

# Impacto de las medidas de optimización del tratamiento antirretroviral

**Alumna:** Marina Castiella García

Farmacéutica interna residente en el Hospital Universitario Miguel Servet

**Directora:** Herminia Navarro Aznárez

Farmacéutica adjunta del Hospital Universitario Miguel Servet

Master Universitario en Salud Pública (Universidad de Zaragoza)

4 de diciembre de 2.014

ÍNDICE	Nº página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
2.1. VIH virus, antecedentes	2
2.1.1. Epidemiología	2
2.1.2. Antecedentes de la enfermedad	2
2.1.3. Transmisión	3
2.1.4. Fases de la infección	4
2.1.5. Estructura y ciclo biológico	5
2.1.6. Linfocitopenia CD4	6
2.2. Tratamiento	7
2.2.1. Antes de iniciar tratamiento	7
2.2.2. Parámetros de laboratorio	8
2.2.3. Tratamiento antirretroviral inicial	11
2.3. Efectos adversos	14
2.4. Simplificación	16
2.5. Justificación	22
2.6. Objetivo	23
3. Material y métodos	24
3.1. Tipo de estudio	24
3.2. Pacientes	24
3.3. Método	24

3.4. Fuentes de información	26
3.5. Análisis estadístico	26
3.6. Consideraciones éticas	27
4. Resultados	28
4.1. Análisis descriptivo	28
4.2. Análisis de seguridad	34
4.3. Análisis eficacia	35
4.4. Datos económicos	36
5. Discusión	39
6. Conclusiones	44
7. Bibliografía	45

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** El VIH es una enfermedad actualmente crónica, en nuestro medio. El tratamiento está compuesto por una combinación de fármacos cuyo importe económico es elevado. Por ello, se pretende determinar el impacto de las medidas de optimización del tratamiento antirretroviral, puestas en marchas en el Hospital Universitario Miguel Servet.

**Método:** Estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional y descriptivo que incluye pacientes del hospital Miguel Servet, con VIH y carga viral indetectable, a los que se les ha cambiado el tratamiento antirretroviral entre abril de 2.012 y diciembre de 2.013. Se han recogido variables demográficas (sexo y edad), de efectividad (carga viral y CD4), de seguridad (efectos adversos, parámetros bioquímicos), tratamientos previos y posteriores al cambio y sus respectivos precios, variables de adherencia.

**Resultados:** Se han incluido 283 pacientes cuya media de edad es de 46,9 años. El principal motivo que provoca el cambio de tratamiento es la toxicidad y presencia de efectos adversos (68,6% de los casos, de los cuales el más frecuente es la toxicidad renal: 29,4%). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia, entre cambiar o no a pautas de tratamiento más económicas. Se observa la tendencia a retirar el fármaco tenofovir y a pasar a monoterapia con el cambio de tratamiento.

**Conclusiones:** el principal objetivo que se pretende conseguir con el cambio es la seguridad del paciente y el mantenimiento de la eficacia del tratamiento. Las estrategias de simplificación no comprometen la eficacia del tratamiento antirretroviral.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. VIRUS VIH, ANTECEDENTES**

#### **2.1. 1. Epidemiología**

El virus de la inmunodeficiencia humana es el agente causal del sida, enfermedad reconocida desde hace aproximadamente 30 años, que ha alcanzado proporciones pandémicas. Su principal diana son los linfocitos CD4 y provoca una profunda inmunosupresión debida, tanto a la destrucción de los mismos, como a distintos mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario. En consecuencia, se favorece la infección de patógenos oportunistas, el desarrollo de tumores y la afectación neurológica, que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

En 2.012 había alrededor de 35,3 millones de personas infectadas (cifras en torno a 32,2-38,8 millones). África subsahariana es la región más afectada, albergando al 69% de la población mundial VIH positiva.

En el mismo año, en España, se notificaron 3.210 nuevos diagnósticos lo que supone una tasa de 8,5/100.000 habitantes. El 85% eran hombres y la mediana de edad 36 años. La causa de transmisión más frecuente fueron las relaciones sexuales entre hombres (51%) seguida de las relaciones heterosexuales (31%). El 35 % de los nuevos diagnósticos se realizó en personas de otros países. Así, en nuestro país, las tasas de nuevos diagnósticos son similares a las de otros países de Europa occidental, pero superiores a la media del conjunto de la Unión Europea. La principal vía de transmisión es sexual, destacando las relaciones entre hombres (1).

#### **2.1.2. Antecedentes de la enfermedad**

El VIH pertenece al género lentivirus, de la familia Retroviridae y se clasifica en dos tipos VIH-1 y VIH-2, que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. Sin embargo, es el VIH-1 el causante de la pandemia

mundial, mientras que el VIH-2 se considera menos patogénico y transmisible. A través de estudios evolutivos se ha concluido que el virus pasó a la especie humana a través de la caza y consumo de carne de chimpancés procedentes de África, alrededor del año 1.900. A partir de ese momento, la infección se diseminó por el continente principalmente, por contacto sexual y probablemente por prácticas sanitarias con material contaminado, hasta ser detectados los primeros casos de sida en EE.UU en los años ochenta. En España, la principal vía de transmisión inicial fueron las prácticas de riesgo asociadas al uso de drogas por vía parenteral.

### **2.1.3. Transmisión**

El virus se transmite por vía sexual, sanguínea o de madre a hijo (transmisión vertical), cuando los fluidos infectantes: sangre, semen y fluidos vaginales o leche materna entran en contacto con tejido mucoso o heridas en la piel. La sangre es el fluido con más alta concentración de virus, seguido del semen y los fluidos vaginales. Así, se puede producir el contagio por relaciones sexuales sin protección, por contacto sanguíneo directo (al compartir agujas o por transfusiones sanguíneas) y de la madre al bebé antes o durante el parto, y posteriormente, a través de la leche materna (2).

No obstante, la principal forma de contagio a nivel mundial es la relación sexual no protegida, mientras que en la población pediátrica (menores de 15 años), el 90% de las infecciones son atribuibles a la transmisión vertical. Sin embargo, los patrones han cambiado con el tiempo. Así, en zonas de Asia Central y Europa del Este, donde antes era mayoritario el contagio entre usuarios de drogas por vía parenteral, ha pasado a ser más importante la transmisión por vía sexual. Destaca la zona de África subsahariana considerada como zona hiperendémica. Esta región es la más afectada, con el 71% de las nuevas infecciones en el mundo. Respecto al modo de transmisión en Europa, a diferencia del patrón mundial, es mayoritario por contacto sexual entre varones, seguido por el contacto de tipo heterosexual.

## **2.1.4. Fases de la infección (3)**

### **Infección reciente:**

En la transmisión por vía sexual, la etapa estrictamente mucosa es muy breve y a las 48-72 horas es posible detectar diseminación viral en ganglios periféricos. La carga viral plasmática (CVP) se detecta a partir de la primera semana de infección y aumenta exponencialmente, lo que refleja la expansión geométrica en ausencia de respuesta inmune específica frente al virus. Tras el contacto con el VIH se inicia un periodo de ventana de 4 a 12 semanas que corresponde a la fase de primoinfección y durante la cual no es posible detectar anticuerpos frente al virus, pese a existir niveles muy altos del mismo en sangre. De este modo, el virus se propaga a gran velocidad a partir de unas pocas células infectadas y se produce la destrucción masiva de CD4, sobre todo en el sistema GALT, cuya no recuperación favorecerá la translocación bacteriana y la activación crónica y senescencia del sistema inmunitario en la fase posterior.

### **Infección crónica:**

A las 12 semanas de la infección se generan tanto anticuerpos específicos, como linfocitos CD8 con actividad citotóxica frente al VIH (respuesta mediada por el HLA). Estos mecanismos de inmunidad específica consiguen un control casi completo de la replicación viral favoreciendo la caída brusca de la viremia y alcanzando niveles estables que dependen de cada paciente. Esta viremia basal, la cual refleja el equilibrio entre replicación viral y control inmunitario, oscila entre niveles indetectables y valores por encima de cientos de miles de copias. Además, es un marcador pronóstico de la velocidad de evolución a sida. Sin embargo, esta respuesta específica es incapaz de eliminar por completo el virus del organismo, el cual está acantonado en distintos reservorios donde persiste la replicación. En consecuencia, se genera una presión inmunológica mantenida frente a la replicación viral que obliga al virus a producir variantes de escape, las cuales son neutralizadas por los nuevos clones celulares y anticuerpos que el sistema inmune se ve forzado a generar. Esta fase de adaptación continua, se puede mantener durante años y caracteriza la fase crónica de la infección. No obstante, conforme va pasando el tiempo, el sistema inmune va perdiendo su capacidad de control, ya que las variantes antigénicas destruyen linfocitos CD4 y la sobrecarga antigénica provoca el envejecimiento precoz del sistema inmunitario, debido a la activación continua del mismo.

### **Estadio avanzado de la enfermedad:**

Se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas debido, tanto a la disminución del número de linfocitos CD4 como al aumento de la carga viral. Como consecuencia del progresivo deterioro del sistema inmunitario, se incrementa la replicación viral. Esta replicación acelerada, permite la aparición de formas mutantes, lo que a su vez aumenta las posibilidades de evasión viral y la selección de variantes más citopáticas. Por lo tanto, se puede decir que los principales marcadores de la replicación salvaje del virus son la elevación de la carga viral y el rápido descenso de los linfocitos CD4. Todo ello lleva al paciente al punto crítico de deterioro inmunológico que permite la infección por gérmenes oportunistas y la instauración de sida. Cabe destacar que es en esta fase, en la que se ha descrito la emergencia de variantes con tropismo CXCR4 en el 50% de los pacientes, aproximadamente, lo cual es indicativo de mal pronóstico de supervivencia.

### **2.1.5. Estructura y ciclo biológico**

El VIH-1 tiene forma de esfera cuyo diámetro oscila entre 100-120 nm. Su envoltura está formada por una bicapa lipídica procedente de la célula huésped. En ella destaca Env, la glucoproteína de envoltura del VIH. Ésta, se encuentra anclada en la membrana y está compuesta por un heterotímero formado por tres moléculas denominadas glucoproteína 120 (gp 120) en la zona más externa, y una estructura transmembrana formada a su vez por tres moléculas denominadas glucoproteína 41 (gp41). La estructura y función de Env son clave para entender factores como la interacción con receptores celulares (tropismo) y la evasión del sistema inmune. La principal diana del virus son los linfocitos T CD4+, los cuales presentan en su superficie los receptores necesarios para la entrada del mismo: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5, en la fase inicial de la infección. Posteriormente, en fases avanzadas, en algunos sujetos el virus puede utilizar un receptor alternativo denominado CXCR4 (cambio de tropismo). Así, la molécula gp120 cambia de conformación al interaccionar con CD4, lo que permite que tenga lugar la segunda interacción con el receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4.

