

Trabajo Fin de Grado:

Características de uso de los nuevos inhibidores de integrasa en una cohorte de pacientes con infección VIH

Characteristics of the use of the new integrase inhibitors in a cohort of patients with HIV infection

Autora:

Ana Muñoz Salas

Directores:

María José Crusells Canales



Universidad Zaragoza

Facultad de Medicina, 2018

Índice	Páginas
Abreviaturas.....	4
Resumen y palabras clave.....	5
1. Introducción	6
1.1 Valoración inicial del paciente VIH.....	8
1.2 Tratamiento antirretroviral.....	9
1.2.1 Inicio del tratamiento antirretroviral.....	10
1.2.2 Cambio del tratamiento antirretroviral.....	12
1.2.3 Fracaso virológico.....	13
1.2.4 Adherencia.....	15
1.2.5 Tolerabilidad y efectos adversos.....	17
2. Objetivos	20
3. Material y Métodos	20
3.1 Población y tipo de estudio.....	20
3.2 Variables a estudio.....	21
3.2.1 Variables epidemiológicas.....	21
3.2.2 Variables relacionadas con la infección VIH.....	21
3.3 Análisis estadístico.....	23
4. Resultados	23
4.1 Análisis descriptivo.....	23
4.1.1 Variables epidemiológicas.....	23
4.1.2 Variables relacionadas con la infección VIH.....	24
4.2 Análisis comparativo.....	33
5. Discusión	33
6. Conclusiones	36

Agradecimientos.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	44

ABREVIATURAS:

3TC Lamivudina

ABC Abacavir

BIC Bictegravir

COBI Cobicistat

DHHS Department of Health and Human Services

DTG Dolutegravir

EACS European AIDS Clinical Society

FTC Emtricitabina

INI Inhibidores de la integrasa

IP Inhibidores de la proteasa

ITIAN Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósidos

ITINN Inhibidor transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos

ITS: Infección de transmisión sexual

RAL: Raltegravir

RTV: Ritonavir

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAF: Tenofovir alafenamida

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VIH 1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH-2 Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2

Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus, del género lentivirus, que es capaz de infectar a los linfocitos T CD4 produciendo así, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La prevalencia de este virus se estima en más de 34 millones de personas, en el mundo.

Actualmente, las guías clínicas recomiendan tratar a todos los pacientes infectados por el virus. En las últimas actualizaciones, los inhibidores de integrasa se sitúan como fármacos de elección, combinados con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

Hoy en día, se encuentran en el mercado tres inhibidores de la integrasa: dolutegravir, raltegravir, y elvitegravir. Un cuarto fármaco, bictegravir, ha completado los ensayos fase III en tratamiento de inicio y se encuentra en fase de aprobación.

La frecuencia y variedad de los efectos adversos de estos antirretrovirales nos han llevado a plantear la revisión del tratamiento con dolutegravir y con elvitegravir, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Así mismo, creemos de importancia analizar también la efectividad de la pauta terapéutica elegida, la duración de esta, junto al motivo de abandono del tratamiento.

Abstract

The human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus, of the genus lentivirus, which is capable of infecting CD4 T lymphocytes, producing the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The prevalence of this virus is estimated at more than 34 million people in the world.

Currently, clinical guidelines recommend treating all patients infected with the virus. In the latest updates, integrase inhibitors are positioned as drugs of choice, combined with two analogous nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Today, three integrase inhibitors can be found in the market: dolutegravir, raltegravir, and elvitegravir. A fourth drug, bictegravir, has successfully completed the phase III trials in initial treatment and is currently in the approval phase.

The frequency and variety of the adverse effects of these antiretroviral drugs have led us to consider the review of treatment with dolutegravir and elvitegravir at Lozano Ble-

sa Clinical University Hospital. Likewise, we believe it is important to analyze also the effectiveness of the chosen therapeutic regimen, his duration, and the reason for abandoning the treatment.

Palabras clave: VIH, inhibidor de integrasa, dolutegravir, elvitegravir, SIDA, linfocitos, carga viral, efectividad, toxicidad.

Keywords: HIV, integrase inhibitor, dolutegravir, elvitegravir, AIDS, lymphocytes, viral load, effectiveness, toxicity.

1. Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que pertenece al género lentivirus. Como todo retrovirus, se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral¹. El VIH infecta a los linfocitos T CD4 produciendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)². Los primeros casos de esta enfermedad fueron detectados en 1981.

Se conocen dos subtipos de VIH: VIH-1 y VIH -2. El VIH -1 es el más prevalente a nivel mundial, mientras que del VIH -2 se han diagnosticado muchos menos casos. Este último se asocia cada vez más, con distintos procesos patológicos, tales como enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren) o afecciones neurológicas (paraparesia espástica tropical) entre otras³.

Hoy en día, la prevalencia de infección por VIH se estima en 36.7 millones de personas, a nivel mundial. Este dato, podemos compararlo con la prevalencia durante el año 2002 que era de 29.5 millones (**tabla número 1**). Sin embargo, este aumento puede deberse a la disminución de la mortalidad que ha tenido lugar en las últimas décadas, secundaria al mejor tratamiento⁵.

Según la red de vigilancia epidemiológica nacional, la incidencia de dicha infección en España durante el año 2016 fue de 3.353 casos. En Aragón, en ese mismo año, se diagnosticaron 118 casos nuevos (tabla número 2).

Tabla número 1

Table 1.1 Key indicators for the HIV epidemic, 2002-2010

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of people living with HIV (in millions)	29.5 [27.7-31.7]	30.2 [28.4-32.1]	30.7 [28.8-32.5]	31.0 [29.2-32.7]	31.4 [29.6-33.0]	31.8 [29.9-33.3]	32.3 [30.4-33.8]	32.9 [31.0-34.4]	34.0 [31.6-35.2]
Number of people newly infected with HIV (in millions)	3.1 [3.0-3.3]	3.0 [2.8-3.1]	2.9 [2.7-3.0]	2.8 [2.6-3.0]	2.8 [2.6-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.4-2.9]
Number of people dying from AIDS-related causes (in millions)	2.0 [1.8-2.3]	2.1 [1.9-2.4]	2.2 [2.0-2.5]	2.2 [2.1-2.5]	2.2 [2.1-2.4]	2.1 [2.0-2.3]	2.0 [1.9-2.2]	1.9 [1.7-2.1]	1.8 [1.6-1.9]
% of pregnant women tested for HIV ^a				8%	13%	15%	21%	26%	35%
Number of facilities providing antiretroviral therapy ^a						7 700	12 400	18 600	22 400
Number of people receiving antiretroviral therapy ^a	300 000	400 000	700 000	1 330 000	2 034 000	2 970 000	4 053 000	5 255 000	6 650 000
Number of children receiving antiretroviral therapy ^a				71 500	125 700	196 700	275 400	354 600	456 000
Coverage of antiretroviral medicines for preventing mother-to-child transmission (%) ^a			9% ^b	14% ^b	23% ^b	33% ^b	43% ^b	48% ^b	48% ^c

a In low- and middle-income countries.

b The coverage data includes provision of single-dose nevirapine which is no longer recommended by WHO.

c This data does not include single-dose nevirapine regimen which is no longer recommended by WHO. It should not be compared with the previous years. When including single-dose nevirapine, the coverage in 2010 is 59%.

Tabla número 2

CCAA de notificación	Año de diagnóstico														Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
BALEARES	136	138	147	185	146	205	185	184	154	177	171	138	149	158	2.273
CANARIAS	187	222	246	295	312	355	267	270	247	214	304	373	272	307	3.871
CATALUÑA	750	789	732	777	791	800	757	865	852	828	825	686	676	585	10.713
CEUTA	1	5	6	3	1	2	0	1	1	1	3	9	5	1	39
EXTREMADURA	39	40	22	42	44	52	43	42	61	66	47	39	36	23	596
NAVARRA	35	38	32	33	35	28	38	40	32	32	48	51	46	35	523
PAIS VASCO	183	148	157	154	178	200	207	197	176	162	142	155	151	157	2.367
LA RIOJA	41	29	33	29	28	20	23	29	19	16	26	13	18	16	340
ASTURIAS	96	113	87	80	84	122	101	108	87	78	59	72	68	66	1.221
GALICIA		211	208	212	215	213	216	170	188	225	189	184	151	119	2.501
MADRID					1.068	1.381	1.341	1.378	1.269	1.133	1.015	1.122	955	409	11.071
ARAGÓN						101	108	119	97	105	103	102	101	118	954
MELILLA						3	2	1	4	5	6	0	4	3	28
CASTILLA LA MANCHA						100	98	112	89	81	86	79	93	68	806
CASTILLA Y LEON							160	139	168	133	131	117	87	87	1.022
CANTABRIA							53	58	46	39	47	35	65	41	384
MURCIA							113	126	119	96	88	94	104	80	820
C. VALENCIANA										433	350	350	348	472	1.953
ANDALUCÍA											589	696	691	608	2.584
TOTAL	1.468	1.733	1.670	1.810	2.902	3.582	3.712	3.839	3.609	3.824	4.229	4.315	4.020	3.353	44.066
Población CCAA participantes	14.469.101	17.417.278	17.668.855	17.906.093	24.302.431	28.026.013	32.732.970	32.843.416	32.853.439	37.863.951	46.591.857	46.452.801	46.407.166	46.468.116	
Tasa por 100.000 habitantes	10,15	9,95	9,45	10,11	11,94	12,78	11,34	11,69	10,99	10,10	9,08	9,29	8,66	7,22	

1.1 Valoración inicial del paciente con VIH

Para la valoración inicial del paciente con VIH, debe realizarse una historia clínica completa que incluya, en la anamnesis, información relevante, para el tratamiento y seguimiento del paciente, como: alergias medicamentosas, hábitos tóxicos y sexuales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS), descartar una posible tuberculosis latente, evaluación de las vacunaciones y del riesgo cardiovascular, medicación concomitante, país de origen, viajes recientes, animales domésticos, soporte socio-familiar, nivel de estudios y evaluación de la necesidad de apoyo psicológico o psiquiátrico.

