 64,3%). No hubo diferencias en cuanto al recuento de CD4 entre los dos grupos.

Tabla 2 Características de todos los pacientes reclutados según tipo de terapia

		Biterapia	Monoterapia	Valor de p
Sexo	Hombre	217 (73,1%)	221 (59,1%)	<0,001
	Mujer	80 (26,9%)	153 (40,9%)	
Tipo de cambio	Efecto Adverso	88 (29,6%)	79 (21,1%)	<0,001
	Proactivo	76 (25,6%)	61 (16,3%)	
	Simplificación	133 (44,8%)	234 (62,6%)	
Mortalidad		15 (5,1%)	21 (5,6%)	0,044
Carga Viral basal	Suprimido	191 (64,3%)	300 (80,2%)	<0,001
	Detectable	41 (13,8%)	16 (4,3%)	
CD4Basal (células/ml)		610 / 430	650 / 380	0,172

Los valores se expresan en número de pacientes (porcentaje) y mediana/rango intercuartílico. Se considera carga viral suprimida <50 copias/ml. Para el valor de p se usaron los test de chi-cuadrado en variables cualitativas y t de Student para muestras independientes en el recuento de CD4 basal.

4.3.2 Características de las pérdidas

Tabla 3 Características de las pérdidas

		Pérdidas		Valor de p
		Válido	Pérdida	
		Recuento % del N de fila	Recuento % del N de fila	
TipoTAR	Biterapia	219 (73,7%)	78 (26,3%)	0,015
	Monoterapia	305 (81,6%)	69 (18,4%)	
Cambio	EA	123 (73,7%)	44 (26,3%)	0,002
	Pro	96 (70,1%)	41 (29,9%)	
	S	305 (83,1%)	62 (16,9%)	
Sexo	Hombre	329 (75,1%)	109 (24,9%)	0,011
	Mujer	195 (83,7%)	38 (16,3%)	
Mortalidad	No	507 (97,5%)	13 (2,5%)	<0,001
	Si	17 (47,2%)	19 (52,8%)	

El valor de p se calculó mediante el test de chi-cuadrado en todos los casos

De los 671 pacientes incluidos en las tablas 1 y 2 se perdieron 146. Estas pérdidas se debieron a:

- 3 pacientes sin datos.
- 10 pacientes sin revisiones posteriores a la inicial sin causa conocida.
- 133 pacientes con cambios que se mantuvieron menos de 12 meses, de los que fueron fallecimientos 19.

Al analizar las pérdidas se observa que fueron de forma significativa más numerosas en el grupo de biterapia, en el de cambio proactivo, en los hombres y hubo más fallecimientos. La causa de fallecimiento más frecuente fue por infección de cualquier tipo.

Causa de exitus	Recuento n=19 (%)
No consta	8 (42,10%)
Infección	7 (36,84%)
Oncológicos	3 (17,64%)
ICTUS	1 (5,26%)

4.3.3 Características de los pacientes con pauta mantenida 12 meses

En la tabla 3 se recogen las características de los 524 pacientes que mantuvieron un régimen de biterapia o monoterapia durante 12 meses. Encontramos diferencias entre los dos grupos en cuanto al sexo, razón para el cambio y carga viral basal, sin embargo, no hubo diferencias entre la mortalidad y la cifra de CD4 basal.

De nuevo, el sexo masculino es el más frecuente en ambos grupos, pero proporcionalmente es más frecuente en el grupo de biterapia frente a monoterapia (69,4% vs 58,0%). Las razones para el cambio siguen el mismo patrón siendo la simplificación la mayoritaria en ambos, 51,1% en biterapia frente a 63,3% en monoterapia. El 82,2% de los pacientes en biterapia se encontraban en supresión virológica frente a un 95,1% de los que recibieron monoterapia.

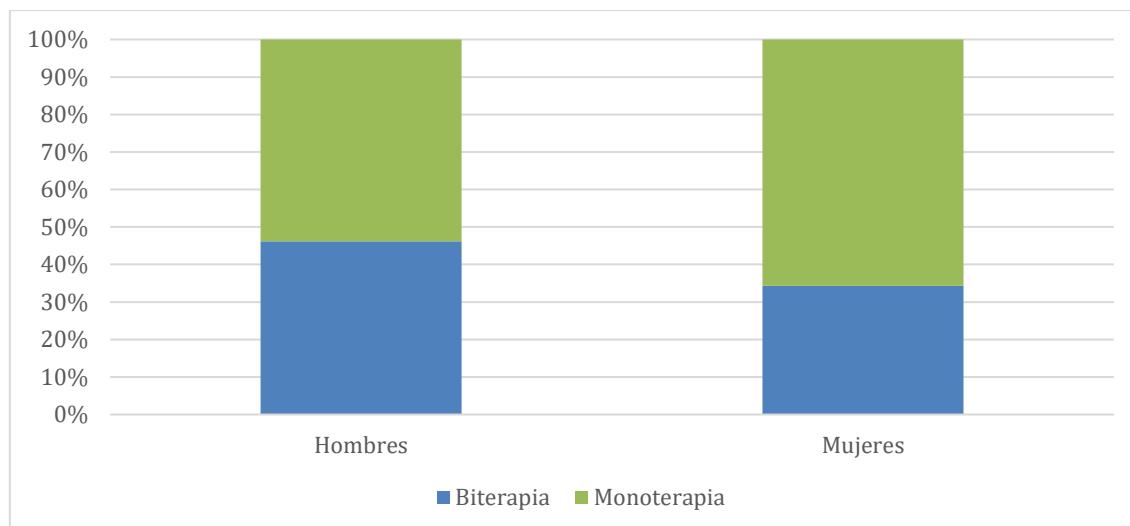
Tabla 4 Características de los pacientes con seguimiento de 12 meses según tipo de terapia