El linfocito T CD4+ infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso. Sin embargo, unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden albergar al virus latente en su interior durante largos períodos, constituyendo el denominado reservorio. De este modo, es el reservorio (linfocitos T CD4+ memoria en

estado de reposo) cuya vida media puede ser superior a 4 años, el principal obstáculo para conseguir la erradicación del virus del organismo.

El virus se caracteriza por la presencia del enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa, la cual, hace posible sintetizar ADN a partir de ARN, elemento que permite a los virus de esta familia convertir su genoma en ADN e integrarlo en el cromosoma de la célula infectada. Sin embargo, este proceso de retrotranscripción tiene una relativa alta tasa de error (1 de cada  $10^4$  nucleótidos), hecho que unido a la facilidad para la recombinación de fragmentos genómicos, le confiere una gran variabilidad. Así, en un mismo individuo es posible que existan genomas relacionados entre sí pero no idénticos, conocidos como cuasiespecies virales. Ello es debido al proceso de mutación, competición y selección de los genomas mejor adaptados a las condiciones que rodean al virus (determinadas por la presión selectiva ejercida por el sistema inmune o por la presencia de fármacos). Cabe destacar otras enzimas presentes en el virus, como son: la integrasa y la proteasa, las cuales son diana de algunos de los fármacos que conforman el arsenal terapéutico de la infección. Todo lo anteriormente explicado, unido a la capacidad del virus de entrar con rapidez en un periodo de latencia en los reservorios infectados, dificulta el diseño de estrategias para combatir el virus, tales como vacunas y terapias farmacológicas (2).

#### **2.1.6. Linfocitopenia CD4**

El marcador más importante de la infección por el VIH es la disminución de linfocitos CD4, la cual se debe a diversos mecanismos (3):

-Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4: debida a la redistribución de los linfocitos a zonas en las que el virus se acumula, como consecuencia de un correcto funcionamiento del sistema inmune, así como al bloqueo de la regeneración linfocitaria por mecanismos poco conocidos.

-Destrucción de CD4 por efecto citopático directo: se produce de modo preferente en linfocitos activados, los cuales son más susceptibles a la infección y replicación viral puesto que presentan altos niveles de receptor CCR5 en superficie, disponen de niveles elevados de nucleótidos y ATP que permiten la retrotranscripción completa y tienen activados los factores de transcripción necesarios para la replicación del virus. Por este motivo, la infección y destrucción de linfocitos CD4 activados es

muy superior a la de los no activados o en estado de reposo inmunológico. De esta manera, el virus depleciona preferentemente los linfocitos memoria que lo reconocen específicamente y agrava el escape viral a la respuesta inmunitaria.

-Mecanismos indirectos de destrucción de CD4: debido a los mecanismos inmunitarios y a la acción de proteínas tóxicas del virus.

-Hiperactivación y agotamiento del sistema inmunitario: debido a la sobrecarga antigénica que se produce a lo largo de la infección. Además de por la carga viral, por la translocación bacteriana debido al daño del GALT (tejido linfoide asociado a intestino) producido en la primoinfección y a la replicación de virus endógenos que puede contribuir a la activación crónica del sistema inmune.

## **2.2. TRATAMIENTO**

### **2.2.1. Antes de iniciar tratamiento**

La decisión de inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) debe basarse en los siguientes elementos:

- Presencia/ausencia de sintomatología relacionada
- Recuento de linfocitos CD4
- Carga viral en plasma
- Presencia de comorbilidades
- Riesgo de transmisión de la infección

Las recomendaciones al respecto de la guía GESIDA 2.014 (documento consenso sobre el tratamiento antirretroviral en adultos, elaborado por el Grupo de Estudio de Sida y el Plan Nacional sobre Sida) son las siguientes (5):

-Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades coexistentes. La fuerza de la recomendación varía según las circunstancias.

-El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciar lo deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4+ y CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades y posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

Para ello y con el fin de guiar el tratamiento, en todo paciente con VIH se debe realizar una historia clínica completa, una profunda evaluación farmacológica para prevenir o detectar posibles interacciones y un examen físico general. En las mujeres, además, es recomendable conocer aspectos relacionados con el deseo de tener hijos, anticoncepción y otros factores ginecológicos específicos. Dichos exámenes, se repetirán anualmente o cada vez que la situación del paciente lo requiera.

También es necesaria una evaluación de laboratorio que incluirá: hemograma, bioquímica general (creatinina, filtrado glomerular, enzimas hepáticas, glucosa, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos), serología de toxoplasma, citomegalovirus, lúes, VHA, VHB, VHC, carga viral plasmática del virus, linfocitos CD4, resistencias primarias y HLA-B\*5701. En caso de considerarse oportuno, también se realizará estudio de tropismo.

El recuento de linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros que se utilizan, además de para la evaluación clínica, para tomar decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del tratamiento (6).

## **2.2.2. Parámetros de laboratorio**

### Carga viral plasmática (CVP)

Se define como el número de copias de ARN del virus presente en plasma. Hay que determinarla antes de iniciar el tratamiento y desciende rápidamente tras el inicio del mismo. El objetivo es reducir la carga viral a cifras inferiores a 20-50 copias/mL, ya que se ha observado que de este modo no se seleccionan mutaciones de resistencia y la duración de la respuesta virológica es mayor. Cabe destacar que los pacientes con cargas virales muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir estos valores. Es frecuente, que en pacientes con CVP habitualmente indetectable, aparezcan picos de viremia que vuelven a la indetectabilidad espontáneamente,

denominados blips. Estos blips no se han asociado a un mayor riesgo de fracaso virológico, pero se plantea la posibilidad de que se asocien con la selección de resistencias (7).

Los criterios establecidos para determinar la respuesta y el fracaso virológico son los siguientes:

-Respuesta virológica: reducción de la CVP superior a  $1 \log_{10}$  después de cuatro semanas desde el inicio del TAR y CVP inferior a 50 copias/mL tras 16-24 semanas del mismo.

-Fracaso virológico: si se mantiene CVP detectable tras 24 semanas desde el inicio del TAR, o si después de alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser > 50 copias/mL en dos determinaciones consecutivas (realizadas con 2-4 semanas de diferencia). En un principio, es recomendable medir la CVP a las 4 semanas del inicio de tratamiento y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica, así como la adherencia. Posteriormente, en pacientes clínicamente estables con CVP indetectable de forma mantenida y cifras elevadas de linfocitos CD4, este intervalo de tiempo se puede alargar incluso, hasta los 12 meses. Además, hay que tener presente que los procesos infecciosos intercurrentes y las vacunaciones pueden provocar elevaciones transitorias.

En consecuencia, la guía GESIDA 2014 presenta las siguientes recomendaciones:

-Determinar la CVP antes del inicio del tratamiento

-La CVP es el parámetro principal para evaluar la eficacia o el fracaso virológico del tratamiento.

-Los objetivos de supresión virológica se deben conseguir en todos los grupos de pacientes (tanto si han tenido un fracaso previo, como si no).

-La técnica utilizada para la determinación de la CVP debe ser siempre la misma y tener al menos, un límite de cuantificación de al menos 50 copias/mL.

-Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función de un resultado, se debe confirmar con una segunda determinación.

### Linfocitos CD4

El principal indicador del estado inmunológico del paciente con VIH es la cifra de linfocitos CD4. Habitualmente, se utiliza el recuento absoluto, pero también se puede emplear el porcentaje. El valor de esta cifra sirve para estadificar la infección, para evaluar la vulnerabilidad a infecciones oportunistas y en consecuencia, para valorar la necesidad de profilaxis primaria de las mismas. También sirve para establecer la indicación del TAR y para evaluar la respuesta inmunológica del paciente. Una vez iniciado el tratamiento, los linfocitos CD4 aumentan de modo lento pero constante en aquellos pacientes en los que se encontraban disminuidos (8). De momento, no hay datos que definan la respuesta adecuada, pero se admite que debería darse un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4/ $\mu$ L en el primer año de tratamiento. Hay que señalar, que en determinados pacientes muy inmunodeprimidos, no se produce tal aumento a pesar de una correcta supresión virológica. En el caso de pacientes asintomáticos que no hayan iniciado el tratamiento, se debe determinar la cifra de linfocitos CD4 cada 3-6 meses. En caso de un valor que justifique una decisión terapéutica, deberá repetirse la prueba a las 4 semanas. Una vez iniciado el tratamiento, se determinarán a las cuatro semanas y posteriormente, cada 3-6 meses o ante cualquier situación clínica del paciente que lo requiera. Los controles podrán espaciarse (hasta 12 meses) en el caso de que el paciente se encuentre clínicamente estable, con CVP indetectable mantenida y cifras de linfocitos CD4 repetidamente mayores de 500 células/ $\mu$ L.

En resumen, el valor de linfocitos CD4 se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmunológica del mismo.

### Mutaciones de resistencia

Otro parámetro de gran utilidad antes de iniciar el tratamiento es la determinación de resistencias frente a fármacos (9). Estas mutaciones pueden limitar la eficacia del TAR y para cada fármaco existen unas mutaciones principales (su presencia determina resistencia) y unas mutaciones secundarias (contribuyen a la resistencia, pero en menor medida). Las variantes mutadas de VIH-1 tienen una menor eficiencia biológica y con frecuencia, menor capacidad de replicación. Así, está indicado efectuar un estudio de resistencias antes del TAR de inicio y en pacientes tratados que presenten fracaso virológico con el fin de adecuar el nuevo tratamiento

farmacológico al perfil de mutaciones que presente el paciente (10). Cabe destacar que pacientes sin tratamiento previo pueden haber sido infectados por mutantes resistentes (resistencia primaria). No obstante, parece que la prevalencia de resistencias primarias se ha estabilizado en países occidentales y la última actualización en la cohorte de la Red SIDA (CoRIS) para el periodo 2011-2013 ha estimado una prevalencia global de resistencias a inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa de primera línea del 6,9%.