En las mujeres, además, se deben investigar aspectos relacionados con el deseo reproductivo, ciclo menstrual y la menopausia, uso de métodos anticonceptivos y resultados de controles ginecológicos previos. Cada año y/o siempre que la situación clínica del paciente lo requiera, deberá repetirse esta evaluación^{6,7}.

La entrevista clínica inicial es una ocasión muy importante, para realizar un estudio de contactos de forma voluntaria, por parte del caso índice, garantizando siempre, la confidencialidad⁸.

A nivel de pruebas complementarias, el estudio inicial de laboratorio debe incluir: hemograma, bioquímica general, serologías y pruebas específicas⁹.

Es aconsejable también, solicitar la serología de VIH-1/2 en todos los casos, en los que no se ha confirmado la infección previamente, y la carga viral sea indetectable.

El parámetro fundamental del estado inmunológico es la cifra de linfocitos T CD4+. Dicho indicador es utilizado en el estadiaje de la infección por VIH, en la evaluación del riesgo de comorbilidad y de la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas. Por tanto, debido a la importancia ya mencionada de este marcador serológico, se debe determinar, tanto el número absoluto como, el porcentaje de linfocitos T CD4+ previo al tratamiento antirretroviral y, una vez iniciado, como parámetro de monitoriza-

ción periódica (cada 3-6 meses) de la respuesta inmunológica al mismo. Cuando el paciente se encuentre estable, con carga viral suprimida y cifras de linfocitos CD4+ superiores a 300 células/ μ , los controles podrán espaciarse más¹⁰.

La carga viral es otro valor fundamental que, al igual que los linfocitos CD4+, se ha de determinar, en la valoración inicial del paciente y antes del comienzo del tratamiento antirretroviral. El objetivo de este es conseguir permanentemente, unas cifras inferiores a 50 copias/mL, puesto que este estado virológico se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia^{11,12}. Esto último es especialmente importante, porque se estima en un 7.9% la prevalencia global, en España de resistencias primarias en la transcriptasa inversa y proteasa¹³. En los casos de fracaso virológico, la determinación genotípica de mutaciones es de especial importancia. Sin embargo, en la integrasa, la transmisión de resistencias, hasta el momento, es excepcional, por lo que no se recomienda analizar mutaciones a inhibidores de integrasas en la fase inicial¹⁴.

1.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los principales motivos para iniciar el tratamiento antirretroviral son la disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, así como, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH-1, sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del virus.

También es de gran importancia, la valoración de forma individual, del momento de comenzar el tratamiento, así como los fármacos antirretrovirales que deben formar parte del régimen inicial, puesto que, nos va a permitir sopesar las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. El momento de inicio del tratamiento, estará condicionado por la disposición y la motivación del paciente

1.2.1 INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento antirretroviral (TAR) debe iniciarse en todos los pacientes infectados por VIH-1, con o sin sintomatología, e independientemente del número de linfocitos T CD4+¹⁵⁻²². La principal evidencia para esta indicación, la ha aportado el estudio START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment), un ensayo clínico con participación de 35 países, donde los pacientes fueron distribuidos, de forma aleatoria, en dos grupos: el primer grupo recibió tratamiento antirretroviral, desde el inicio del estudio. En el segundo grupo, los fármacos fueron diferidos, hasta que los linfocitos CD4 fueran inferior a 350/ μ L.

Las mayores diferencias se produjeron en el riesgo de aparición de complicaciones graves relacionadas con el SIDA (un 72% menor en los que iniciaron tratamiento inmediato [IC95%: 50 a 85%]), principalmente tuberculosis y tumores, aunque también se observó una reducción de riesgo de eventos graves no relacionados con el sida en los pacientes que iniciaron de forma precoz el tratamiento (39% [IC95%: 3 a 62%]). El número de fallecidos por cualquier causa fue numéricamente menor en el grupo de tratamiento precoz (12 [0,5%] vs. 21 [0,9%]).

La mayoría de todos estos eventos (68%) ocurrieron mientras los pacientes mantenían cifras de linfocitos CD4+ mayores de 500/ μ L, lo que refuerza, la recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral, independientemente del valor de la carga viral y del recuento de linfocitos CD4+²¹.

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 actualmente, consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN), o a un inhibidor de la proteasa potenciado (IP). Con estas combina-

ciones, se puede conseguir una carga viral inferior a 50 copias/mL, en más del 80% de los casos, a las 48 semanas⁹.

Las pautas de preferencia son consideradas aquellas que, en ensayos clínicos aleatorizados, han demostrado su superioridad, en comparación con otras terapias en cuanto a efectividad o, que presentan ventajas adicionales en relación con tolerancia, toxicidad o riesgo de interacciones. Actualmente, en este grupo se encuentran las combinaciones de 2 ITIAN + INI.

Las recomendaciones del tratamiento antirretroviral de inicio, en las diferentes guías terapéuticas se detallan en el **anexo I y II**.

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

Raltegravir fue el primer INI comercializado y es con el que mayor experiencia se tiene. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg), o una vez al día (2 comprimidos de 600 mg)²⁴. Una dosis diaria de RAL 1.200 mg (administrada como 2 comprimidos de 600 mg) ha demostrado una eficacia no inferior y tolerancia similar a la de la dosis de 400 mg, ambas administradas junto a FTC/TDF²⁴.

Por tanto, actualmente, la combinación RAL con FTC/TDF es considerada una de las preferentes, en el tratamiento antirretroviral inicial, pacientes infectados con VIH-1.

Sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar como preferente la utilización de RAL+ABC/3TC.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg/24horas, en presentación aislada o asociado a abacavir/lamivudina. Este fármaco se comparó con RAL, en el estudio SPRING -2, un ensayo a doble ciego, en el que se demostró, la no inferioridad de DTG. Sin embargo, en estudios observacionales, se han encontrado eventos neuro-

psiquiátricos en pacientes que recibían DTG, no observados previamente en ensayos clínicos^{25,26}.

En relación con el nuevo inhibidor de integrasa, ya mencionado, bictegravir, dos ensayos fase III, doble ciego, lo han comparado con FTC/TAF frente a DTG demostrando la no-inferioridad de BIC/FTC/TAF²⁷. En un metaanálisis²⁸, promovido por la Organización Mundial de la Salud, comparando las diversas pautas, tuvieron como resultado una jerarquía entre los INI, situando a DTG como el más eficaz, seguido de RAL, y después EVG/c.

Como pauta alternativa al empleo de inhibidores de integrasa, se pueden utilizar inhibidores de proteasa. La mayor parte de estos se prescriben junto con otro inhibidor de proteasa que actúa potenciando los efectos terapéuticos, mediante la inhibición de las enzimas hepáticas que participan en el metabolismo del fármaco. Como potenciadores, actualmente, se emplean: ritonavir y cobicistat. En contraste con el primero, cobicistat no tiene actividad anti-VIH propia. Sin embargo, es también, inhibidor de las proteínas de transporte intestinal, incrementando la absorción conjunta de varios fármacos contra el VIH, incluyendo atazanavir, darunavir, y tenofovir alafenamida²⁹.

1.2.2 CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En pacientes que toleran inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego ha demostrado que, el cambio a raltegravir mejora los niveles lipídicos (colesterol total, LDL y triglicéridos) y en algunos pacientes mejora los scores de ansiedad y de estrés, manteniendo la supresión virológica³⁰. Por tanto, resulta recomendable en pacientes con efectos adversos del sistema nervioso o con importante dislipemia causados por los inhibidores de transcriptasa o por los inhibidores de proteasa.