		Biterapia	Monoterapia	Valor de p
Sexo	Hombre	152 (69,4%)	177 (58,0%)	0,008
	Mujer	67 (30,6%)	128 (42,0%)	
Tipo de cambio	Efecto Adverso	59 (26,9%)	64 (21,0%)	0,02
	Proactivo	48 (21,9%)	48 (15,7%)	
	Simplificación	112 (51,1%)	193 (63,3%)	
Mortalidad		4 (1,8%)	13 (4,3%)	0,121
Carga Viral basal	Suprimido	180(82,2%)	290(95,1%)	<0,001
	Detectable	39(17,8%)	15(4,9%)	
CD4Basal (células/ml)		625/ 460	655 / 380	0,702

Los valores se expresan en número de pacientes (porcentaje) y mediana/rango intercuartílico. Se considera carga viral suprimida <50 copias/ml. Para el valor de p se usaron los test de chi-cuadrado en variables cualitativas y la prueba de t de Student para muestras independientes en el recuento de CD4 basal.

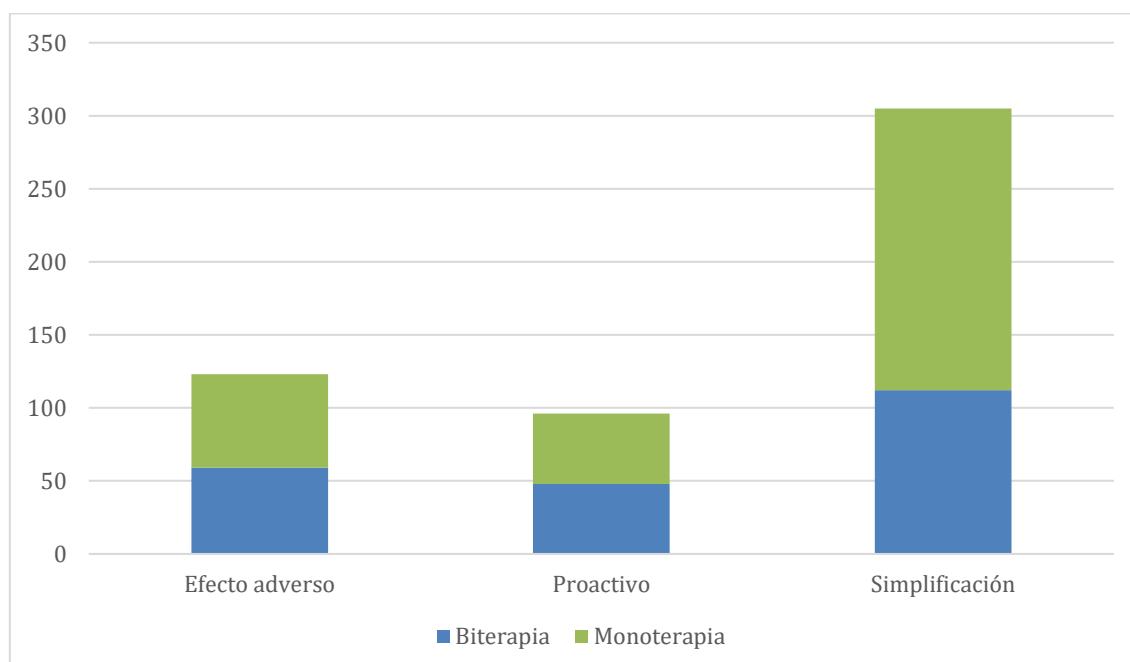
En la distribución por sexo, la monoterapia es más frecuente en ambos, pero mientras en los hombres la proporción es más cercana a 1:1 en las mujeres es prácticamente 1:2 a favor de monoterapia.

Ilustración 1 Distribución de sexo por tipo de terapia



La proporción de las razones de cambio se mantiene cuando la estratificamos por tipo de terapia. Atendiendo ahora a qué terapia se asignan los cambios, el cambio proactivo presenta un 50% de pacientes en monoterapia y biterapia, efecto adverso tiene ligeramente más pacientes en monoterapia y la simplificación presenta una ratio de 1:1,7 a favor de la monoterapia.

Ilustración 2 Distribución de las razones para el cambio de TAR según tipo de terapia



4.4 Modificaciones en el nivel de carga viral y CD4

En este apartado se eliminan todos los pacientes sin datos de carga viral o CD4 por lo que la muestra es de 524 pacientes.

Tabla 5 Cambios en la carga viral a los 12 meses

		Tipo de TAR		Valor de p
		Biterapia Nº pacientes (%)	Monoterapia Nº pacientes (%)	
CV basal	Suprimido	180 (82,2%)	290 (95,1%)	<0,001
	Detectable	39 (17,8%)	15 (4,9%)	
CV 12 meses	Suprimido	194 (88,6%)	272 (89,2%)	0,830
	Detectable	25 (11,4%)	33 (10,8%)	

CV: carga viral. Se realizó el test de chi-cuadrado para el valor de p.