### Alelo HLA-B\*5701

Se ha visto que los portadores del alelo HLA-B\*5701 tienen un riesgo superior de sufrir reacción de hipersensibilidad a abacavir, la cual es un síndrome multiorgánico que puede tener consecuencias fatales. Un ensayo clínico multicéntrico, en población caucásica, ha demostrado que las reacciones de hipersensibilidad en portadores del alelo HLA-B\*5701 disminuyen significativamente cuando no se prescribe abacavir en estos pacientes (11). Sin embargo, una prueba negativa no descarta completamente la posibilidad de reacción, la cual suele aparecer durante las primeras seis semanas de tratamiento. En consecuencia, se debe realizar la prueba en todos los pacientes antes de iniciar TAR y en caso de ser positiva, se debe evitar abacavir.

### **2.2.3. Tratamiento antirretroviral inicial**

Existen diversos grupos de fármacos antirretrovirales, pero en la actualidad el tratamiento de inicio de elección es una combinación de tres fármacos que incluya 2 ITIAN asociados a 1 ITINN, 1 IP/r o 1 InInt.

#### Grupos de fármacos antirretrovirales

##### **-Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)**

En España están comercializados 6 ITIAN: zidovudina (ZDV), didanosina (ddi), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacvir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, que a efectos prácticos se encuentra incluido en este grupo y es el tenofovir (TDF). Las combinaciones de elección son ABC/3TC y

TDF/FTC, que deberán administrarse, siempre que sea posible en preparados coformulados.

Cabe señalar que la combinación TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, mientras que la combinación ABC/3TC, debe emplearse con precaución en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL, cuando se combina con un ITINN (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido) o un IP/r (inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir) distinto de LPV/r.

#### **-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

En España, se encuentran 4 comercializados en este momento: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV). Hay que tener presente que son inductores enzimáticos por lo que pueden interaccionar con otros fármacos. Efv se administra QD (una vez al día) y su principal limitación es la aparición de efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, (lo que puede llevar a buscar otras alternativas) aunque también puede causar exantema y es teratógeno. RPV se administra QD y está contraindicado el uso concomitante de IBP (inhibidores de la bomba de protones). Por otro lado, NVP se puede administrar tanto QD como BID (2 veces al día) y está contraindicado en mujeres con más de 250 CD4/ $\mu$ L y en varones con más de 400 CD4/ $\mu$ L, por aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Por último, ETR no está aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) para el TAR (tratamiento antirretroviral) de inicio.

Según lo anteriormente expuesto, la guía GESIDA hace las siguientes recomendaciones: la combinación de EFV/TDF/FTC se considera una opción preferente de tratamiento. La combinación EFV+ ABC/3TC debe evitarse en pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL. Además, se puede afirmar que RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL, mientras que en pacientes con CVP inferior, la combinación TDF/FTC/RPV, se considera una opción preferente.

#### **-Inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r)**

En el tratamiento de inicio sólo se pueden emplear IP cuando van potenciados con dosis bajas de ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI). En la actualidad, los IP potenciados disponibles son 6: atazanavir (ATV), darunavir (DRV), lopinavir (LPV),

fosamprenavir (FPV), saquinavir (SQV) y telaprevir (TPV). Este grupo de fármacos con frecuencia, son causantes de interacciones ya que son inductores e inhibidores enzimáticos. Por un lado, se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de mutaciones de resistencia. Por otro lado, presentan mal perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemias, lo cual puede dificultar la adherencia del paciente (en menor medida en DRV y ATV) (12).

Así, los regímenes preferentes basados en IP son: ATV/r QD+ TDF/FTC, DRV/r QD+ TDF/FTC. La combinación de ATV/r + ABC/3TC, pese a considerarla preferente, hay que tener precaución en casos de CVP superiores a 100.000 copias/mL. Se consideran alternativas LPV/r BID o QD+ TDF/FTC o ABC/3TC. ATV y DRV pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI. En los casos en los que no se puedan utilizar ni TDF ni ABC, LPV/r + 3TC y LPV/r + RAL, pueden ser una alternativa a la triple terapia convencional.

#### -Inhibidores de la integrasa (**InInt**)

En este momento existen 3 fármacos de este grupo aprobados por la EMA en el TAR de inicio: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) y dolutegravir (DTG). RAL se emplea BID y combinado con TDF/FTC o ABC/3TC puede emplearse como tratamiento de inicio. EVG requiere potenciación farmacológica, por lo que existe un preparado comercial coformulado con COBI + TDF/FTC. DTG, por su parte, se emplea QD y no precisa potenciación.

#### -Antagonista del receptor CCR5

Se encuentra disponible el maraviroc, para cuyo uso hay que realizar un estudio de tropismo del virus, para conocer si el paciente se podría beneficiar de esta elección.

En la tabla que aparece a continuación, quedan recogidas las principales pautas de inicio de tratamiento:

3 <sup>er</sup> Fármaco	Pauta <sup>‡</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados
<b>Preferentes</b>		
ITINN	TDF/FTC/EFV <sup>1,2,3</sup>	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ECHO, THRIVE, STAR
	TDF/FTC/RPV <sup>2,3,4,5</sup>	
IP/r	TDF/FTC+ATV/r <sup>3,4</sup>	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103, ACTG 5202
	ABC/3TC+ATV/r <sup>4,6,7</sup>	ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	TDF/FTC+DRV/r <sup>3</sup>	
	ABC/3TC+DTG <sup>6,*</sup>	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG <sup>3,*</sup>	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI <sup>8</sup>	GS-US-236-Q102, GS-US-236-0103
Alternativas <sup>#</sup>	TDF/FTC+RAL <sup>3</sup>	STARMRK, QDMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL <sup>6</sup>	SPRING-2
ITINN	ABC/3TC+EFV <sup>1,2,6,7</sup>	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC+NVP <sup>2,3,9</sup>	ARTEN, VERXVE
IP/r	ABC/3TC+DRV/r <sup>5</sup>	FLAMINGO
	TDF/FTC+LPV/r <sup>3,10</sup>	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC+LPV/r <sup>6,10</sup>	KLEAN, HEAT

**Tabla 1.** Combinaciones de TAR de inicio recomendadas y los estudios en los que se han probado (GESIDA)

### 2.3. Efectos adversos (EA)

En la siguiente tabla se muestran los principales efectos adversos asociados a los fármacos empleados.

Fármacos	Efectos adversos
Tenofovir <sup>153-156</sup> (Factores de riesgo: afectación renal u ósea previas, presencia de factores de riesgo convencionales, duración de la exposición a TDF y concomitancia de tratamiento con IP/r) <sup>153-156</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descenso del filtrado glomerular. Puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal.</li> <li>• Disminución de la densidad mineral ósea. Puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas.</li> <li>• Puede producir hipofosfatemia por tubulopatía proximal renal y agravar un eventual déficit de vitamina D.</li> </ul>
Abacavir <sup>157-159</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha asociado a riesgo de infarto de miocardio en pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque este efecto clínico es controvertido.</li> </ul>
Inhibidores de la proteasa <sup>66,160-164</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular por su efecto lipídico y quizás por otros efectos que no se conocen bien.</li> <li>• LPV/r ha sido asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, ATV no ha sido asociado a infarto de miocardio, y sobre DRV/r no se dispone de información al respecto.</li> <li>• ATV puede producir hiperbilirrubinemia y excepcionalmente ictericia y colelitiasis.</li> <li>• LPV/r y ATV/r (no hay datos de DRV/r) se han asociado a un mayor riesgo de disminución del filtrado glomerular estimado, aunque este efecto clínico es controvertido y podría deberse a la interacción con TDF cuando se administran concomitantemente.</li> <li>• ATV/r y DRV/r se han asociado a litiasis renal.</li> </ul>
Efavirenz <sup>165-169</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos neuropsicológicos mantenidos, (aunque sean de bajo grado pueden resultar difíciles de tolerar a largo plazo)</li> <li>• Se ha asociado a un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo, aunque este efecto clínico es controvertido. En cultivos neuronales induce neurotoxicidad.</li> <li>• Disminuye el nivel plasmático de 25-OH vitamina D, pero el significado clínico de esta alteración es desconocido.</li> <li>• Se ha asociado a ginecomastia, aunque este efecto clínico es controvertido.</li> <li>• Puede ser teratogénico y está contraindicado en mujeres que deseen quedarse embarazadas.</li> </ul>
Raltegravir <sup>170</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede producir elevación de enzimas musculares que es generalmente asintomática y en personas con alteración muscular previa.</li> </ul>

**Tabla 2.** Efectos secundarios tardíos más característicos de los fármacos más usados en la actualidad

El cumplimiento del tratamiento es de vital importancia para lograr el objetivo del mismo, es decir, lograr la reconstitución del sistema inmune, una carga viral indetectable y en definitiva, intentar cronificar la enfermedad. No obstante, hay diversos factores que suponen una amenaza, entre los que destacan la adherencia, los citados efectos adversos que pueden llevar al paciente a no tomar la medicación y las interacciones farmacológicas. El clínico debe tener presente que para que el tratamiento sea óptimo, no es suficiente con alcanzar CVP indetectable. Debido a la diversidad de las opciones terapéuticas, en la mayor parte de los casos se pueden modificar los regímenes para adaptarlos a las necesidades y características del paciente, evitando efectos adversos que erróneamente se consideran inevitables. Sin embargo, un punto clave en el proceso es la detección de los problemas con el

tratamiento, para lo cual, es imprescindible una colaboración multidisciplinar que tenga presente la importancia de la labor que tiene en sus manos (14).

## 2.4. Simplificación

En la situación en la que nos encontramos actualmente, cobran especial importancia las medidas dirigidas a reducir los gastos asociados a los tratamientos, a la vez que se mantiene la eficacia de los mismos. Por ello se han elaborado una serie de estrategias englobadas dentro de la denominada simplificación.

Se considera simplificación al conjunto de cambios en el tratamiento antirretroviral de pacientes con carga viral indetectable de forma mantenida, es decir, durante al menos 6 meses. Se dice que la carga viral es indetectable cuando es menor de 50 copias/mL. Como norma general, cuanto más prolongado es el periodo de supresión virológica, menos probabilidades de fracaso virológico asociado.

Los objetivos del cambio de un tratamiento que ya es eficaz son de índole diversa: toxicidad, presencia de comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o dosis diarias necesarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del TAR. Sin embargo, todos ellos tienen como objetivo común y prioritario mantener la CVP indetectable. El cambio puede ser proactivo (se hace de modo preventivo) o reactivo (cuando el régimen actual ha dejado de ser el más adecuado para el paciente). Es frecuente que, el cambio precoz del TAR inicial (debido a la intensidad de los efectos adversos) se haga antes de haber alcanzado la supresión virológica.