Un ensayo clínico abierto ha demostrado que en pacientes con replicación viral suprimida que están recibiendo 2 inhibidores de transcriptasa y un inhibidor de proteasa, el cambio a ABC/3TC/DTG es virológicamente no-inferior³¹. Sin embargo, demostró que pese a tener una mejoría en las escalas subjetivas de satisfacción con el tratamiento, no había un beneficio clínico objetivo.

Dos ensayos clínicos^{32,33} y un estudio de cohortes³⁴ han mostrado una tasa elevada de fracaso virológico asociado a mutaciones de resistencias, en el gen de la integrasa en pacientes que han cambiado su tratamiento a monoterapia con dolutegravir. Así, podemos afirmar que, el cambio a monoterapia con dolutegravir no es seguro virológicamente.

1.2.3 FRACASO VIROLÓGICO:

Es definido como la carga viral >50 copias/mL, confirmada en una segunda muestra consecutiva, transcurridas 24 semanas desde el inicio del tratamiento.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico son⁹:

- a. Dependientes del paciente: mala adherencia al tratamiento, dificultad de acceso a la atención sanitaria o de seguimiento de los controles médicos.
- b. Dependientes del fármaco: esquema de tratamiento inadecuado.
- c. Dependientes del sistema sanitario: errores de dosificación, interacciones farmacocinéticas.
- d. Dependientes del virus: preexistencia de mutaciones transmitidas o adquiridas.

Existen una serie de estrategias que mejoran los resultados del tratamiento⁹:

1. Facilitar la tolerancia y la adherencia
2. Pruebas de resistencias
3. Determinar el tropismo viral
4. Revisar el historial terapéutico
5. Monitorizar la concentración plasmática

Las indicaciones terapéuticas recomendadas en función de la carga viral son:

CVP de 50-200 copias/mL: no existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con carga viral detectable, pero inferior a 200 copias/mL. Si el estudio genotípico no muestra mutaciones, se recomienda administrar un tratamiento con alta barrera genética, frente al desarrollo de resistencias e insistir en un adecuado cumplimiento. En estos casos, particularmente en los pacientes pretratados, puede ser recomendable un seguimiento más estrecho^{35,36}.

CVP: 200-1000 copias/mL: la presencia de carga viral de 200-1000 copias/mL se asocia, a un mayor riesgo de fracaso terapéutico. Ante esta situación, es preciso un estudio genotípico y elaborar una pauta de rescate teniendo en cuenta las mutaciones, los problemas de adherencia, la toxicidad, y el riesgo de interacciones^{35,36}.

En relación con los inhibidores de la integrasa, Lepik et al. han presentado, recientemente datos comparativos en vida real de pacientes que han fallado a un primer régimen que incluye raltegravir (n=270), elvitegravir (n=323) y dolutegravir (n=392)³⁷. No hubo diferencias, estadísticamente significativas entre los tres fármacos.

Sin embargo, el estudio SAILING comprobó que dolutegravir 50 mg QD resultó ser superior a raltegravir, en pacientes naive (aquellos que no han recibido TAR anteriormente) a inhibidores de la integrasa, con carga viral >1.000 copias/mL y resistencia a más de dos familias de antirretrovirales³⁸. Por tanto, dolutegravir es el inhibidor de transcriptasa de elección en pacientes naive para esta familia, con fracaso virológico.

Por otro lado, en el caso de fracaso virológico, en pacientes sin opciones terapéuticas, si no es posible construir un tratamiento de rescate supresor, con al menos dos fármacos activos, debe intentarse no exponer al paciente a monoterapia funcional, con un solo fármaco activo, por el elevado riesgo de fracaso virológico y de resistencias³⁹⁻⁴¹. Se aconseja, además, esperar la aparición de otro nuevo fármaco que permita construir un esquema supresor. Por tanto, si la cifra de linfocitos CD4 y la condición clínica lo permite, la mejor opción es un tratamiento “puente” de mantenimiento. El objetivo es retrasar la progresión clínica, el deterioro inmunológico y limitar la acumulación de mutaciones.

En esta situación, se recomienda³⁹⁻⁴¹:

- a. Derivar al paciente a un centro especializado con experiencia y acceso a nuevos antirretrovirales mediante ensayos o programas de acceso expandido, que puedan estar disponibles.
- b. Mantener un TAR “puente” no supresor que sea cómodo, poco tóxico, que disminuya la replicación viral (fitness) y que no seleccione nuevas mutaciones que comprometan aún más la respuesta a futuros fármacos.
- c. No debe interrumpirse el TAR ya que el descenso de linfocitos CD4+ es mayor que si se continúa administrando un TAR no supresor.

1.2.4 ADHERENCIA:

La adherencia al tratamiento es la capacidad del paciente, para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo, a fin de conseguir una supresión mantenida de la replicación viral.

La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados a esto destacan: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, en-

fermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento^{42,43}. Por el contrario, el apoyo emocional, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria y la comprensión de la importancia del cumplimiento terapéutico son factores que predicen una adherencia correcta⁴⁴.

Antes de iniciar el tratamiento, conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Durante el seguimiento, es fundamental la evaluación periódica de la adherencia. Se recomienda utilizar más de un método, como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensación por farmacia.

Los patrones de cumplimentación subóptima son relevantes: las interrupciones de tratamiento tienen mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis.

Si se detecta este problema, debe intervenir de forma activa para corregirlo. En ocasiones, los pacientes presentan falta de adherencia selectiva, es decir, a alguno de los componentes del tratamiento. La simplificación de dosis de antirretrovirales puede prevenir este problema, mejorando la adherencia global⁴⁵. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva; además, se ha asociado también con menores tasas de hospitalización y de costes en cuidados médicos⁴⁶.

También han evidenciado su utilidad: el envío de mensajes recordatorios, la terapia cognitiva, las intervenciones educativas y de soporte⁴⁷.

1.2.5 TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS:

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

Se debe presentar al paciente cómo tomar, correctamente el tratamiento y la posibilidad de que ocurran determinados efectos adversos inmediatos. Por otro lado, se debe explicar qué actitud debe tomar el paciente, si ocurre un determinado efecto adverso y, en cualquier caso, debe facilitarse siempre, la posibilidad de comunicación directa con el médico. Los efectos secundarios inmediatos leves se pueden tratar, sintomáticamente valorando la evolución de la tolerabilidad del paciente^{48,49}.

El tratamiento de inicio con inhibidores de integrasa, en pacientes con inmunodepresión grave puede aumentar el riesgo de síndrome de reconstitución inmune, una reacción inflamatoria exagerada a un microorganismo causante de enfermedad, tras el inicio del TAR^{48,49}.

Dentro de este grupo de antirretrovirales, raltegravir, a menudo se asocia a una incidencia moderada de: cefalea, mareo e insomnio.

Dolutegravir y elvitegravir por su parte, comparten efectos adversos con raltegravir, pero además, también, destacan por su asociación con insomnio y astenia.

En la **tabla número 5**, se exponen las reacciones adversas más frecuentes asociadas a cada inhibidor de integrasa⁹.

Tabla número 5

	Efavirenz	Rilpivirina	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir
Cefalea	++	+++	++	+++	+++
Mareos	++	+++	++	+++	++
Insomnio	++	+++	++	++	+++
Alteraciones del sueño (no insomnio)	++	++	+	++	++
Astenia/fatiga	++	-	++	+++	+++
Depresión	++	++	++	+	++
Ideación suicida	+	-	+	+	+
Ansiedad	++	-	+	+	+
Alteración de concentración o atención	++	-	+	-	-
Temblor	+	-	+	-	-
Alteración de coordinación o equilibrio	++	-	-	-	-
Temblor	+	-	+	-	-
Alteración de coordinación	++	-	-	-	-

o equilibrio					
Hiperactividad	-	-	++	-	-
Alucinaciones	+	-	-	-	-
Convulsiones	+	-	-	-	-
Disgeusia	-	-	+	-	-

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

En general, el riesgo absoluto de efectos secundarios tardíos con los antirretrovirales, actualmente recomendados es muy pequeño. Sin embargo, en pacientes en alto riesgo o con enfermedades crónicas ya diagnosticadas, el efecto de los inhibidores de integrasa puede contribuir por sí mismo, a desencadenar o hacer progresar, respectivamente, tales enfermedades crónicas.

El manejo del impacto de determinados antirretrovirales, sobre efectos secundarios crónicos debe contemplar no sólo la retirada del fármaco en cuestión, sino también el tratamiento de la condición crónica de forma similar a la recomendada en la población general. De estas dos estrategias, parece más eficaz el tratamiento de la condición crónica, aunque pueden ser necesarias ambas^{50,51}.

Por otro lado, las interacciones medicamentosas son una complicación, a menudo, frecuente entre los pacientes diagnosticados de VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral. Esto se debe a que muy habitualmente, estos pacientes tienen otras enfermedades que pueden estar relacionadas o no con el virus de la inmunodeficiencia humana, pero que, en la mayoría de los casos, les llevan a requerir otros tratamientos de

manera crónica. Por tanto, a mayor número de comorbilidades mayor probabilidad de interacciones.