Como ya habíamos observado, el grupo de biterapia presenta un número de pacientes con carga viral basal detectable significativamente mayor que el de monoterapia, sin embargo, a los 12 meses, las diferencias desaparecen ya que los pacientes con supresión virológica aumentan en el grupo que ha recibido biterapia y disminuyen en el de monoterapia.

Tabla 6 Recuento de CD4 según tipo de terapia

		Tipo de TAR		Valor de p
		Biterapia	Monoterapia	
		Mediana (Rango intercuartílico)	Mediana (Rango intercuartílico)	
CD4Basal		625 (460)	655 (380)	0,702
CD412Mes		640 (400)	670 (380)	0,761

El valor de p entre grupos de Biterapia y Monoterapia se ha calculado mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes.

En el recuento de CD4 observamos cómo la mediana aumenta en ambos grupos a los 12 meses sin que haya diferencias significativas entre ambos grupos ni en el recuento basal ni a los 12 meses.

Tabla 7 Variación de Carga viral y CD4 dentro de cada terapia

		Media o recuento	Valor de p
Biterapia	CD4Basal→CD412mes	677,23→690,40	0,381
	Carga viral basal detectable→12mes	39→25	0,002
Monoterapia	CD4Basal→CD412mes	689,13→697,74	0,502
	Carga viral basal detectable→12mes	15→33	0,240

CD4 basal→CD4 a los 12 meses expresada en media. Número de pacientes con carga viral basal detectable→número de pacientes con carga viral detectable a los 12 meses. Valor de p calculado con la prueba t de Student para muestras relacionadas en el caso del recuento de CD4 y chi-cuadrado para el número de pacientes con carga viral detectable.

En el grupo de Biterapia a pesar de aumentar la media de CD4 no lo ha hecho de forma estadísticamente significativa. Por el contrario, la carga viral ha experimentado una mejoría a los 12 meses que sí que es significativa. En Monoterapia no observamos variaciones significativas en ninguna de las dos variables presentadas.

Ilustración 3 Recuento de CD4 basal por tipo de terapia

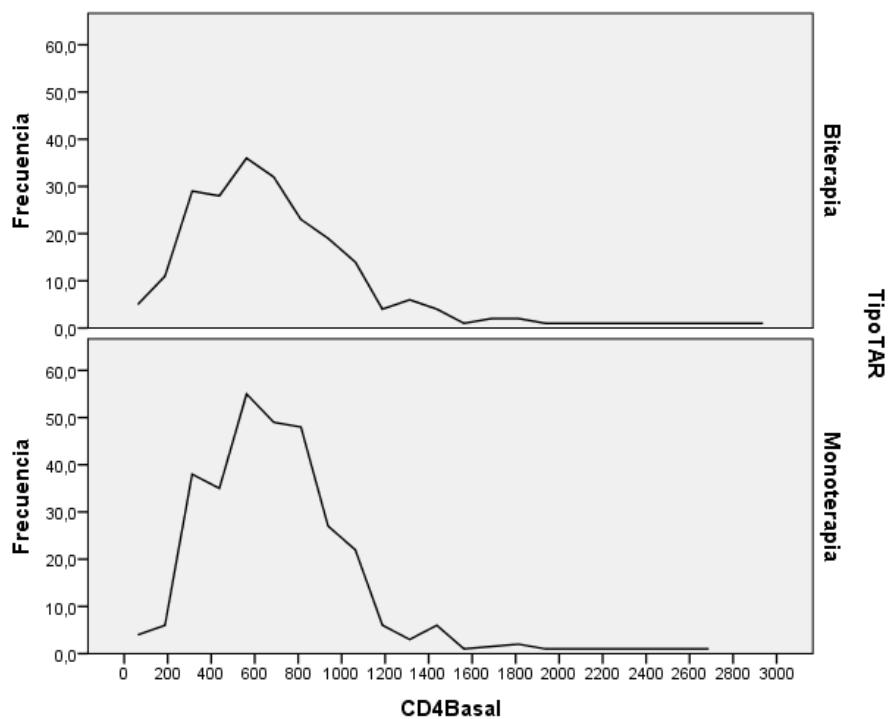
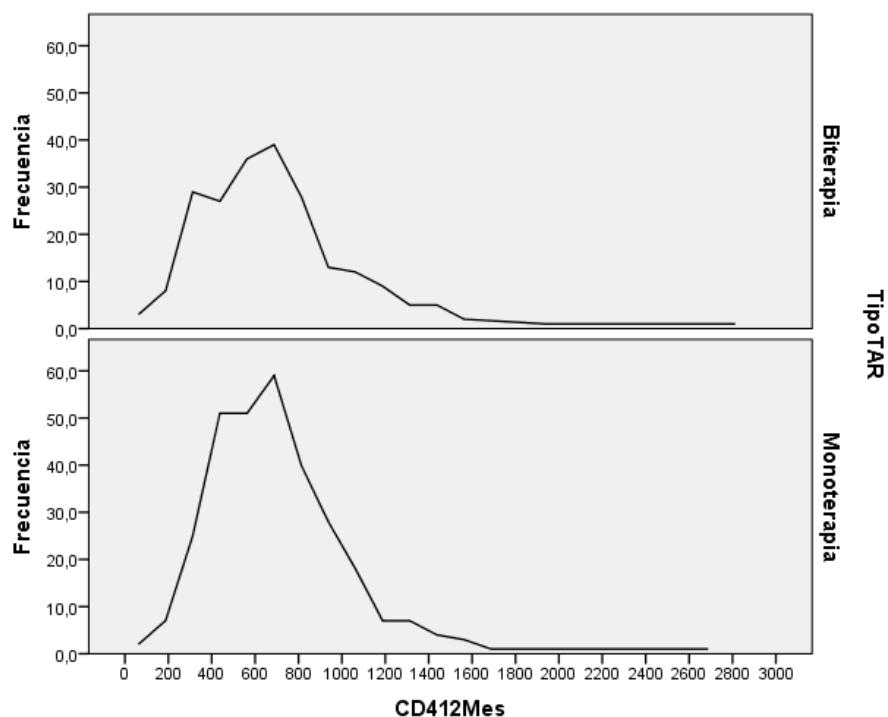