Independientemente de la naturaleza del cambio, el mantenimiento de la supresión virológica es habitual en pacientes sin fracasos virológicos previos. En aquellos sujetos en los que sí existe historia previa de fracaso virológico, se debe diseñar una nueva pauta que no reduzca la barrera genética, ya que puede que exista alguna mutación de resistencia. Por lo tanto, se recomienda que el cambio desde una pauta que incluya 2 ITIAN + IP/r a una que incluya 2ITIAN + ITINN, RAL o ATV no potenciado, únicamente se haga si se puede garantizar la actividad antiviral de los 3 fármacos.

Respecto a la evidencia disponible sobre el cambio de un régimen TAR eficaz, se pueden hacer recomendaciones en las siguientes situaciones (5):

-Cambio proactivo de ITIAN timidínicos (ZDV, d4T) por ABC o TDF. Los beneficios del cambio superan el riesgo de aparición o empeoramiento de lipoatrofia en caso de que se continúe con los derivados timidínicos.

-Cambio reactivo de EFV en pacientes con efectos adversos del SNC.

-Cambio reactivo de IP/r si existe diarrea que afecta a la calidad de vida del paciente.

-Cambio reactivo de TDF en pacientes con disminución del filtrado glomerular o disfunción tubular. No se dispone de un valor límite, pero se recomienda tener en cuenta la función renal previa al tratamiento, además de la edad y otros factores que también puedan verse implicados.

-Cambio reactivo de TDF en pacientes con osteoporosis u osteomalacia. Hay que descartar otras posibles causas de disminución de la densidad mineral ósea, antes de atribuirla al citado fármaco.

### Cambio entre antirretrovirales de la misma clase

#### ITIAN

-Cambio de d4T o ZDV a TDF o ABC para prevenir o revertir la lipoatrofia asociada a ITIAN timidínicos.

-Cambio de ABC/d4T a TDF/FTC. La asociación de ABC con un incremento de eventos cardiovasculares es controvertida por lo que no está clara la evidencia.

-Cambio de TDF a ABC, es una opción en pacientes con osteopenia, siempre y cuando el HLA-B\*5701 sea negativo.

#### ITINN

-Cambio de EFV/TDF/FTC a RPV/TDF/FTC. Es una de las opciones que puede mejorar los síntomas en pacientes con efectos adversos del SNC asociados a EFV. No hay datos sobre el cambio en pacientes sin síntomas, ni a otros fármacos sin este tipo de toxicidad.

-Cambio de EFV a ETR: Esta opción también puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados a EFV. No hay datos sobre el cambio en pacientes sin síntomas, ni a otros fármacos sin este tipo de toxicidad.

-Cambio de EFV a NVP. Esta opción también puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados a EFV. No hay datos sobre el cambio en pacientes sin síntomas, ni a otros fármacos sin este tipo de toxicidad. También es una opción en pacientes con elevación del colesterol-LDL causada por EFV. En pacientes con CVP suprimida no se aplica la limitación de uso en función de la cifra de linfocitos CD4. Además, hay que tener en cuenta que EFV es un inductor enzimático de larga vida media, por lo que en este caso, se puede iniciar NVP a dosis completas desde el principio.

-Cambio de EFV o NVP + 2 ITIAN a EFV/TDF/FTC. Es una opción en pacientes en los que interesa reducir el número de comprimidos al día.

#### IP

-Cambio de ATV/r + ABC/3TC a ATV no potenciado + ABC/3TC. Es una opción cuando se deseé evitar RTV debido a la potenciación de la toxicidad de ATV (hiperbilirrubinemia) o a toxicidad (dislipemia, diarrea) o riesgo de interacciones.

-Cambio de ATV/r + TDF/FTC a ATV + ABC/3TC. Representa una opción para aquellos en los que convenga evitar el uso de TDF y de RTV.

#### Cambio a antirretrovirales de distinta clase

-Cambio de TDF a RAL. En pacientes que además reciben un IP/r, es una opción si presentan disminución de la densidad mineral ósea.

-Cambio de EFV a RAL. Es una opción en pacientes con efectos adversos neurológicos o con dislipidemia asociados a EFV.

-Cambio de ENF a RAL. Se evita la administración parenteral de ENF.

-Cambio de IP a ITINN

.De ITIAN + IP a TDF/FTC/EFV: permite reducir el número de comprimidos, pero es posible experimentar efectos adversos por EFV.

.De IP a NVP: para evitar efectos adversos del IP/r.

.De IP/r a RPV/TDF/FTC: es una opción en pacientes con alteraciones gastrointestinales o dislipidemia que además reduce el número de comprimidos.

-De ITIAN + IP/r a ITIAN + RAL: para pacientes con dislipidemia.

Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

La monoterapia con DRV/r una vez al día o LPV/r dos veces al día es una opción para prevenir los efectos adversos provocados por los ITIAN si el paciente cumple los siguientes criterios:

-Ausencia de hepatitis crónica B

-CVP menor de 50 copias/mL durante al menos 6 meses

-Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP

-Buena adherencia al tratamiento

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Grado de recomendación/ evidencia sobre la eficacia del cambio)
2 ITIAN + IP/r	Disminución número comprimidos, dislipidemia, síntomas gastrointestinales	TDF/FTC/RPV	A-I
Enfuvirtida	Evitar administración parenteral	RAL	A-I
EFV	Sintomatología SNC	RAL	A-II
TDF/FTC + IP/r	Osteopenia/Osteoporosis	RAL + IP/r ± FTC	A-II
IP/r	Dislipidemia	RAL	B-I
EFV	Dislipidemia	RAL	B-I
2 ITIAN + IP/r	Disminución del número de comprimidos diarios	TDF/FTC/EFV	B-I
IP/r	Dislipidemia	NVP	B-III

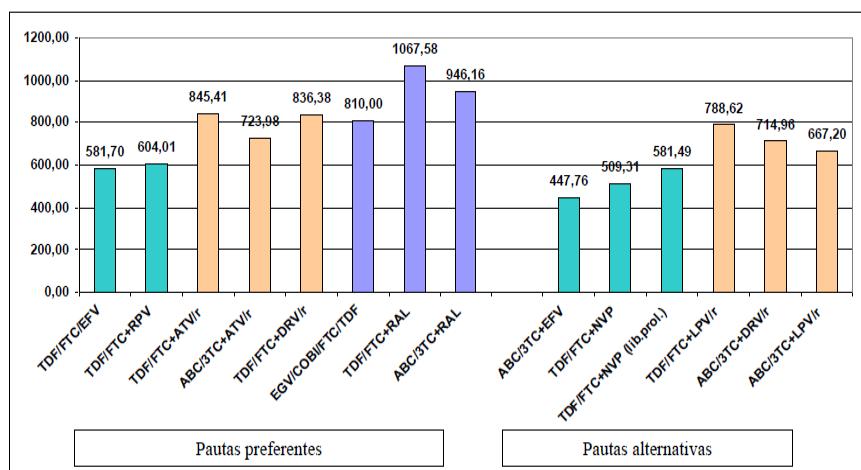
Sólo se han incluido cambios para los que al menos existe un ensayo clínico pertinente y con análisis sobre el efecto adverso particular. La recomendación es fuerte si existe al menos un ensayo clínico de calidad que avale una mejoría del balance riesgo/beneficio después del cambio.

**Tabla 3.** Recomendaciones sobre cambios de tratamiento según motivo, ordenados por evidencia

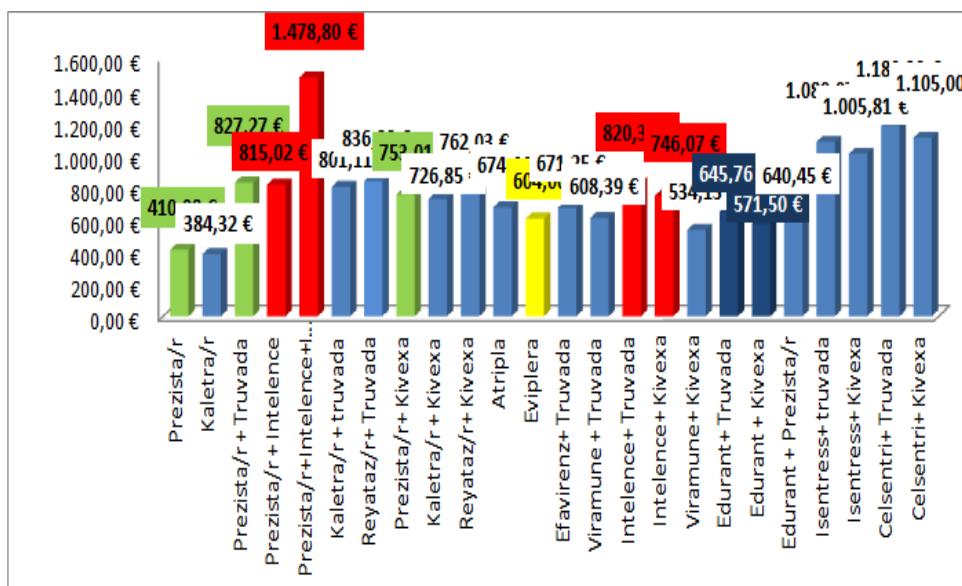
Después de realizar un cambio en el TAR, se debe evaluar a las 3-6 semanas el mantenimiento de la supresión virológica y los parámetros de laboratorio que hayan sido motivo de cambio. En el caso de que se confirme la supresión virológica, el paciente pasa a seguir los controles cada 4-6 meses.

A pesar de similares tasas de eficacia, no todas las opciones de tratamiento tienen el mismo coste, como ya ha sido evaluado en diferentes estudios (15).

Tanto entre las pautas de inicio de tratamiento, como entre las opciones de tratamiento tras el cambio del régimen inicial, hay diferencias de precio.