Por todo ello, debemos reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas que toma el paciente para evaluar posibles interacciones entre ellos. Además, es de gran importancia tener en cuenta las contraindicaciones y realizar ajustes de dosis, cuando sea necesario. Otra posibilidad, no habitual en la práctica clínica, es la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes, para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica⁹.

2. OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar en vida real, las características de uso de los nuevos inhibidores de integrasa comercializados: dolutegravir y elvitegravir.

3. MATERIAL y MÉTODOS

3.1 Población y tipo de estudio

Estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo, sobre una población de pacientes con diagnóstico de infección VIH, que recibieron una pauta de TAR que incluye dolutegravir o elvitegravir, por parte del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Julio del 2015 hasta el 30 de Noviembre de 2017.

La selección de la población con dichos tratamientos se realizó, a través del programa de farmacia farmatools.

Los datos analíticos fueron obtenidos de la Intranet del hospital clínico y de la Historia Clínica Electrónica.

- Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Serología VIH positiva.
- En tratamiento con dolutegravir o elvitegravir, en algún momento durante el periodo de tiempo del estudio.

3.2 Variables a estudio

3.2.1 Variables epidemiológicas

- Sexo
- Edad (calculada al inicio del estudio)

3.2.2 Variables relacionadas con la infección VIH

- Año del diagnóstico de infección VIH y tiempo de evolución de la infección VIH.
- Situación inmunoviroológica: en este apartado se incluyen tres variables: número de linfocitos CD4/mm³, cociente CD4/CD8, y la carga viral, expresada en copias/ml en relación con el estado virológico.

En todos los pacientes:

- De forma basal, al inicio del tratamiento con inhibidor de integrasa en todos los pacientes.

- Inmediatamente después del inicio del tratamiento, en todos los pacientes.

En los que abandonan tratamiento con INI:

- En el momento del abandono
- Al inicio de un nuevo TAR

▪ En relación con el TAR

- Proporción de pacientes tratados con dolutegravir, y con elvitegravir.
- Proporción de pacientes que continúan con el tratamiento y proporción de abandonos.
- Proporción de pacientes naive.
- TAR previo.
- Motivo de inicio de terapia con dolutegravir o elvitegravir: fracaso virológico, simplificación, toxicidad, interacciones, gestación otros.
- Tipo de toxicidad producido por el TAR anterior: lipodistrofia, renal, gastrointestinal, hepática, ósea, neurológica, astenia, metabolismo lipídico/ glucogénico, otros.
- Motivo de fin de terapia con dolutegravir/ elvitegravir, en caso de abandono: fracaso virológico, simplificación, toxicidad, interacciones, gestación, otros.
- Tipo de toxicidad por dolutegravir/elvitegravir, en caso de abandono: lipodistrofia, renal, gastrointestinal, hepática, ósea, neurológica, astenia, metabolismo lipídico/ glucogénico, otros.

3.3 Análisis estadístico:

El procesamiento y análisis estadístico de los datos recogidos se realizó mediante la Hoja de Cálculo de Microsoft Excel 2016. Dentro del análisis de los resultados globales, en las variables cuantitativas se calculó la media. Para las variables cualitativas, se calcularon las proporciones.

4. RESULTADOS

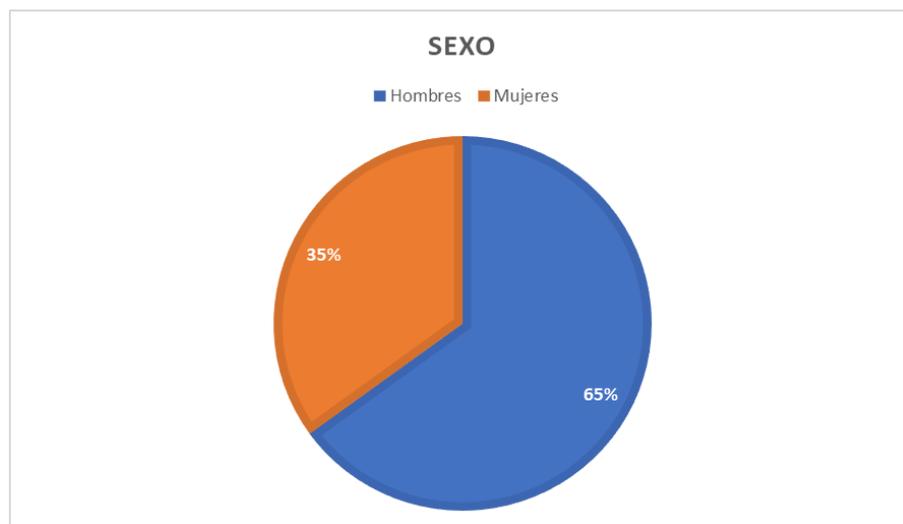
Se analizó una muestra de 284 pacientes.

4.1 Análisis descriptivo

4.1.1 Variables epidemiológicas

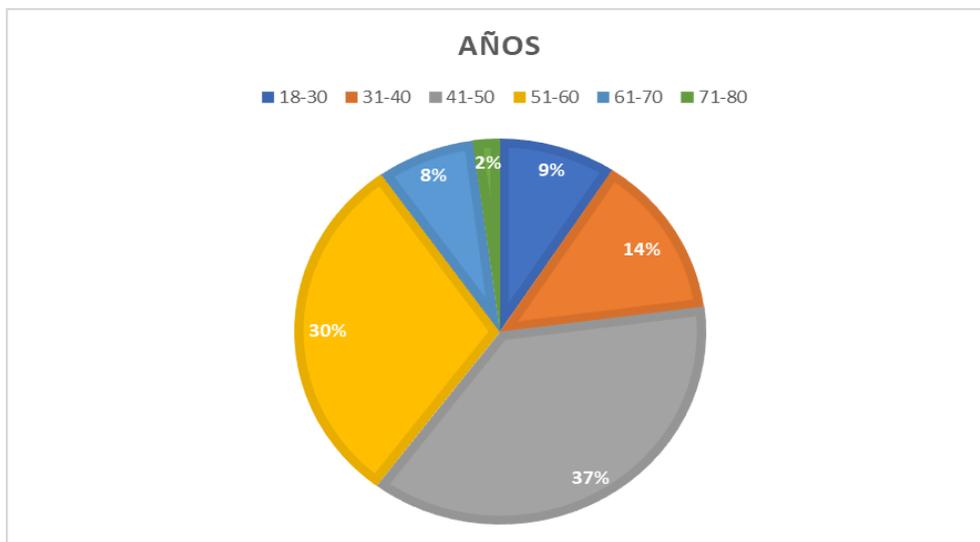
- 4.1.1.1 Sexo: la muestra constaba de un 65% de hombres y un 35% de mujeres.

Gráfico número 1



- 4.1.1.2 Edad: se analizó la muestra, según la edad al inicio del estudio.

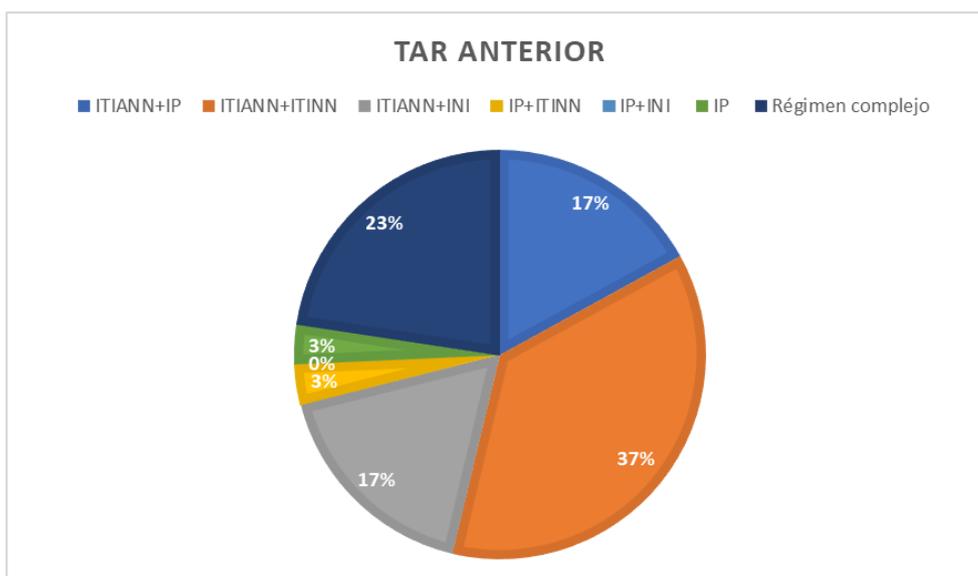
Gráfico número 2



4.1.2 Variables relacionadas con la infección VIH

- 4.1.2.1 Tiempo medio de infección por VIH: 9 años
- 4.1.2.2 TAR previo: se analizó el tratamiento antirretroviral previo al inicio de INI, según grupos farmacológicos.