Ilustración 4 Recuento de CD4 a los 12 meses por tipo de terapia



4.5 Mortalidad en los pacientes con pautas mantenidas 12 meses

Se presentan los datos de mortalidad de todos los pacientes que llevaron en algún momento biterapia o monoterapia durante 12 meses. La mortalidad global fue del 6,1% (17 pacientes). Las causas de exitus fueron:

Causa	Recuento n=17 (%)
Oncológico	7 (41,17%)
No consta	5 (29,41%)
Infecciones	3 (17,64%)
Cirrosis hepática	2 (11,76%)

No encontramos diferencias en cuanto a mortalidad según los pacientes estuvieran virológicamente suprimidos dentro de cada grupo de terapia. Es decir, la carga viral basal detectable no determinó mayor mortalidad ni en el grupo de biterapia ni el de monoterapia.

Tabla 8 Mortalidad según tipo de terapia y carga viral basal

			Carga viral basal		Valor de p
Tipo de TAR	Biterapia	Mortalidad	Suprimido	Detectable	
			Recuento % de N columnas	Recuento % de N columnas	
No	Biterapia	Mortalidad	178 (98,9%)	37 (94,9%)	0,147
Si			2 (1,1%)	2 (5,1%)	
No	Monoterapia	Mortalidad	277 (95,5%)	15 (100,0%)	0,402
Si			13 (4,5%)	0 (0,0%)	

El valor de p se ha calculado con el Test exacto de Fisher en el caso del grupo de biterapia por contener 2 casillas menos de 5 observaciones y con chi-cuadrado en el caso de la monoterapia.

Tabla 9 Mortalidad según tipo de terapia y carga viral a los 12 meses

			Carga viral a los 12 meses		Valor de p
Tipo de TAR	Biterapia	Mortalidad	Suprimido	Detectable	
			Recuento % de N columnas	Recuento % de N columnas	
No	Biterapia	Mortalidad	191 (98,5%)	24 (96,0%)	0,386
Si			3 (1,5%)	1 (4,0%)	
No	Monoterapia	Mortalidad	260 (95,6%)	32 (97,0%)	0,711
Si			12 (4,4%)	1 (3,0%)	

El valor de p se ha calculado con el test exacto de Fisher en el caso del grupo de biterapia y con chi-cuadrado para la monoterapia.

También se calculó la mediana y el rango intercuartílico del recuento de CD4 dentro de cada tipo de terapia para observar si había diferencias en cuanto a mortalidad. En el caso del basal, no observamos diferencias en la distribución del recuento de CD4 entre los

fallecidos y los supervivientes dentro de cada grupo de terapia. Es decir, los pacientes fallecidos no tuvieron un recuento significativamente inferior de CD4 ni en el grupo que recibió biterapia ni en el de monoterapia. Repitiendo la misma operación para el recuento de CD4 a los 12 meses observamos que tampoco se asoció un recuento inferior a mayor mortalidad en ninguno de los grupos.

Tabla 10 Mortalidad según tipo de terapia y recuento de CD4 basal

Tipo de TAR	Biterapia	Mortalidad	CD4Basal		Valor de p		
			No	Mediana (Rango intercuartílico)			
	Monoterapia	Mortalidad	Sí	655 (280)	0,607		
			No	660 (390)	0,113		
			Sí	550 (320)			

El valor de p para la mortalidad en cada grupo se ha calculado mediante la t de Student.

Tabla 11 Mortalidad según tipo de terapia y recuento de CD4 a los 12 meses

Tipo de TAR	Biterapia	Mortalidad	CD4 12Meses		Valor de p		
			No	Mediana (Rango intercuartílico)			
	Monoterapia	Mortalidad	Sí	640 (400)	0,569		
			No	455 (500)			
			Sí	670 (380)	0,171		
			No	600 (210)			

El valor de p para la mortalidad en cada grupo se ha calculado mediante la t de Student.

Por último, realizamos una regresión multivariante para ver si la mortalidad se asociaba a alguna de las características incluidas en el estudio. El resultado es que ninguna fue predictora de mortalidad.

Tabla 12 Análisis multivariante de la mortalidad

Variables	Las variables no están en la ecuación		
	Puntuación	Grados de libertad	Sig.
Sexo	,452	1	,501
Tipo de TAR	2,402	1	,121
Cambio: efecto adverso	3,944	2	,139
Cambio: proactivo	1,358	1	,244
Cambio: simplificación	3,449	1	,063
Carga viral basal	,038	1	,845
Carga viral 12meses	,008	1	,931
CD4 basal	1,544	1	,214
CD4 12meses	1,779	1	,182
Estadísticos globales	9,211	8	,325

Sig: significación. El valor de Sig. se ha calculado mediante una regresión logística con múltiples variables predictoras y se considera estadísticamente significativo si es <0,05

5. Discusión

En este estudio analizamos una muestra amplia de pacientes con biterapia o monoterapia en condiciones de práctica clínica real. Esto tiene la ventaja de reflejar de manera más fidedigna la población a la que se pretenden extrapolar los resultados, pero por el contrario se sufren más pérdidas durante el seguimiento.