**Gráfico 1.** Coste mensual en euros de los regímenes recomendados para el TAR de inicios (GESIDA)



**Gráfico 2:** Coste mensual en euros de las opciones terapéuticas tras el cambio del régimen inicial de tratamiento

En el hospital Miguel Servet se está intentando poner en práctica una serie de estrategias acordadas por un equipo multidisciplinar formado por profesionales de varios servicios: infecciosos, microbiología y farmacia hospitalaria, con el fin de elegir las terapias más económicas en aquellos casos en los que las distintas alternativas aseguren la eficacia. Estas estrategias son las siguientes:

#### **En pacientes que nunca han recibido TAR:**

- Utilizar como tratamiento de elección la combinación de TDF/FTC+EFV y posteriormente pasar a TDF/FTC/EFV, como se ha hecho hasta ahora, pero si no está indicado por las características del paciente, intentar seguir utilizando la misma familia de fármacos, eligiendo nevirapina.
- Si los linfocitos CD4 en mujeres son inferiores a 250/ $\mu$ L y en hombres a 450/ $\mu$ L sería posible utilizar TDF/FTC+NVP.
- Si por las características del paciente (resistencias no disponibles) no es posible el uso de no análogos de nucleósidos, cuando la CV sea mayor de 100.000 copias/mL se considerará la opción TDF/FTC con DRV o ATV, ambos potenciados con ritonavir. Si la carga viral es inferior a 100.000 copias/mL también es posible LPV como tercer fármaco.
- Si el paciente presenta disfunción renal o factores de riesgo para la misma o bien para alteraciones de la densidad mineral ósea, es posible el uso de ABC/3TC, siempre que la carga viral plasmática lo permita.

#### **En pacientes que se encuentran en TAR:**

- Aquellos pacientes que estén con TDF/FTC +Inhibidor de proteasa que presentan carga viral indetectable, presenten disminución progresiva del filtrado glomerular, signos incipientes de disfunción tubular proximal, alteración de la densidad mineral ósea, etc. se puede optar por:
  - Monoterapia con el inhibidor de proteasa DRV o LPV (con los criterios anteriormente mencionados).
  - Sustituir TDF/FTC por ABC/3TC (si HLA B57 es negativo) y mantener el tercer fármaco antirretroviral.

Otra opción (dado que el coste de ETR es similar al de ABC/3TC si el paciente está con CV indetectable, sería la combinación del inhibidor de proteasa + ETR, sobre todo en los casos en los que hay que ajustar la dosis de los fármacos a la función renal, dado que esta combinación no precisa ajuste.

- Si el paciente está con TDF/FTC/EFV, la viremia es indetectable y surgen signos de toxicidad por tenofovir:

Sustituir TDF/FTC por ABC/3TC

- Si el paciente recibe TDF/FTC/EFV y existen efectos adversos por efavirenz:

TDF/FTC junto a NVP.

- Revisar los tratamientos de los pacientes que llevan pautas de rescate complejas para ver si se pueden simplificar y con ello reducir su precio, que habitualmente es elevado.
- Retirar análogos de nucleósidos en aquellos pacientes que presenten resistencias basales a estos antirretrovirales, estén con CV indetectable y como mínimo reciban dos fármacos activos.

## 2.5. JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha dicho, en el momento actual, el tratamiento de elección consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINN, un IP/r o un InInt, el cual se adapta en función de las características del paciente.

Un aspecto importante es el elevado coste de estos fármacos, hecho que unido al incremento de la supervivencia y al elevado número de nuevas infecciones, además de al aumento en la cifra de CD4 con la que se recomienda iniciar la terapia, hace que el número total de tratamientos aumente progresivamente. En consecuencia, y dado que los recursos son limitados, se están estableciendo una serie de estrategias con el fin de reducir el coste, al mismo tiempo que se mantiene la eficacia del tratamiento.

## **2.6. OBJETIVO**

Analizar la totalidad de los cambios de TAR en pacientes con CV indetectable producidos desde abril de 2.012 hasta diciembre de 2.013, englobados en el proceso de implantación de estrategias de optimización del TAR en el hospital Universitario Miguel Servet, evaluando el impacto económico, la eficacia y la seguridad de las terapias prescritas antes y después del cambio de TAR.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio unicéntrico hospitalario, retrospectivo, observacional y descriptivo.

#### **3.2. PACIENTES**

En el estudio se han incluido pacientes con VIH y carga viral indetectable mantenida, pertenecientes al Hospital Universitario Miguel Servet, a los que se les ha cambiado el TAR entre abril de 2.012 y diciembre de 2.013.

##### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años con VIH, a los que se les realiza un cambio en el TAR en el periodo comprendido entre abril de 2.012 y diciembre de 2.013, coincidiendo con la implantación de estrategias de optimización del tratamiento antirretroviral. Para ello, tienen que presentar CV indetectable desde al menos, 6 meses antes del cambio y disponer de la información completa requerida en la intranet del hospital.

##### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con VIH a los que se les ha cambiado el TAR por fracaso virológico.
- Pacientes sin datos disponibles del año anterior al cambio de tratamiento.
- Pacientes sin datos disponibles tras el cambio de tratamiento.

#### **3.3. MÉTODO**

Se recogen las siguientes variables:

- Variables de eficacia: CV (copias/mL) antes y después del cambio de TAR, recuento de CD4 ( $10^3$  células/ $\mu$ L) antes y después del cambio de TAR y existencia o no de posteriores cambios de TAR. Como dato basal se ha registrado la última analítica disponible antes del cambio de tratamiento. Como dato de control después del cambio, se ha registrado

la analítica con fecha más próxima a aquella fecha en la que se cumplen 6 meses tras el cambio. Como se trata de un estudio retrospectivo, el tiempo transcurrido hasta el primer análisis después del cambio, varía de unos pacientes a otros.

- Variable coste: evaluación del gasto de las distintas terapias antes y después del cambio, evaluación del impacto económico de las estrategias de cambio. Los precios utilizados son los precios de compra del hospital.
- Variables de seguridad: descripción de efectos secundarios que motivan el cambio del TAR, evolución de parámetros analíticos: creatinina (mg/dL), fósforo (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), bilirrubina (mg/dL), filtrado glomerular (mL/min\*1,73^m^2) y enzimas hepáticas AST y ALT (U/L). Comparación de estas variables entre la fecha basal y la fecha de control, considerando el nivel basal los datos en la última analítica disponible previa al cambio de TAR. Estos datos han sido recogidos del registro llevado a cabo en la farmacia de dispensación a pacientes externos y de las analíticas disponibles en la intranet del hospital.

PARÁMETRO	VALOR DE REFERENCIA
<b>CD4 (10<sup>3</sup> células/μL)</b>	<b>0,2-0,5</b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>0,51-0,95 (mujeres) 0,67-1,17(hombres)</b>
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	<b>2,5-4,5</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>30-175</b>
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>120-220</b>
<b>HDL(mg/dL)</b>	<b>40-60</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>0-150</b>
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	<b>0,3-1,2</b>
<b>AST (U/L)</b>	<b>0-35 (mujeres) 0-50 (hombres)</b>
<b>ALT (U/L)</b>	<b>0-35 (mujeres) 0-50 (hombres)</b>

**Tabla 4.** Valores de referencia de las variables de laboratorio

- Variables de conveniencia: número de comprimidos de los TAR antes y después del cambio.
- Variable de adherencia: medición por el registro de dispensación del área de pacientes externos del Servicio de Farmacia. Cálculo de adherencia: cantidad total de medicación dispensada a cada paciente desde el Servicio de Farmacia, en relación con la cantidad total de medicación que se debería haber dispensado, según la pauta de cada uno, en el periodo comprendido entre la fecha del cambio de tratamiento y la fecha de la dispensación más próxima a la fecha de control analítico tras el cambio).
- Otras variables: variables socio-demográficas (sexo y edad), tipo de tratamiento antes y después del cambio. La edad registrada es la que tenía el paciente en el momento del cambio. La información respecto al tratamiento ha sido recogida a partir del programa de dispensación (Farmatools®) del departamento de pacientes externos del servicio de farmacia del hospital.

### **3.4. FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información referente a la fecha de los cambios de tratamiento se ha obtenido del registro llevado a cabo en la farmacia de pacientes externos. Además, del programa de dispensación del citado servicio se obtuvieron los fármacos prescritos al paciente antes y después del cambio, así como la dosis y la posología. En este programa se registra la cantidad dispensada de cada medicamento, con sus respectivas fechas. Los efectos adversos de los pacientes incluidos han sido obtenidos del registro llevado a cabo en la farmacia de pacientes externos tras hablar con el paciente en el momento de la dispensación.

Las variables demográficas y de laboratorio han sido recogidas de la Intranet del Hospital que abarca a los pacientes del Sector de Salud Zaragoza I y II.

### **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realiza un análisis descriptivo calculando las proporciones de las variables cualitativas y las medias con sus correspondientes desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas. Para contrastar las variables cualitativas se aplica el test de Chi-Cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas, que no siguen una

distribución normal, se utilizan las pruebas no paramétricas para muestras relacionadas, ya que se trabaja con variables medidas en los mismos casos en momentos distintos. Se estudia la durabilidad del tratamiento tras el cambio mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La función de supervivencia para dos grupos se compara a través del contraste estadístico log-Rank. Se ha fijado un nivel de confianza del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor  $p<0,05$ .

### **3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En este estudio únicamente se ha realizado una revisión retrospectiva de datos ya recogidos en la historia clínica, por lo que durante su realización ni se han realizado pruebas diagnósticas a los pacientes ni se les ha sometido a tratamiento alguno para llevar a cabo la investigación. Toda la información recopilada para el mismo se ha considerado confidencial y se ha utilizado única y exclusivamente en el ámbito profesional.

El protocolo del estudio está actualmente en vía de evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

## 4. RESULTADOS

Desde la farmacia de pacientes externos del Hospital Universitario Miguel Servet, se dispensó, en el año 2.012, tratamiento antirretroviral a 1.120 pacientes y en el año 2.013, a 1.123. A lo largo de los 21 meses estudiados en este trabajo (desde abril del año 2.012 hasta diciembre de 2.013), se han producido 418 cambios de tratamiento antirretroviral en el grupo de pacientes con VIH que recoge medicación en este hospital. De todos estos cambios, los que tienen lugar en sujetos con carga viral indetectable son 283, que constituyen el 67,7% del total y son los que se analizan en el presente estudio.

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes de la muestra es de  $46,9 \pm 9,89$  años y el porcentaje de varones presentes es 63,3%.

#### PAUTAS DE TRATAMIENTO

Se han descrito 73 combinaciones diferentes en función de las dosis y los fármacos prescritos, por lo que, para facilitar el análisis posterior, se han agrupado en 14 subgrupos, según las principales pautas de tratamiento antirretroviral recogidas en las guías de referencia (5).