Gráfico número 3



***Siendo los 2 ITIAN: ABC/3TC en el 50,23% (n=101) y TDF/FTC en el 49,77% (n=100)

- 4.1.2.3 Inhibidor de integrasa en el estudio: el 53% recibieron DTG y el 47%

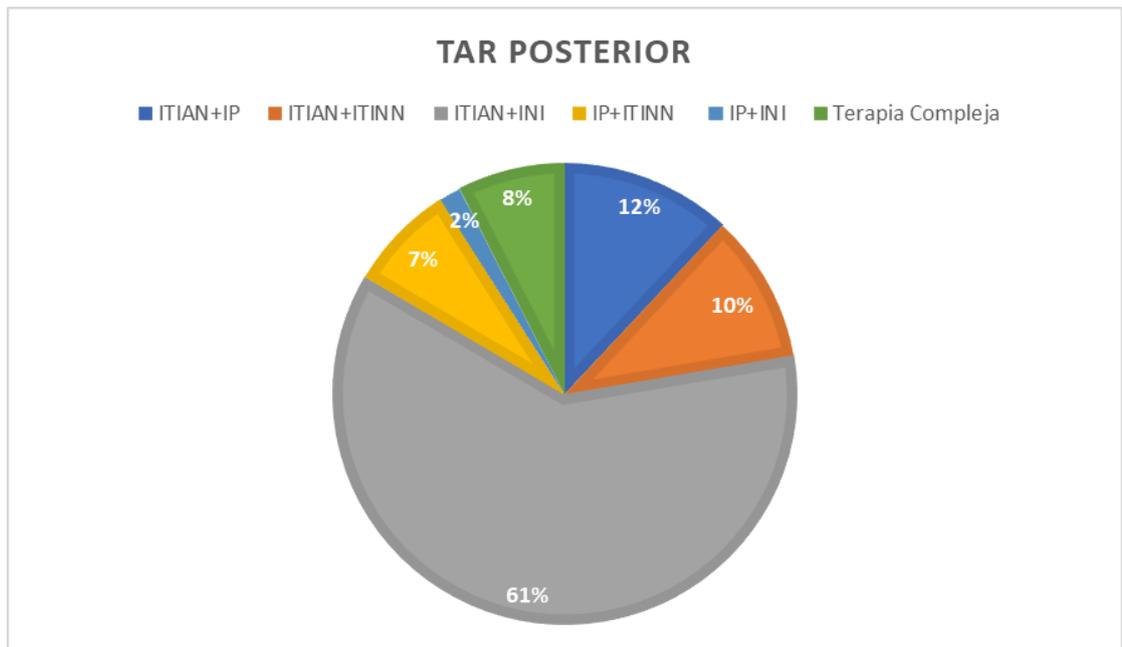
EVG

Gráfico número 4



- 4.1.2.4 TAR posterior: en los abandonos (n=67), se analizó qué grupos de fármacos antirretrovirales se utilizaban, tras interrumpir el tratamiento con DTG/EVG.

Gráfico número 5

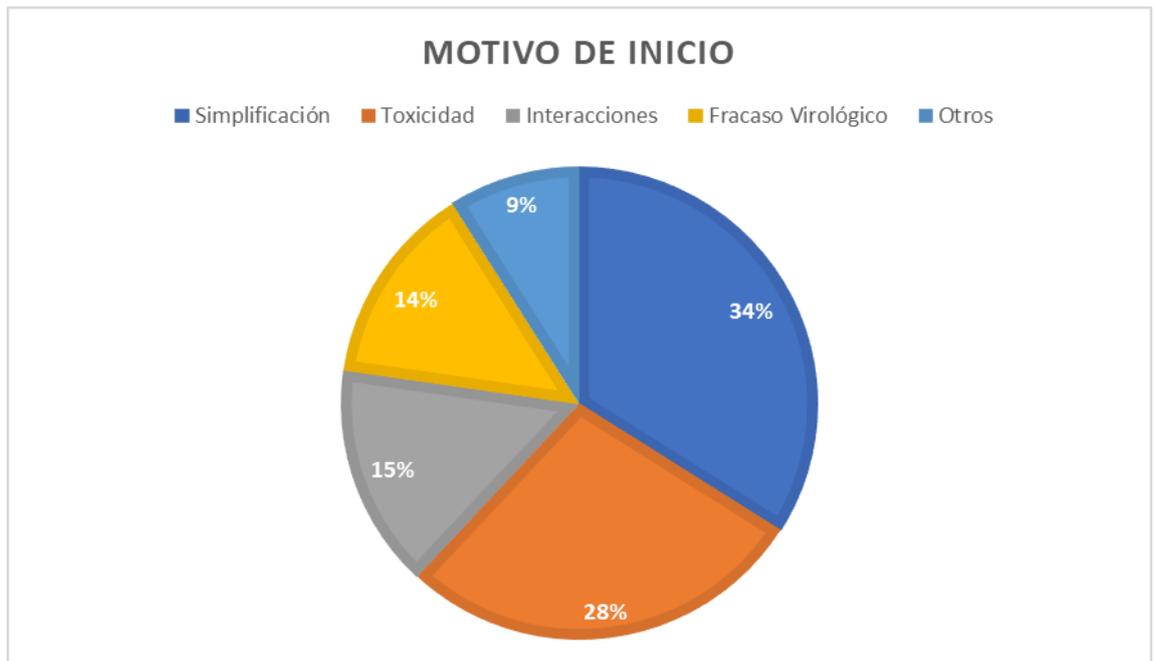


***Siendo los 2 ITIAN: ABC/3TC en el 34% (n=19), TDF/FTC en el 19,6%% (n=11) y TAF/FTC en el 46,4% (n=26).

En el grupo de pacientes tratados con dolutegravir:

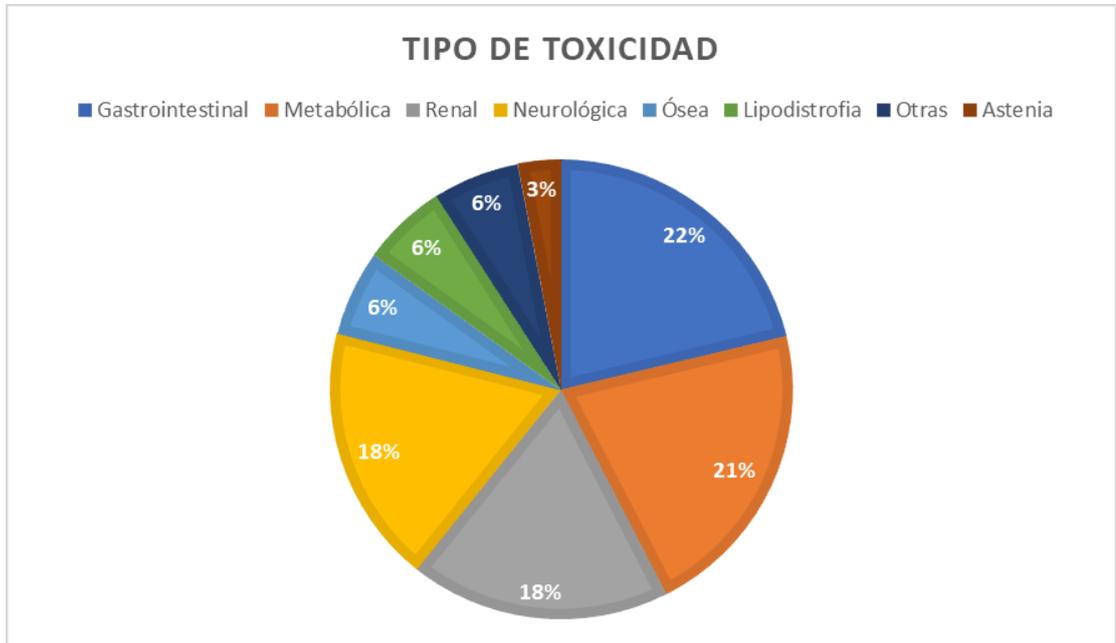
- 4.1.2.5 Proporción de naive: el **79,5%** eran pretratados, el **20,5%** naives.
- 4.1.2.6 Motivo de inicio de DTG: la razón por la que se inicia tratamiento con este INI

Gráfico número 6



- 4.1.2.7 Tipo de toxicidad: en los casos, en los que el inicio de DTG era por toxicidad del TAR anterior, se determinó el tipo efectos adversos.