En el período de 7 años se iniciaron 671 regímenes de monoterapia o biterapia en consultas del Hospital Miguel Servet. Se revisó la historia clínica de cada caso y, de éstas, 146 no cumplieron los requisitos de haber sido mantenidas 12 meses y tener carga viral y recuento de CD4 tanto basales como a los 12 meses. Ninguna de las pautas fue de inicio.

La mortalidad global durante el período del estudio fue del 5,4% (36 pacientes). El número de fallecidos entre los pacientes que completaron el protocolo fue de 17 (6,1%) mientras que en los que no lo hicieron fue de 19 (14,28%).

En el grupo que completó al menos 12 meses de monoterapia o biterapia la causa de exitus más frecuente fueron las neoplasias mientras que en el grupo que no lo hizo fueron las infecciones. Si la razón de terminar el régimen de biterapia o monoterapia antes de 12 meses fue un mal control del VIH que propició la aparición de infecciones no lo podemos saber con el diseño de nuestro estudio puesto que solo conocemos la razón de inicio de las pautas, no la de terminación.

Sobre las características basales de la población, los grupos de Biterapia y Monoterapia presentan diferencias significativas en cuanto a sexo, tipo de cambio, carga viral y CD4 por lo que la diferencia que observamos en cuanto a mortalidad en la **tabla 2** no se puede atribuir únicamente al tipo de terapia. De hecho, en la literatura no se ha descrito superioridad o inferioridad de ninguna de las pautas de biterapia empleadas frente a alguna de monoterapia en muestras de iguales características por lo que la diferencia de mortalidad detectada se puede deber a la diferencia en esas características basales.

El perfil de los pacientes que recibieron monoterapia en nuestra muestra se resume como mejor controlado que el de biterapia puesto que la mayoría recibió este tipo de pauta como una simplificación (62,6%), y el 80% se encontraban en supresión virológica frente a un 64,3% en el grupo de biterapia.

Es llamativo el hecho de que hubiera 57 pacientes con carga viral detectable (>50 copias/mL) ya que todos los ensayos aleatorizados hechos en pacientes con biterapia y monoterapia han sido realizados sobre pacientes con carga viral suprimida al menos 6 meses o bien, que no hubieran recibido ningún antirretroviral previamente. El estudio RIDAR(23) sí que evalúo la efectividad de la biterapia con darunavir potenciado y rilpivirina en pacientes con carga detectable y con exposición previa a TAR. pero se trata de un estudio retrospectivo y solo hay datos de las primeras 24 semanas por lo que no parece que sea extrapolable completamente a la situación de nuestro estudio. Además, los pacientes con carga detectable no fueron asignados únicamente a esta pauta.

Puesto que en este estudio no accedimos a las anotaciones clínicas en cada paciente no podemos saber la razón exacta detrás de iniciar monoterapia o biterapia en pacientes no suprimidos y con TAR previo, es decir, de distinto perfil al de los incluidos en

los ensayos. A priori, la explicación más probable es que se traten de simplificaciones para mejorar la adherencia en casos con cargas detectables, pero no extremas. A favor de esta tesis va el hecho de que sean significativamente más numerosos los casos de carga viral detectable en el grupo de biterapia que en el de monoterapia y tengan también peor recuento de CD4, aunque este último sea de forma no significativa. Es probable que la biterapia se perciba como más potente por estar incluida en pautas de inicio, como es el caso de DTG+3TC, y por eso los pacientes tengan peor situación basal.

También es oportuno señalar que el período de tiempo durante el que se extiende este estudio coincide con una crisis financiera global por lo que la disminución del coste farmacéutico era un objetivo central. Este hecho provocó un auge de las pautas de monoterapia en las que, si los pacientes sufrían fracaso virológico podían ser rescatados con 3TC y conseguir CV indetectable. En nuestra muestra se explica la presencia de pacientes con CV detectable en monoterapia por esta práctica.

Para el análisis de las cifras de CD4 y carga viral excluimos a los pacientes que no mantuvieron al menos de 12 meses de una pauta. Los 524 pacientes diferían significativamente en la distribución del sexo, tipo de cambio y carga viral. Esta circunstancia es esperable dado que no nos encontramos en un ensayo aleatorizado. De nuevo, los pacientes del grupo de Monoterapia presentaban características basales más favorables como mayor proporción de pacientes en supresión virológica.

A los 12 meses ([tabla 5](#)) las diferencias en cuanto a carga viral desaparecieron debido a que los pacientes en biterapia mejoraron la supresión virológica y los de monoterapia la empeoraron. El grupo de biterapia presentaba un 88,6% de pacientes con supresión virológica frente a un 89,2% del grupo de monoterapia. Estos datos van en la línea de los ensayos repasados en este estudio con la salvedad de, al haber incluidos pacientes sin supresión, que obtengamos estos datos de supresión es incluso más positivo.

El hecho de que el grupo de biterapia no presente diferencias en cuanto a carga viral con el de monoterapia a los 12 meses es insuficiente para afirmar superioridad de la biterapia sobre la monoterapia, pero es destacable la obtención de este resultado a pesar de tener peores características basales y puede reflejar una tendencia.