PAUTA TRATAMIENTO	% ANTES DEL CAMBIO	% DESPUÉS DEL CAMBIO
TDF+FTC+ITINN	24,7	13,8
ABC+3TC+ITINN	4,2	18,4
Otros 2 ITIAN+ITINN	3,2	0,4
TDF+FTC+IP	39,9	5,3
ABC+3TC+IP	9,2	15,5
Otros 2 ITIAN+IP	3,2	1,4
TDF+FTC+RAL	0	0,4
ABC+3TC+RAL	0	0,7
Monoterapia (IP/r)	0,7	31,4
Biterapia sin ITIAN	2,5	6,4
Biterapia con ITIAN	2,8	2,5
3 familias sin ITIAN	2,5	1,4
4 familias con ITIAN	2,1	0,4
Otras	4,9	2,1

Tabla 5. Porcentaje de pautas de tratamiento de los pacientes antes y después del cambio

Se observa que las pautas más frecuentes antes del cambio son TDF/FTC+IP (39,9%) y TDF/FTC+ITINN (24,7%), mientras que las pautas más frecuentes tras el cambio son la monoterapia (31,4%) y ABC/3TC+ITINN (18,4%). Se detecta un cambio en el perfil de los tratamientos previa y posteriormente prescritos.

Cabe destacar que TDF forma parte del tratamiento del 70,7% de los pacientes antes del cambio, pasando al 20,5%, después ( $p=0,02$ ). Además, la monoterapia pasa de un 0,7% antes del cambio al 31,4% tras el mismo ( $p=0,5$ ). De los pacientes en monoterapia tras el cambio, en el 65,2% de los casos el fármaco de elección fue darunavir y en el 34,8% lopinavir, ambos potenciados con ritonavir.

Analizando el IP elegido en la pauta que incluye 2ITIAN+IP, prescrita en 148 pacientes (52,3%) antes y en 63 pacientes (22,3%) después del cambio, se observa una tendencia a reducir el uso de lopinavir combinado con 2 análogos de nucleósidos, en favor de atazanavir.

<b>IP (+2ITIAN ) antes del cambio</b>	<b>IP (+2ITIAN) después del cambio</b>
Lopinavir (31,7%)	Atazanavir (35,6%)
Darunavir (23,7%)	Darunavir (33,9%)
Atazanavir (20,9%)	Lopinavir (23,7%)
Fosamprenavir (20,1%)	Fosamprenavir (5,1%)
Saquinavir (3,6%)	Saquinavir (1,7%)

**Tabla 6.** Porcentaje de IP prescrito antes y después del cambio

Analizando el global de IP utilizados antes y después:

<b>IP antes del cambio</b>	<b>IP después del cambio</b>
Lopinavir (32,6%)	Darunavir (50,3%)
Darunavir (23,4%)	Lopinavir (29%)
Atazanavir (20,6%)	Atazanavir (13,5%)

**Tabla 7.** Porcentaje global de IP antes y después del cambio

Siguiendo con el análisis de los tratamientos, se observa la introducción del fármaco rilpivirina, pasando de no estar prescrito en ningún paciente antes del cambio, a estar presente en el 6,3%, después.

## TIEMPO CONTROL

La media de tiempo transcurrido entre el cambio de tratamiento y el control analítico de su efectividad y tolerancia es de  $5,6 \pm 1,9$  meses. Al tratarse de un estudio retrospectivo se han seleccionado las fechas más próximas a los 6 meses del cambio.

## PARÁMETROS DE LABORATORIO

En la tabla se presentan los valores medios basales (antes del cambio) y de control (después del cambio).

Parámetro	ANTES	DESPUÉS	Variación antes-después
<b>CD4 (<math>10^3</math>células/<math>\mu</math>L)</b>	$0,62 \pm 0,3$ (n=279)	$0,62 \pm 0,29$ (n=282)	p=0,52
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	$0,89 \pm 0,3$ (n=283)	$0,88 \pm 0,27$ (n=281)	p=0,24
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	$3,02 \pm 0,67$ (n=281)	$3,09 \pm 0,62$ (n=281)	p=0,1
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	$174,01 \pm 120$ (n=283)	$165,81 \pm 96,16$ (n=281)	p=0,73
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	$206,37 \pm 47$ (n=283)	$211,62 \pm 45,54$ (n=281)	<b>p=0,02</b>
<b>HDL(mg/dL)</b>	$50,22 \pm 15,23$ (n=283)	$51,35 \pm 14,47$ (n=281)	<b>p=0,01</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	$121,85 \pm 37,89$ (n=257)	$129,34 \pm 39,79$ (n=256)	<b>p=0,01</b>
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	$0,8 \pm 0,68$ (n=280)	$0,72 \pm 0,55$ (n=280)	p=0,13
<b>GRF (mL/min <math>*1,73\text{ m}^2</math>)</b>	$89,63 \pm 23,38$ (n=275)	$90,55 \pm 22,75$ (n=278)	p=0,44
<b>AST (U/L)</b>	$35,71 \pm 30,76$ (n=283)	$34,33 \pm 29,76$ (n=280)	p=0,05
<b>ALT (U/L)</b>	$37,05 \pm 40,59$ (n=283)	$37,47 \pm 42,71$ (n=281)	p=0,69

**Tabla 8.** Variables bioquímicas y de laboratorio. Valores medios antes y después del cambio y significación estadística de la prueba para muestras relacionadas

La diferencia de medias antes y después del cambio es estadísticamente significativa en el caso del colesterol total, HDL y LDL, aunque carece de relevancia clínica.

VALOR PARÁMETRO	ANTES	DESPUÉS
<b>Fósforo ≤2.5 mg/dL</b>	25,1%	22,3%
<b>Triglicéridos &gt;175 mg/dL</b>	37,1%	34,3%
<b>Colesterol &gt; 200mg/dL</b>	36,4%	40,6%
<b>HDL &lt;40 mg/dL</b>	0%	0,7%
<b>LDL &gt;150 mg/dL</b>	30%	35,3%

**Tabla 9.** Porcentaje pacientes con parámetros de laboratorio fuera de los límites de referencia

En los pacientes tratados antes del cambio con lopinavir, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de HDL antes y después ( $p=0,03$ ), pasando de 49,13 mg/dL a 51,76 mg/dL. El 80,5% de estos pacientes siguen tratados con este fármaco. No tiene relevancia clínica.

De los pacientes en tratamiento previo al cambio con IP la diferencia en los valores de colesterol antes y después del cambio es estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), pasando de 205,69 mg/dL a 211,40 mg/dL. De estos pacientes el 91,9% sigue con el IP tras el cambio.

De los pacientes tratados previamente con IP que lo mantienen tras el cambio, 35,3% tenía hipercolesterolemia antes del cambio y el 38% tiene hipercolesterolemia después, pasando de 204,98 a 210,52 mg/dL, con diferencia de valores estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ). El LDL pasa de 48,56 a 50,71 mg/dL tras el cambio ( $p=0,06$ ), sin llegar a tener significación estadística.

En los pacientes tratados con IP antes del cambio a los que se les retira dicho fármaco con el cambio (15 pacientes en total), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas de colesterol ( $p=0,44$ ), triglicéridos ( $p=0,63$ ), HDL ( $p=0,25$ ) y LDL ( $p=0,22$ ) antes y después del cambio.

## MOTIVO DEL CAMBIO

A continuación se muestran los principales motivos de cambio de tratamiento:

MOTIVO CAMBIO	PORCENTAJE
Efectos adversos (EA)	68,6% (194)
Simplificación	26,1% (74)
Posibles interacciones	3,5% (10)
Embarazo	1,8% (5)

**Tabla 10.** Motivo de cambio de tratamiento

En aquellos casos en los que el motivo del cambio es la simplificación, el tratamiento previo más frecuente es TDF/FTC+IP en un 37,8% de los sujetos, seguido de ABC/3TC+IP en el 18,9% de pacientes, mientras que el tratamiento posterior más frecuente, es la monoterapia (68,9%), eligiendo darunavir y lopinavir en el 64,7% y 35,3% de los casos, respectivamente. La relación hallada entre simplificación y cambio a monoterapia es estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Los efectos adversos son diversos. En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de cada uno de ellos en la muestra estudiada.

EA	PORCENTAJE
Hipofosfatemia/problemas de densidad mineral ósea	17,5%
A nivel del sistema nervioso central	11,3%
Renales	29,4%
Colesterol y triglicéridos	21,1%
Hepáticos/colestasis	4,6%
Prevención de riesgos futuros	10,8%
Gastrointestinales	3,1%
Prurito/exantema	2,1%

**Tabla 11.** Porcentaje de los principales efectos adversos que motivan el cambio

Los efectos adversos renales son los más frecuentes en los pacientes de nuestra muestra 29,4%.

## NÚMERO DE COMPRIMIDOS

El número medio de comprimidos que toma cada paciente antes y después del cambio son  $3,45\pm6$  y  $3,1\pm1,2$  respectivamente. Tras analizarlo, la diferencia encontrada entre el número de comprimidos tomados antes y después del cambio es estadísticamente significativa  $p<0,01$ .

## ADHERENCIA

La media de la variable adherencia es de  $94,77 \pm 32,43\%$ . Dicotomizando la variable adherencia, considerando como buen adherente si es mayor o igual a 95, vemos que el 55,5% de los pacientes son buenos adherentes. Se observa que no hay relación estadísticamente significativa entre la adherencia y tomar más o menos de 3 comprimidos al día ( $p=0,19$ ). Sin embargo, de los pacientes que toman menos de 3 comprimidos al día, el 61,8% es buen adherente, mientras que de los pacientes que toman 3 o más comprimidos al día, lo es el 52,6%.

PAUTA TRATAMIENTO (n)	%SÍ ADHERENTE	%NO ADHERENTE	TOTAL (nº pacientes)
TDF+FTC+ITINN (39)	23,1	76,9	100%
ABC+3TC+ITINN (52)	42,3	57,7	100%
Otros 2 ITIAN+ITINN (1)	0	100	100%
TDF+FTC+IP (15)	53,3	46,7	100%
ABC+3TC+IP (44)	52,3	47,7	100%
Otros 2 ITIAN+IP (4)	100	0	100%
TDF+FTC+RAL (1)	0	100	100%
ABC+3TC+RAL (2)	0	100	100%
Monoterapia (IP/r) (89)	50,6	49,4	100%
Biterapia sin ITIAN (18)	44,4	55,6	100%
Biterapia con ITIAN (7)	57,1	42,9	100%
3 familias sin ITIAN (4)	25	75	100%
4 familias con ITIAN (1)	0	100	100%
Otras (6)	33,3	66,7	100%

Tabla 12. Porcentaje de pacientes adherentes en cada grupo de tratamiento

No se ha encontrado relación entre adherencia y el tratamiento prescrito tras el cambio ( $p=0,08$ ). Analizando por subgrupos no se ha encontrado relación entre adherencia y tratamiento con monoterapia ( $p=0,21$ ) ni entre adherencia y tomar 1comprimido al día ( $p=0,25$ ).