Gráfico número 7



- 4.1.2.8 Proporción de pacientes que continúan con DTG: **68,2%**
- 4.1.2.9 Estado inmunológico: en los pacientes que continúan con DTG:

	Media de linfocitos CD 4	Media del cociente CD4/CD8	Carga viral antes del inicio
antes del inicio	550	0,76	65% indetectable 35% detectables
después del inicio	655	0,79	86,4% indetectable, 13,6% detectables

Dentro de los pacientes que abandonaron DTG, encontramos:

- 4.1.2.10 Proporción de pacientes que abandonaron DTG: 31,8%

De los 48 pacientes que interrumpieron el tratamiento con DTG, en 10 no se pierde DTG, sólo se cambia de coformulación (se pasó de Tivicay a Triumeq).

- 4.1.2.11 Tiempo medio en tratamiento con DTG: 9,35 meses.

- 4.1.2.12 Estado inmunológico: en los que abandonan DTG:

	Media de linfocitos CD 4	Media del co-ciente CD4/CD8	Carga viral antes del inicio
Antes del inicio	663	0,80	54,2% indetectable 45,8% detectable
Posterior al inicio	688	0,78	79,2% indetectable 20,8% detectable
Al suspender INI	687	0,78	81,3% indetectable 18,8% detectable
Al inicio del nuevo TAR	695	0,81	81,3% indetectable 18,8% detectable

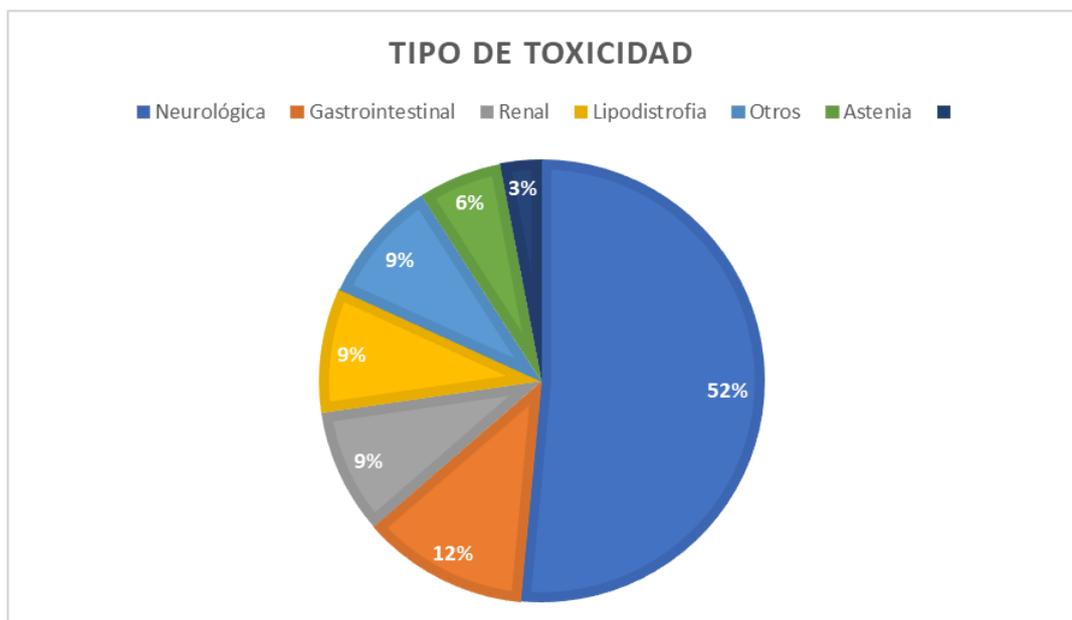
- 4.1.2.13 Motivo de abandono de DTG: en los que interrumpen el tratamiento con este INI.

Gráfico número 8



- 4.1.2.13 Tipo de toxicidad: en los que interrumpen DTG por este motivo.

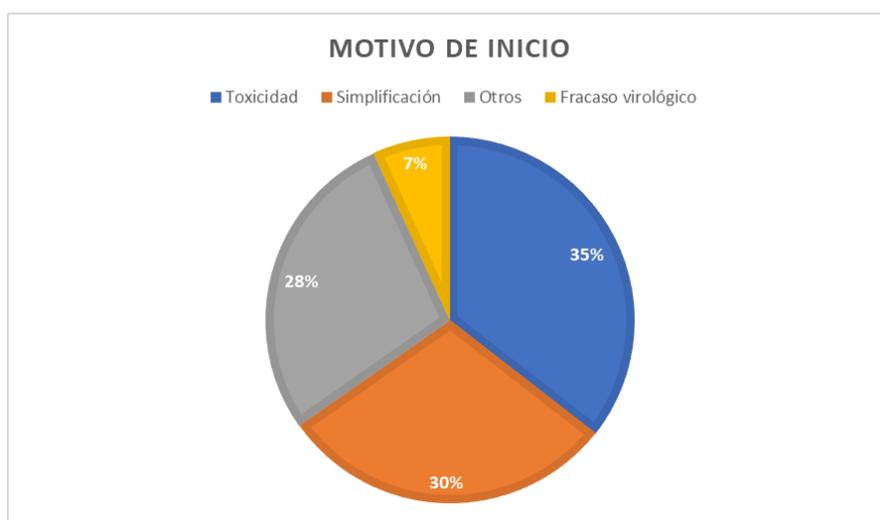
Gráfico número 9



En el grupo de pacientes tratados con elvitegravir:

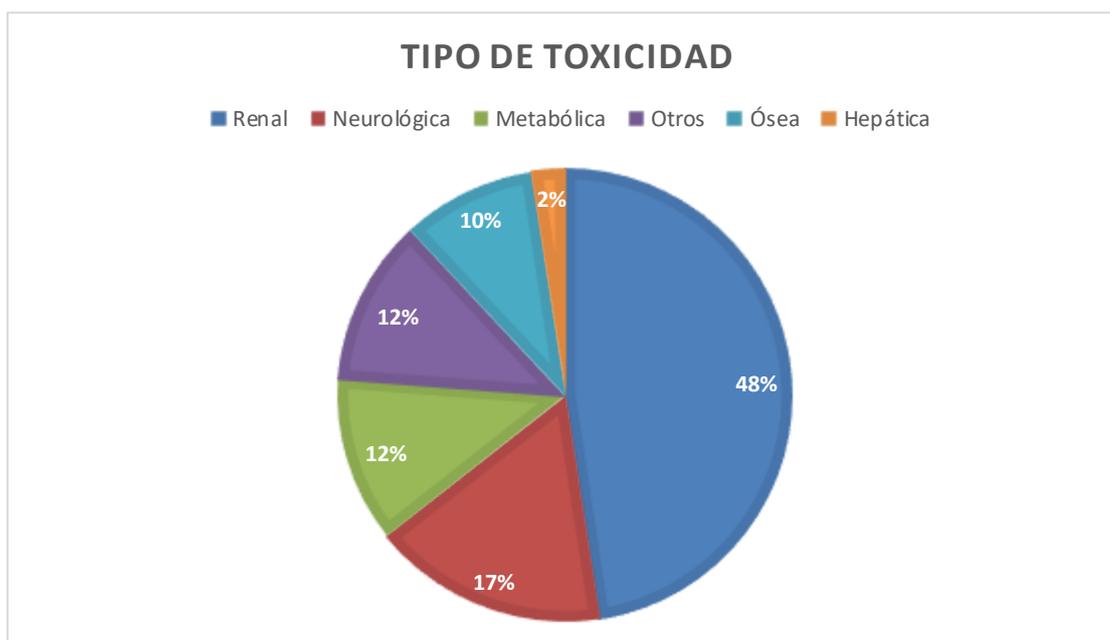
- 4.1.2.14 Proporción de pacientes naive: **88,7%** pretratados, **11,3 %** naives,
- 4.1.2.15 Motivo de inicio de EVG:

Gráfico número 10



- 4.1.2.16 Tipo de toxicidad: en los casos, en los que el inicio de EVG era por toxicidad del TAR anterior, se determinó el tipo efectos adversos.

Gráfico número 11



- 4.1.2.17 Proporción de pacientes que continúan con EVG: 85,7%
- 4.1.2.18 Estado inmunológico: en los pacientes que continúan con DTG:

	Media de linfocitos CD 4	Media del cociente CD4/CD8	Carga viral antes del inicio
antes del inicio	638	0,77	77% indetectable 23% detectables
después del inicio	682	0,86	93,6% indetectable 6,4% detectables

- 4.1.2.19 Proporción de pacientes que abandonaron EVG: 14,3 %.