Además, examinando las diferencias de carga viral dentro de cada terapia encontramos que la reducción de carga viral fue significativa en el grupo de biterapia y el aumento en el de monoterapia no lo fue. Este hallazgo apunta a que la ausencia de diferencias a los 12 meses entre los dos grupos se debe más a una mejoría significativa del grupo de biterapia que empeoramiento del de monoterapia. La mejor adherencia en estas pautas frente a la terapia estándar puede explicar este hallazgo.

Sin embargo, en la literatura no existen estudios de calidad comparando regímenes de monoterapia frente a biterapia. Cabe resaltar el ensayo DOLAM(77) que comparó biterapia frente a monoterapia pero lo hizo con dolutegravir en un brazo frente a dolutegravir y lamivudina en el otro. De los resultados de DOMONO(58) ya se había extraído que dolutegravir en monoterapia no debía ser empleado por lo que la superioridad de una pauta respecto a la otra sigue pendiente de demostrar.

El recuento de CD4 no presentaba diferencias significativas entre los dos tipos de terapia ni basal ni a los 12 meses. Tampoco observamos diferencias en cada grupo de tratamiento entre la media de CD4 basal y a los 12 meses. Este hallazgo replica lo observado en la literatura: mínimas diferencias en los recuentos de CD4 que no alcanzan significación estadística. Sin embargo, recientemente se ha descrito una disminución de la ratio CD4/CD8 en pacientes que siguen una pauta de monoterapia o biterapia respecto a la estándar. Esta disminución es atribuida a un incremento del recuento de CD8 puesto que no se hallaron diferencias en el de CD4. Las implicaciones a largo plazo se desconocen por el momento.(78)

En cuanto a la mortalidad, no encontramos diferencias significativas entre sexos. Este hallazgo es esperable ya que hasta ahora no se ha observado una mortalidad mayor en un sexo que en otro en la infección por VIH.(79) Tampoco se asoció a una edad más avanzada. Aunque la población VIH ha mejorado su expectativa de vida, los pacientes incluidos en esta muestra no han fallecido mayoritariamente de patología típicamente asociada a la edad como puedan ser los eventos cardiovasculares por lo que este resultado entra dentro de lo esperado.

No fueron variables predictoras de mortalidad ni el tipo de terapia, ni el recuento de CD4, ni la carga viral ni la razón de cambio del TAR. El hecho de que la carga viral no sea predictora de mortalidad puede ser debido a que las causas de exitus que registramos en los pacientes que poseían este dato no son consecuencia directa de un peor estado inmunitario. La principal causa de exitus que registramos fueron las neoplasias (asociadas o no a VIH) y tan sólo lo fueron las infecciones en 3 pacientes. En el grupo de las pérdidas sí fueron más numerosas (7) pero sin embargo se dieron en pacientes con carga viral basal suprimida.

Por último, el fármaco más utilizado fue darunavir tanto en biterapia como monoterapia, probablemente por su mayor potencia dentro del grupo de los IP. Los inhibidores de la proteasa fue el grupo terapéutico más usado probablemente por su alta barrera genética, efectos adversos asumibles y gran cantidad de ensayos avalando su uso en regímenes de menos de 3 fármacos. No encontramos ningún paciente tratado con dolutegravir en monoterapia tal y como recomiendan las guías de GeSIDA.

5.1 Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones del estudio son extensas y obedecen en gran medida a su diseño retrospectivo. Las muestras de cada tipo de terapia presentaban características distintas por lo que el efecto de cada tipo de terapia no puede ser cuantificado con seguridad y puede ser debido a sesgos o variables no incluidas. No se recogió de forma sistemática el dato de coinfección por VHC. En este estudio no se pudo cuantificar los repuntes virológicos aislados ya que los pacientes no siguen el estricto control de un ensayo aleatorizado y solo se realizaron extracciones sanguíneas según la práctica habitual.

Entre las fortalezas del estudio hay que destacar el gran tamaño muestral, el seguimiento de 48 semanas en todos los pacientes y la relevancia clínica y objetividad de las variables estudiadas.

6. Conclusiones

La biterapia y monoterapia parecen ser efectivas en términos de mantener supresión virológica y recuento de CD4 en el contexto clínico adecuado.

No hallamos diferencias en cuanto a mortalidad, recuento de CD4 y carga viral a los 12 meses entre el grupo de monoterapia y el de biterapia.

El grupo de biterapia no solo mantuvo la proporción de supresión virológica si no que la mejoró de forma significativa a los 12 meses.

La biterapia puede ser una opción de TAR para pacientes con carga viral detectable.

La mortalidad resultó independiente del tipo de terapia, edad, sexo, tipo de cambio, carga viral y recuento de CD4. La principal causa de mortalidad fueron las neoplasias asociadas o no a VIH.

Se requieren estudios con amplio período de seguimiento para establecer la efectividad, seguridad y tolerancia a largo plazo de las pautas de biterapia y monoterapia.