No se ha encontrado relación entre tener carga viral detectable y ser mal adherente, aunque se observa cierta tendencia ( $p=0,23$ )

	CV indetectable tras cambio	CV detectable tras cambio	TOTAL
No adherente	77%	23%	100%
Sí adherente	83,4%	16,6%	100%

**Tabla 13.** Porcentaje de pacientes adherentes/no adherentes según CV detectable o no

Después de analizarlo, no se ha encontrado relación entre adherencia y sexo ( $p=0,3$ ), ni entre adherencia y edad  $> 50$ años ( $p=0,8$ ).

#### 4.2. ANÁLISIS DE SEGURIDAD

EA (n)	TTO ANTES (%) ( n)	TTO DESPUÉS (%) (n)
<b>Hipofosfatemia/densidad mineral ósea (34)</b>	TDF: 91,7% (33)	TDF: 0%
<b>SNC (22)</b>	EFV: 100% (22)	EFV: 0%
<b>Renales (57)</b>	TDF: 93% (53)	TDF: 0%
<b>Colesterol/triglicéridos (41)</b>	IP: 63,4% (26)	IP: 63,4% (26)
<b>Hepáticos/colestasis (9)</b>	ITINN: 22,2% (2)	ITINN: 33,3% (3)
<b>Gastrointestinales (6)</b>	IP: 83,3% (5)	IP: 66,7% (4)
<b>Prurito/exantema (4)</b>	ITINN: 100% (4)	ITINN: 75% (3)

**Tabla 14.** Porcentaje de fármacos prescritos antes y después del cambio asociados a un determinado EA

Se observa que las pautas de tratamiento, que incluyen TDF/FTC, (combinación asociada a problemas renales) antes del cambio son un 70,7% frente a un 20,5% después del mismo. De los pacientes que llevaban TDF/FTC antes del cambio, presentan efectos adversos renales el 26,5%. En estos pacientes, la diferencia de la función renal antes y después es estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ), ya que la creatinina es entre 0,02 y 0,09 mg/dL superior antes de cambiar de tratamiento y el filtrado glomerular aumenta de 2,19 a 10,31 mL/min \*1,73 m<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ) tras el cambio. Ambos signos son indicativos de mejoría de la función renal. En todos ellos se ha retirado TDF/FTC del tratamiento: en un 52,8% se ha sustituido

por ABC/3TC y en un 30,2% se pasa a monoterapia. Además, de los pacientes en tratamiento con TD/FTC antes del cambio, el 16,5% tenía hipofosfatemia. Los niveles de fósforo fueron significativamente distintos antes y después del cambio ( $p<0,001$ ), pasando de  $2,29\pm0,5$  mg/dL a  $2,73\pm0,62$  mg/dL. En ninguno de ellos se mantuvo la combinación TDF/FTC, sustituyéndolo por ABC/3TC en el 67,3% de los pacientes o pasando a monoterapia en el 24,2%.

Se observa relación estadísticamente significativa entre tratamiento previo con IP y niveles de triglicéridos ( $p=0,04$ ). Según el coeficiente Q de Yules (0,28) se relaciona el uso de IP con tener hipertrigliceridemia. Después del cambio, la relación no tiene significación estadística ( $p=0,06$ ), aunque se observa que de los pacientes con hipertrigliceridemia, el 76,3% tiene prescrito IP. De los pacientes que no toman IP presentan hipertrigliceridemia el 25,8%. Tomando lopinavir como ejemplo de IP, la relación entre tomar este fármaco y tener hipertrigliceridemia es estadísticamente significativa tanto antes ( $p=0,005$ ), como después del cambio ( $p=0,006$ ).

#### **4.3. EFICACIA DEL CAMBIO**

##### CARGA VIRAL TRAS EL CAMBIO

El 80,6% de los pacientes, mantienen carga viral indetectable tras el cambio de tratamiento. De los 55 pacientes que tienen carga viral detectable después del cambio, el 69,1% son hombres y el 30,9% mujeres. Analizando la correlación entre ambas variables, se puede afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el fracaso virológico tras el cambio y el sexo ( $p=0,4$ ). Se encuentra relación entre tener carga viral detectable tras el cambio y edad mayor o menor de 50 años ( $p=0,02$ ). De hecho, se relaciona tener carga viral indetectable tras el cambio con tener menos de 50 años (coeficiente Q de Yules= 0,4).

De los 55 pacientes que tras el cambio presentan carga viral detectable, el 52,7% llevaba previamente TDF/FTC+IP y el 23,6% TDF/FTC+ITINN. En este grupo de sujetos con carga viral detectable tras el cambio, el tratamiento al que cambian en mayor proporción es la monoterapia con un 38,2%.

No se ha encontrado relación entre carga viral y tipo de tratamiento tras el cambio ( $p=0,79$ ). Tampoco entre carga viral y tratamiento con monoterapia ( $p=0,3$ )

#### **4.4. DATOS ECONÓMICOS**

La media del gasto por paciente al mes, en tratamiento antirretroviral antes del cambio, es de 662,14€. Después del cambio, el precio medio del tratamiento por paciente al mes, es de 527,78€.

De los 283 cambios de tratamiento que recoge este trabajo, 211 (74,6%), han supuesto un ahorro respecto al tratamiento antirretroviral anterior. La media de ahorro por paciente al mes es de 133,28 ±207,22 €, lo que en un año serían 1.599 € por paciente. Considerando nuestra muestra de 283 pacientes, el ahorro total al año sería de 452.618,88 €.

Por un lado, analizando el grupo de pacientes cuyos cambios de tratamiento han supuesto un ahorro, el porcentaje que mantiene carga viral indetectable es el 79,1%, (el porcentaje de sujetos de toda nuestra muestra que mantiene carga viral indetectable tras el cambio es el 80,6%). Por otro lado, de los pacientes cuyos cambios no han supuesto un ahorro, el porcentaje que mantiene carga viral indetectable es del 84,7%. Estudiando la posible relación, podemos afirmar que no hay relación estadísticamente significativa entre el cambio a tratamientos más económicos y el fracaso virológico posterior ( $p=0,39$ ).

Como se ha expuesto antes, uno de los cambios que supone un ahorro es la sustitución del TDF por otro fármaco. Así, de aquellos pacientes que llevaban TDF antes del cambio el gasto medio por paciente al mes es de 679,73€ antes del cambio y 520,14€, después, lo que supone un ahorro medio de 159,59€ por paciente al mes. El TDF de este grupo de pacientes se ha sustituido por otro fármaco en un 75,5% de los casos. De este último porcentaje, el 42,4% ha sido monoterapia.

Relacionando el motivo del cambio con el importe económico podemos decir, por un lado, que de los cambios que han supuesto un ahorro, el motivo que los ha originado en mayor proporción, es el de los efectos adversos (64,9%), seguido de la simplificación (32,7%). Por otro, de los cambios que no han implicado ahorro, el 79,2% ha sido por efectos adversos. En este último grupo, la terapia elegida con más frecuencia es TDF+FTC+ITINN (38,9%), seguida de ABC+3TC+ITINN (18,1%).

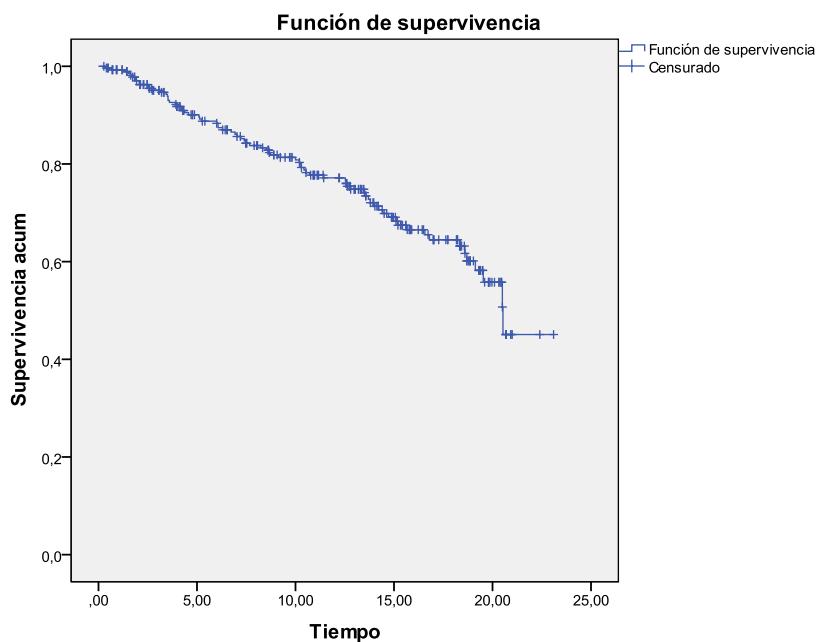
## SEGUNDO CAMBIO

Algunos de los pacientes experimentan un segundo cambio de tratamiento, 26,9%. Este cambio, tiene lugar a los  $8,77 \pm 6,2$  meses del primero. De ellos, tiene carga viral detectable el 34,2%. En este caso, las principales terapias a las que se cambia son en un 21,1% TDF/FTC+IP y en un 17,1% a monoterapia.

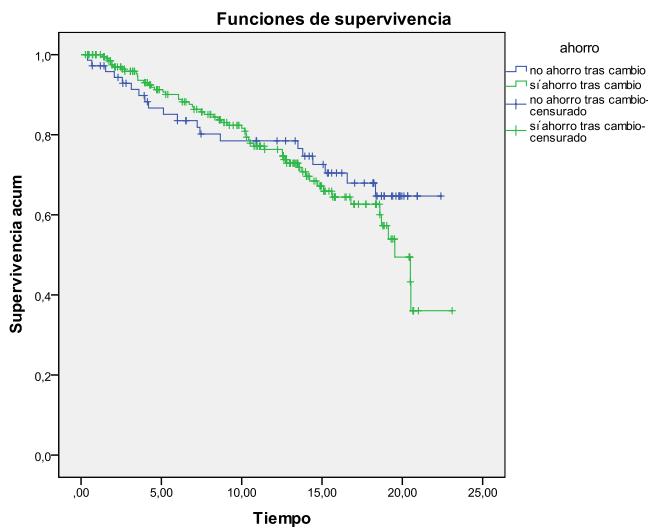
## DURABILIDAD DEL TRATAMIENTO

En la siguiente curva de supervivencia se representa la probabilidad de tener un segundo cambio de tratamiento, hecho que se considera el evento a estudio. Los pacientes que no han sufrido un segundo cambio son los censurados.