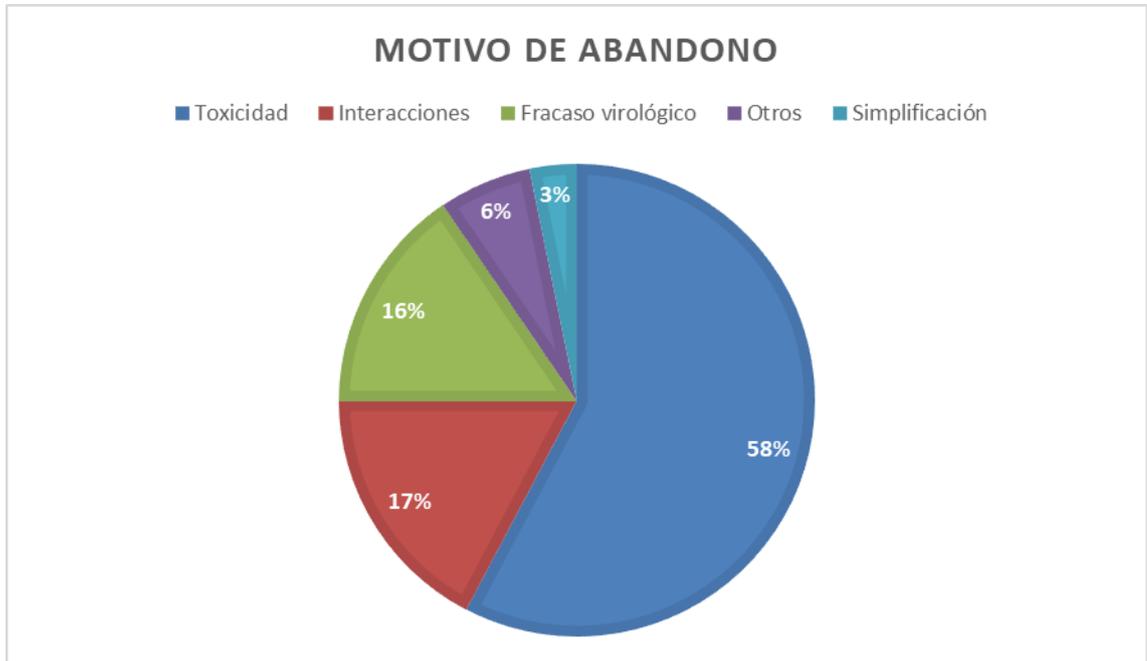
De los 19 pacientes que interrumpieron el tratamiento con EVG, en 7 no se pierde EVG, sólo se cambia de coformulación. (pasó de stribild a genvoya).

- 4.1.2.20 Tiempo medio en tratamiento con elvitegravir: 8,66 meses
- 4.1.2.21 Estado inmunológico: en los pacientes que abandonaron EVG.

	Media de linfocitos CD 4	Media del co-ciente CD4/CD8	Carga viral antes del inicio
Antes del inicio	593	0,66	78,9% indetectable 21,1% detectable
Posterior al inicio	536	0,61	73,7% indetectable 26,3% detectable
Al suspender INI	659	0,73	70,6% indetectable 29,4% detectable
Al inicio del nuevo TAR	645	0,75	88,2% indetectable 11,8% detectable

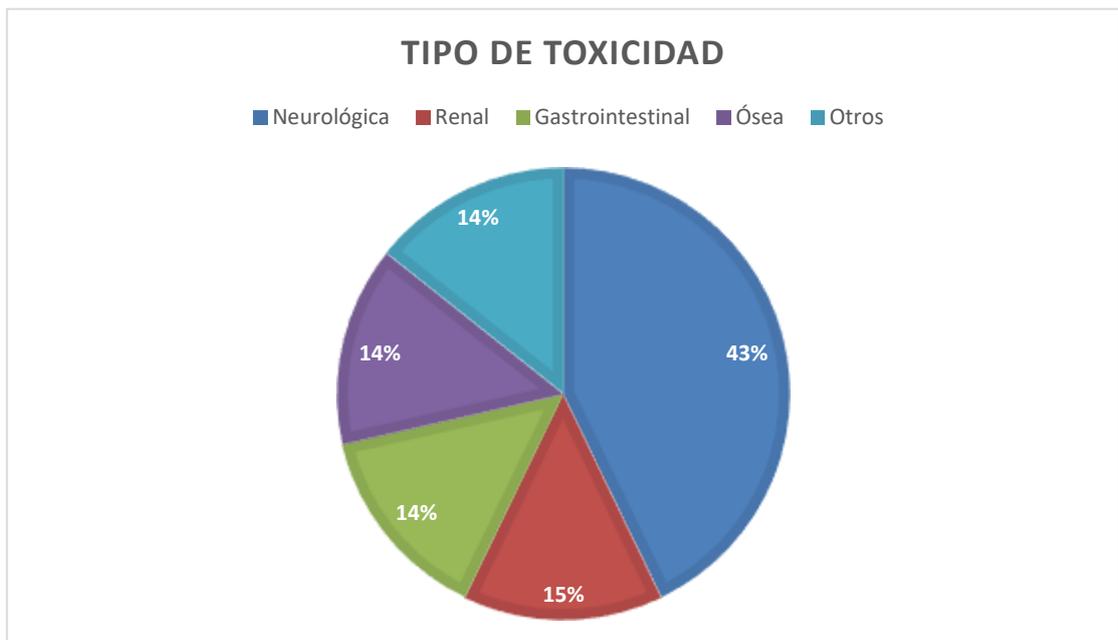
- 4.1.2.22 Motivo de abandono: en los pacientes que interrumpen EVG.

Gráfico número 12



- 4.1.2.23 Tipo de toxicidad: en los que interrumpen EVG, por este motivo.

Gráfico número 13



4.2 Análisis comparativo

Se realizó por medio de t Student para datos apareados.

En relación, al estado inmunológico del paciente antes y después del tratamiento con inhibidores de integrasa: en los pacientes que continúan con DTG, se encontraron diferencias significativas (**p=0,000001**) entre CD4 previo y posterior al inicio del tratamiento; no hubo diferencias significativas en cuanto al cociente CD4/CD8. En los pacientes que continúan con EVG, se encontraron diferencias significativas (**p = 0.0276**) entre CD4 previo y posterior al inicio del tratamiento. También hubo diferencias significativas, en cuanto al cociente CD4/CD8 (**p = 0.0001**).

Por otro lado, se comparó DTG y EVG según linfocitos CD4 y según cociente CD4/CD8, en los pacientes que continúan el tratamiento, encontrándose diferencias no significativas, en ambos casos.

En relación a los abandonos, se comparó el INI correspondiente (DTG o EVG) con el TAR anterior al inhibidor de integrasa, y con el TAR nuevo, seleccionado tras suspender DTG o EVG. Todas las comparaciones obtuvieron diferencias no significativas ($p>0,05$).

5. Discusión

Los inhibidores de integrasa pertenecen a una clase de fármacos que, actualmente, se encuentran como tratamiento de primera elección en las principales guías terapéuticas, por lo que, su uso ha aumentado de forma importante, en los últimos años, sobre todo, con la incorporación de dos nuevas moléculas: dolutegravir y elvitegravir. Progresivamente, los inhibidores de integrasa están tomando un papel fundamental en el tratamiento antirretroviral siendo la primera opción en pacientes naive.

Nuestros datos se corresponden con las características epidemiológicas en relación al sexo de la población española, encontrándose así, una prevalencia dos veces mayor en hombres (64,4%) que en mujeres (35,6%).

A falta de datos de prevalencia de infección VIH, según sexos, en la población española, los datos de incidencia anual, según la última actualización del año 2016⁵², refieren que los hombres suponen el 83,9% de estos y las mujeres el 16,1%. Observamos que nuestra muestra mantiene esta tendencia, pero con una diferencia menos marcada.

En nuestro estudio, la diferencia entre géneros en función de la edad, es especialmente importante en los grupos de edad media (40-50 años), y no tanto entre los más jóvenes (18-30 años). Esto puede estar condicionado por la influencia del género en el consumo de drogas y en los hábitos sexuales, condicionada por el factor generacional. Entre la población adulta, educada mayoritariamente, en el modelo tradicional de roles de género, el consumo de tóxicos y la falta de pareja estable, en los hombres es más marcada que en las mujeres. Por el contrario, en el caso de los más jóvenes, educados en un modelo de roles más igualitario, se observa una tendencia a la equiparación de los hábitos de consumo de drogas y comportamiento sexual.

Centrándonos en el tema principal de este estudio los inhibidores de integrasa más actuales, se observa que dada la presentación en comprimido único (combinado con análogos de nucleósido) de ambos principios activos, la simplificación es uno de los motivos principales de inicio de tratamiento con estos fármacos. Así, cada vez, se llevan a cabo más cambios proactivos, con el objetivo de disminuir el número de comprimidos, lo que, sin duda, facilita la adherencia al tratamiento y mejora la calidad de vida del paciente.

En relación al tratamiento antirretroviral con inhibidores de integrasa en la población a estudio, es destacable la marcada diferencia de abandonos, en pacientes tratados con DTG (31,8%) sobre los que han tomado EVG (14,3%). En línea con lo comunicado, en

otras series, así Cid-Silva P, et al⁵³, documentan una proporción mayor de interrupciones con dolutegravir; en relación con elvitegravir (11,65 vs 7,1%).