7. Bibliografía

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 5 de julio de 2003;362(9377):22-9.
2. World Health Organization. WHO | The 3 by 5 Initiative [Internet]. WHO. 2010 [citado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/3by5/en/>
3. 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.* 27 de agosto de 2015;373(9):795-807.
4. TEMPRANO ANRS 12136 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.* 27 de agosto de 2015;373(9):808-22.
5. Public Health Service (PHS). Approval of AZT | News | AIDSinfo [Internet]. AIDSinfo. 1987 [citado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/news/274/approval-of-azt>
6. US Food and Drug administration. HIV/AIDS History of Approvals - HIV/AIDS Historical Time Line 1981-1990 [Internet]. 2014 [citado 15 de abril de 2019]. Disponible: <https://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/history/ucm151074.htm>
7. James JS. Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved--reimbursement, information hotline numbers. *AIDS Treat News.* 22 de diciembre de 1995;(no 237):1-2.
8. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infect Microbiol Clin.* mayo de 2011;29(5):362-91.
9. 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. *Ann Intern Med.* 1 de julio de 2014;161(1):1.
10. Nkhoma ET, Coumbis J, Farr AM, Johnston SS, Chu BC, Rosenblatt LC, et al. No Evidence of an Association Between Efavirenz Exposure and Suicidality Among HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy in a Retrospective Cohort Study of Real World Data. *Medicine (Baltimore).* enero de 2016;95(3):e2480.
11. Bengtson AM, Pence BW, Mollan KR, Edwards JK, Moore RD, O'Cleirigh C, et al. The Relationship Between Efavirenz as Initial Antiretroviral Therapy and Suicidal Thoughts Among HIV-Infected Adults in Routine Care. *J AIDS Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de diciembre de 2017;76(4):402-8.
12. Wilkins EL, Cohen CJ, Trottier B, Esser S, Smith DE, Haas B, et al. Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naïve adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment. *AIDS Care.* 3 de marzo de 2016;28(3):401-8.

13. 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. 16 de julio de 2011;378(9787):229-37.
14. Molina J-M, 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. 16 de julio de 2011;378(9787):238-46.
15. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. J Acquir Immune Defic Syndr. 1 de diciembre de 2005;40(4):413-21.
16. Ribera E, Moreno S, Viciana P, Echevarría S, Flores J, Francés A, et al. Recomendaciones españolas sobre el uso adecuado de enfuvirtida. Enferm Infect Microbiol Clin. 1 de febrero de 2007;25(2):131-42.
17. Perry CM. Maraviroc: A review of its Use in the Management of CCR5-Tropic HIV-1 Infection. Drugs. junio de 2010;70(9):1189-213.
18. Dirección general de salud pública calidad e innovación. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2016 [Internet]. 2017 [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_Encuesta_hospitalaria_2017_def.pdf
19. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. Clin Infect Dis. 29 de noviembre de 2017;65(12):2112-8.
20. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, Beloso W, Cecchini DM, Lopardo G, et al. DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment-naive patients: Week 48 results of the ANDES study. Top Antivir Med. 2018;26 (Supple:201s).
21. Ruane P, Alas B, Ryan R, Perniciaro A, Witek J. A 48-Week Pilot Study Switching Suppressed Patients to Darunavir/Ritonavir and Etravirine from Enfuvirtide, Protease Inhibitor(s), and Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor(s). AIDS Res Hum Retroviruses. noviembre de 2010;26(11):1215-9.
22. Ruane P, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, et al. The Intelence aNd pReZista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. HIV Med. mayo de 2015;16(5):288-96.
23. Pasquau J, de Jesus SE, Arazo P, Crusells MJ, Ríos MJ, Lozano F, et al. Effectiveness and safety of dual therapy with rilpivirine and boosted darunavir in treatment-experienced patients with advanced HIV infection: a preliminary 24 week analysis (RIDAR study). BMC Infect Dis. 28 de diciembre de 2019;19(1):207.
24. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR Study:

- Week 48 Safety and Efficacy of Raltegravir Combined with Boosted DARunavir Compared to Tenofovir/Emtricitabine Combined with Boosted Darunavir in Antiretroviral-Naive Patients. Impact on Bone Health. Law M, editor. PLoS One. 29 de agosto de 2014;9(8):e106221.
25. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 29 de noviembre de 2014;384(9958):1942-51.
 26. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). AIDS. 13 de noviembre de 2011;25(17):2113-22.
 27. Madeddu G, Rusconi S, Cozzi-Lepri A, Di Giambenedetto S, Bonora S, Carbone A, et al. Efficacy and tolerability of switching to a dual therapy with darunavir/ritonavir plus raltegravir in HIV-infected patients with HIV-1 RNA \leq 50 cp/mL. Infection. 5 de agosto de 2017;45(4):521-8.
 28. Jabłonowska E, Pulik P, Kalinowska A, Gaśiorowski J, Parczewski M, Bociąga-Jasik M, et al. Efficacy and safety of nucleoside-sparing regimen based on raltegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. J Med Virol. diciembre de 2017;89(12):2122-9.
 29. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. HIV Clin Trials. 2 de enero de 2016;17(1):38-47.
 30. Capetti AF, Sarrantino G, Cossu M V, Cenderello G, Cattelan AM, De Socio G V, et al. Salvage therapy or simplification of salvage regimens with dolutegravir plus ritonavir-boosted darunavir dual therapy in highly cART-experienced subjects: an Italian cohort. Antivir Ther. 2016;22(3):273-5.
 31. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, Sarrantino G, Cenderello G, De Socio G V., et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis. 30 de diciembre de 2017;17(1):658.
 32. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). J Antimicrob Chemother. 15 de enero de 2017;72(4):dkw557.
 33. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasqua J, Suárez-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. julio de 2015;15(7):775-84.
 34. Rigo F, Cucchetto G, Lanzafame M, Nicolè S, Lattuada E, Concia E, et al. Dual therapy with a combination of unboosted atazanavir and lamivudine as maintenance