Estos abandonos se deben principalmente, en ambos grupos, a toxicidad y en elvitegravir además la interacciones, sobre todo en pacientes que requerían tratamiento concomitante de tuberculosis o hepatitis. A la luz de estos resultados, podemos afirmar que, en nuestra experiencia, DTG produce un mayor número de reacciones adversas que EVG. Sin embargo, creemos importante destacar que, dado que el tipo de toxicidad producido por ambos INI fue principalmente neurológica con síntomas como cefalea, insomnio, o mareos, clínica con importante componente subjetivo y de difícil medición, la interpretación es complicada; resultando difícil valorar si estos síntomas se deben al uso de estos fármacos o a otras circunstancias y, en el caso de pacientes recién diagnosticados, al posible impacto psicológico que supone el conocimiento de su diagnóstico. Esta limitación, podría minimizarse mediante el empleo de test validados. Nuestros resultados son diferentes a los mostrados en el estudio de Cid-Silva P, et al⁵³, en el que la toxicidad de EVG es principalmente gastrointestinal y, en menor medida, neurológica con una mayor proporción de abandonos en mujeres que en hombres, circunstancia encontrada también en nuestro estudio.

Los efectos secundarios de ambos fármacos, que llevan a un cambio de pauta antirretroviral en nuestra muestra, se producen a corto plazo, dentro del primer año de tratamiento. Esto está en relación con las características de los efectos adversos (neurológicos y gastrointestinales) percibidos por el paciente y expresados por éste en sus controles ambulatorios; diferenciándose de otras toxicidades, que no producen sintomatología y que solo se detectan por medio de exploraciones complementarias, como es el caso, de la toxicidad ósea o de la renal. Quizá, estas circunstancias han dado lugar a un número no despreciable de abandonos.

6.Conclusiones

1. Nuestra muestra, se compone de una población joven, en su mayoría varones, con un diagnóstico de infección VIH relativamente reciente.
2. Los inhibidores de integrasa de nueva generación, dolutegravir y elvitegravir, han sido utilizados tanto en pacientes naive como en pretratados.
3. La presentación en comprimido único hace que la simplificación sea uno de los principales motivos de uso de estos fármacos.
4. La toxicidad neurológica aparece como la causa fundamental que motiva el abandono del tratamiento antirretroviral con ambos inhibidores de integrasa
5. En cohortes en vida real, como la muestra, existe una ratio de abandono del tratamiento antirretroviral con INI superior a los ensayos clínicos, fundamentalmente de DTG, lo que prueba la importancia de la realización de estudios en vida real.

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. MJ Crusells, por su gran labor docente a la hora de guiar este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Red de Salud de Cuba [Internet]. Cuba: Red de Salud de Cuba [citado 6 feb 2018]. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/sida/tomo2_cap21.pdf
2. InfoSida [Internet].Madrid: InfoSida [citado 6 feb 2018]. Visión general de la infección por el VIH <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/45/vih-sida--conceptos-basicos>
3. Lamotte Castillo JA. Infeccion-enfermedad por vih/ sida. MEDISAN 2004; 8(4):49-63.
4. Global AIDS response progress reporting 2012. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2011.
5. Piot, P, Quinn TC. Response to the AIDS Pandemic - A Global Health Model. N Engl J Med 2013; (368):2210-18.
6. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; (58):1-34.
7. BHIVA [Internet]. Londres: BHIVA [citado 6 feb 2018]. Guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/160311-Monitoring-gl-draft-for-Consultation.pdf
8. Ferreira A, Young T, Mathews C, Zunza M, Low N. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD002843.
9. GESIDA [Internet]. Madrid: GESIDA[citado 6 feb 2018]. Guías clínicas.
10. Caniglia EC, Sabin C, Robins JM, et al. When to Monitor CD4 Cell Count and HIV RNA to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in Virologically Suppressed HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Prospective Observational Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;(72):214-21.
11. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. Curr Opin Virol 2013;(3):487-94.

12. Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;(64):74-8
13. Álvarez M, Camacho-Luque R, Pérez AB, et al. Evolución en la transmisión de resistencias a antirretrovirales de primera línea en pacientes VIH en CoRIS (2007-2017). Programa de Vigilancia en la Integrasa Viral. IX Congreso Nacional de GeSIDA, 2017, Abstract OR-05
14. Casadellà M, van Ham PM, Noguera-Julian M, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2015;(70):2885-8.
15. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;(373):1352-63.
16. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011;(154):509-15
17. CASCADE collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;(362):1267-74
18. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;(360):1815-26
19. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;(197):113-344.
20. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;(375):830-9.
21. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;(373):795-807.
22. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;(373):808-22.
23. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-

- 1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;(390):206372.
24. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2017;(4):486-94.
25. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;(18):56-63.
26. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;(72):1752-9.
27. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet HIV* 2016;(3):510-20.
28. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;(390):2073-82
29. GOV.UK [Internet]. Londres: GOV.UK UK [citado 6 feb 2018]. Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>.
30. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;(25):1481-7.
31. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017;(22):295-305.
32. Wijting I, Rokx C, Boucher C, de Vri D. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections(CROI 2017), Seattle, abstract 451LB, 2017.

33. Blanco JL, Rojas J, Negro E, Paredes R, de Lazzari E, et al. Planned 24-week analysis of two dolutegravir-based simplification strategies. 16th European AIDS (Milan, 2017) Abstract 1138.
34. Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 42.
35. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent lowlevel viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013;(57):1489-96.
36. Vandenhende MA, Ingle S, May M, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015;(29):373-83.
37. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitorbased regimens. *AIDS* 2017;(31):1425-34.
38. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet* 2013;(382):700-8.
39. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;(207):740-8.
40. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014;(210):354-62.
41. Hardy I, Brenner B, Quashie P, et al. Evolution of a novel pathway leading to dolutegravir resistance in a patient harbouring N155H and multiclass drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;(70):405-11.
42. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS medicine* 2016;(13):1002-183.

43. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS* 2012;(26):36-52.
44. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med* 2012;(156):817-33.
45. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;(25):1683-90.
46. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ open* 2013. Abstract 3.
47. Kanters S, Park JJ, Chan K, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet HIV* 2017;(4):31-40.
48. Wijting I, Rokx C, Wit F, et al. Integrase inhibitors are an independent risk factor for IRIS: an ATHENA cohort study. *CROI 2017*. Poster abstract 731.
49. Dutertre M, Cuzin L, Pugliese P, et al. Initiation of ART based on integrase inhibitors increases the risk of IRIS. *CROI 2017*. February 13-16, 2017. Seattle. Poster abstract 732.
50. Lee FJ, Monteiro P, Baker D, et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switching for hypercholesterolaemia: a randomized trial. *HIV Med* 2016;(17):605-14.
51. Hoy J, Richardson R, Ebeling PR, et al. Zoledronic acid is superior to TDF-switching for increasing bone mineral density in HIV-infected adults with osteopenia: a randomised trial. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract WEAB0106LB.

52. Vigilancia epidemiológica [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 6 feb 2018]. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2016 Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
53. Cid-Silva P, Llibre JM, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barrero V, Pernas-Souto B, et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *BCDT* 2017;121: 442-6.
54. DHHS [Internet]. USA: DHHS [citado 6 feb 2018]. Guidelines. Disponible en:
<file:///F:/adultandadolescentgl.pdf>

ANEXO I

Guía terapéutica según GESIDA⁹

Pauta recomendada:
2 ITIAN + INI:
ABC/3TC+DTG
TAF/FTC o TDF/FTC+DTG
TAF/FTC o TDF/FTC+EVG/c
TAF/FTC o TDF/FTC+RAL
2 ITIAN + ITINN:
TAF/FTC o TDF/FTC+RPV
2 ITIAN + IP/r
TAF/FTC o TDF/FTC+DRV/c o + DRV/r
Pautas alternativas
2 ITIAN + INI
ABC/3TC+RAL

ANEXO II

Recomendaciones americanas establecidas por Department of Health and Human Services (DHHS)⁵⁴.

Pauta recomendada
ABC/3TC+DTG en pacientes con HLA B*5701negativo
TDF/FTC+DTG
TDF/FTC+EVG/c
TDF/FTC+RAL
Pauta alternativa: se tendrán en cuenta características individuales del paciente.

ANEXO III

Los fármacos antirretrovirales actuales son:

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

- Abacavir
- Emtricitabina
- Lamivudina
- Zidovudina
- Didanosina
- Estavudina

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos

- Tenofovir

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

- Efavirenz
- Etravirina
- Nevirapina
- Rilpivirina

Inhibidores de la proteasa

- Atazanavir
- Darunavir
- Fosamprenavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Tripanavir
- Lopinavir

Inhibidores de la fusión

- Enfuvirtida

Antagonistas del correceptor CCR5

- Maraviroc

Inhibidores de la integrasa

- Dolutegravir
- Raltegravir
- Elvitegravir

Inhibidores posfijación

- Ibalizumab

Intensificadores farmacocinéticos

- Cobicistat