- treatment in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *HIV Med.* noviembre de 2017;18(10):790-2.
35. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina J-M, McDonald C, Raffi F, et al. A Nucleoside-and Ritonavir-Sparing Regimen Containing Atazanavir Plus Raltegravir in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-Infected Patients: SPARTAN Study Results. *HIV Clin Trials.* 6 de junio de 2012;13(3):119-30.
 36. 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.* julio de 2014;14(7):572-80.
 37. Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-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.* julio de 2015;15(7):785-92.
 38. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* octubre de 2012;28(10):1196-206.
 39. Min S, Song I, Borland J, Chen S, Lou Y, Fujiwara T, et al. Pharmacokinetics and Safety of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV Integrase Inhibitor, in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):254.
 40. Mondi A, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Rusconi S, Vichi F, Ceccherini-Silberstein F, et al. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. *J Int AIDS Soc.* 20 de enero de 2019;22(1):e25227.
 41. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 7 de noviembre de 2013;369(19):1807-18.
 42. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.* abril de 2015;2(4):e127-36.
 43. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice. *AIDS.* marzo de 2014;28(5):621-32.
 44. Casado JL, Monsalvo M, Rojo AM, Fontecha M, Rodriguez-Sagrado MA. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 de junio de 2018;11(6):561-70.
 45. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and

- GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 12 de enero de 2019;393(10167):143-55.
46. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 3 de marzo de 2018;391(10123):839-49.
 47. Paton NI, Stöhr 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. Lancet HIV. octubre de 2015;2(10):e417-26.
 48. Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, et al. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. Health Technol Assess (Rockv). marzo de 2016;20(21):1-158.
 49. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard J-C, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS. 19 de febrero de 2007;21(4):395-402.
 50. Haubrich R, Berger D, Chilade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS. 30 de marzo de 2007;21(6):F11-8.
 51. Molina J-M, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timerman A, Pedro R de J, et al. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. julio de 2007;PAP.
 52. Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. Antivir Ther. 2009;14(6):859-64.
 53. Girard P, Antinori A, Arribas J, Ripamonti D, Bicer C, Netzle-Sveine B, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. HIV Med. enero de 2017;18(1):5-12.
 54. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. AIDS. enero de 2010;24(2):223-30.
 55. Santos JR, Llibre JM, Berrio-Galan D, Bravo I, Miranda C, Perez-Alvarez S, et al. Monotherapy with boosted PIs as an ART simplification strategy in clinical practice. J Antimicrob Chemother. 18 de diciembre de 2014;70(4):1124-9.
 56. Hakim JG, Thompson J, Kityo C, Hoppe A, Kambugu A, van Oosterhout JJ, et al. Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. enero de 2018;18(1):47-57.
 57. Meynard J-L, Moinot L, Landman R, Morand-Joubert L, Besseghir A, Kolta S, et al. Week 96 efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy in virologically suppressed

- patients with HIV: a randomized non-inferiority trial (ANRS 140 DREAM). *J Antimicrob Chemother.* 1 de junio de 2018;73(6):1672-6.
58. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV.* diciembre de 2017;4(12):e547-54.
 59. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson DM, Russ R, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest.* mayo de 2009;89(5):513-9.
 60. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 14 de julio de 2004;292(2):191-201.
 61. Bonjoch A, Echeverría P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* octubre de 2012;96(1):65-9.
 62. Young J, Wang Q, Fux C, Bernasconi E, Furrer H, Vernazza P, et al. The rate of recovery in renal function when patients with HIV infection discontinue treatment with tenofovir. *HIV Med.* septiembre de 2014;15(8):505-10.
 63. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 1 de septiembre de 2010;51(5):496-505.
 64. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag.* 2 de febrero de 2010;6:41-7.
 65. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat.* 7 de junio de 2011;2011:354908.
 66. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de septiembre de 2014;67(1):52-8.
 67. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2012;12(2):111-8.
 68. World Health Organization. CLINICAL GUIDELINES: ANTIRETROVIRAL THERAPY 4.1 Preparing people living with HIV for ART [Internet]. [citado 25 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/chapter4.pdf>
 69. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* abril de 2013;75(4):990-6.
 70. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* julio de

2013;13(7):587-96.

71. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 26 de abril de 2008;371(9622):1417-26.
72. Gazzard B, Balkin A, Hill A. Analysis of neuropsychiatric adverse events during clinical trials of efavirenz in antiretroviral-naive patients: a systematic review. *AIDS Rev*. 12(2):67-75.
73. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*. 11(2):103-9.
74. Battegarry M, Ryom L, Switzerland B. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Vol. 9.1. 2018.
75. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 27 de noviembre de 2010;24(18):2835-40.
76. Nachega J, Mugavero, Zeier, Vitoria M, Gallant J. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence*. julio de 2011;5:357.
77. Blanco JL, Rojas J, Paredes R, Negredo E, Mallolas J, Casadella M, et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 1 de julio de 2018;73(7):1965-71.
78. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Rusconi S, Gori A, et al. Switching to dual/monotherapy determines an increase in CD8+ in HIV-infected individuals: an observational cohort study. *BMC Med*. 29 de diciembre de 2018;16(1):79.
79. Collaboration TATC. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349.