Como se ve en la gráfica siguiente, pasado 1 año tras el cambio, 52 pacientes han experimentado un segundo cambio de tratamiento (18,4%).

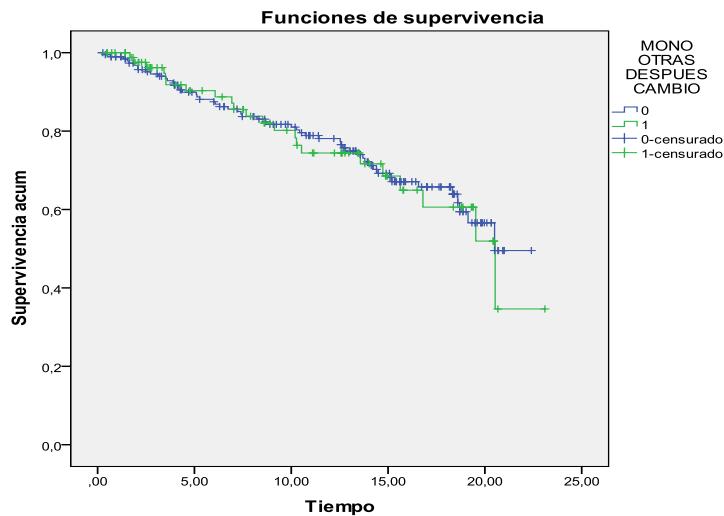


**Gráfica 3** Curva de durabilidad del tratamiento



**Gráfico 4.** Curva de durabilidad del tratamiento por grupos en función de si el cambio a supuesto un ahorro o no.

No se ven diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de sufrir un segundo cambio de tratamiento, entre las terapias que suponen un ahorro y las que no, valor de log-Rank no estadísticamente significativo ( $p=0,42$ ).



**Gráfico 5.** Curva de durabilidad del tratamiento por grupos en función de si el cambio es o no una monoterapia.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de tener un segundo cambio de tratamiento entre los pacientes tratados con monoterapia y los que no. Valor de log-Rank no estadísticamente significativo ( $p=0,83$ ).

## 5. DISCUSIÓN

En este trabajo se han analizado un total de 483 pacientes con VIH a los que se les ha cambiado el tratamiento entre abril de 2.012 y diciembre de 2.013. Teniendo en cuenta el total de los pacientes en tratamiento antirretroviral en el momento del estudio, estos cambios suponen el 43%. Dicho porcentaje es superior a la proporción de cambios en otros análisis (27%) (26), debido a que muchos de ellos son cambios proactivos, es decir, su finalidad es evitar riesgos futuros.

La proporción de hombres en nuestra muestra (63,3%), es mayor que la de mujeres, coincidiendo con los datos epidemiológicos nacionales que señalan que la prevalencia de la enfermedad es mayor en el sexo masculino (1).

En este análisis la edad media de los pacientes es de  $46,9 \pm 9,89$ , coincidiendo con la edad media, en el momento de cambio de tratamiento de otros estudios (25).

Según las distintas guías (5) (6) (16), se recomienda empezar a tratar cuanto antes la infección, con el fin de conseguir carga viral plasmática indetectable así como recuperar y preservar la función inmunológica (6) (8). De este modo se reduce la morbi-mortalidad asociada, así como el riesgo de transmisión. En nuestro caso, partimos de pacientes que ya están en tratamiento y han conseguido carga viral indetectable, por lo que, en principio, son pacientes que cumplen con el tratamiento y éste es eficaz.

Respecto a las pautas de tratamiento, antes del cambio la mayor parte de los pacientes (84,4%) están tratados con las pautas estándar de inicio de tratamiento (5): 2ITIAN + ITINN (32,1%) o IP (52,3%) y tan solo un 0,7% está en tratamiento con monoterapia. Se observa la tendencia a quitar TDF (pasando de estar prescrito en 70,7% de pacientes antes del cambio, a 20,5%, después) y a pasar a monoterapia. Después del cambio, la monoterapia constituye un 31,4% de los tratamientos.

Estas diferencias encontradas entre los fármacos prescritos antes y después del cambio, en el caso de TDF son estadísticamente significativas ( $p=0,02$ ). Sin embargo, en el caso de la monoterapia, la diferencia no es estadísticamente significativa ( $p= 0,5$ ), aunque se observa una clara tendencia. Ambas medidas están contempladas dentro de las estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral (5) y conducen a pautas de tratamiento más económicas. Así, de los pacientes que llevaban TDF antes del cambio, el importe medio ahorrado por paciente al mes,

después del cambio es 159,59€. De los pacientes que han pasado a monoterapia, el importe medio ahorrado por paciente al mes asciende a 311,3€ (3.735,6€ paciente/año).

Respecto al IP de elección en la pauta 2ITIAN+IP, antes del cambio es LPV, pasando a ser ATV tras el cambio. Esto se debe a que ATV combinado con 2ITIAN, ha demostrado no inferioridad frente a LPV en el estudio CASTLE (27), además de menos efectos adversos gastrointestinales, mejor perfil lipídico y pauta QD (una vez al día). Por ello, se considera ATV/r+2ITIAN como pauta preferente, mientras que LPV/r BID (2 veces al día)+2ITIAN, como pauta alternativa.

Al analizar globalmente el IP más usado antes y después del cambio, se ve que LPV (32,6%) y DRV (23,4%) son los más prescritos antes y DRV (50,3%) y LPV (29%) después, coincidiendo con lo disponible en la literatura (12). Los dos IP indicados en monoterapia son DRV/r (una vez al día) y LPV/r (dos veces al día). No han demostrado la no inferioridad a largo plazo frente a la triple terapia (28,29), por lo que no se recomienda como cambio proactivo. Sin embargo, en aquellos casos en los que se deseen evitar los efectos adversos asociados a los ITIAN, la monoterapia con DRV/r o LPV/r es una alternativa. ATV no está indicado para tratamiento en monoterapia, debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos (30,31). LPV/r es la opción más económica, pero DRV/r se asocia con menos efectos adversos a nivel intestinal y más eficacia en pacientes con CVP > 100.000, que LPV. Además, la pauta de LPV/r es dos veces al día, mientras que DRV/r, se administra una vez al día. Por todo lo anteriormente expuesto, es mayor el porcentaje de pautas que incluyen DRV/r que las que incluyen LPV/r, hecho que pone de manifiesto que los principales factores que se tienen en cuenta al decidir un cambio de tratamiento son: el mantenimiento de la eficacia y la seguridad del paciente, por encima del mero ahorro económico.

Cabe señalar que rilpivirina no está en ningún tratamiento antes del cambio debido a que se comercializó el 1 de febrero de 2.013.

Los parámetros de laboratorio analizados en conjunto, no presentan diferencias estadísticamente significativas entre la fecha basal y de control, excepto las variables de colesterol total, HDL y LDL cuyos valores medios aumentan tras el cambio, aunque se mantienen en el rango de valores de referencia, por lo que se asume que no tienen relevancia clínica. Analizando por subgrupos, los pacientes previamente tratados con IP experimentan un ligero aumento estadísticamente significativo, de colesterol total de 205,69 mg/dL a 211,4 mg/dL. El 91,9% de ellos mantiene el IP tras el cambio por lo

que se podría deber a uno de los principales efectos adversos de este grupo de fármacos, que es la hipercolesterolemia. Concretamente, en el grupo de pacientes que llevaba IP antes del cambio y lo sigue tomando después, el aumento de colesterol tras el cambio (de 204,98 a 210,52 mg/dL) es estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ), mientras que, en los pacientes con IP previo a los que se les retira dicho fármaco (15 pacientes), no se encuentran cambios en los valores medios de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL antes y después. Los resultados confirman la incidencia en nuestros pacientes de efectos adversos asociados a los IP, ya descritos en ficha técnica (32, 33).

Respecto al motivo del cambio, el principal en nuestro estudio es la toxicidad, coincidiendo con otro análisis realizado en el mismo centro y con la cohorte CoRIS (23,26). El efecto adverso más frecuente ha sido a nivel renal y se ha relacionado con el fármaco TDF (25, 34, 35, 36). De hecho, los pacientes con TDF que presentaban alteraciones a nivel renal, no han mantenido este fármaco tras el cambio. Otro efecto adverso asociado a TDF es la hipofosfatemia y los problemas de densidad mineral ósea. En nuestros pacientes, se ha sustituido el TDF en todos aquellos que lo tenían prescrito y presentaban o tenían riesgo potencial de presentar dicho efecto. El cambio ha seguido las pautas recogidas en otros estudios (38, 39). Continuando con los cambios asociados a efecto adverso, hay que destacar las alteraciones del sistema nervioso central asociadas a EFV (37). De los pacientes que tenían estas alteraciones, como efecto adverso, todos llevaban EFV y a todos ellos se les ha sustituido por otro fármaco. En resumen, los cambios se realizan en función de los efectos adversos descritos en la ficha técnica (32,33, 40,41).

Todo lo anteriormente explicado, pone de manifiesto, que el principal motivo del cambio es la seguridad de los pacientes. Una vez tomada la decisión del cambio, entre las opciones de tratamiento a elegir, se tiende a prescribir aquellas pautas recogidas en las recomendaciones de ahorro, como se ha visto anteriormente, además de seguir las recomendaciones de las guías consenso (5).

Respecto a la adherencia, se ha considerado buena cuando es igual o mayor al 95%. Esto va en consonancia con lo publicado en diferentes estudios (18, 19), en los que valores de adherencia superiores a 95% se asocia con menores tasas de fracaso virológico, de infecciones oportunistas e incluso de ingresos hospitalarios. En nuestro estudio, no se ha encontrado relación entre adherencia y edad de los pacientes, aunque según un metaanálisis (20) los pacientes mayores tienen mejor adherencia al tratamiento. La adherencia se ve afectada por factores que dependen del propio

individuo, del tratamiento elegido y del equipo asistencial. Regímenes de tratamiento más simples, se asocian con mejores tasas de adherencia (21). Sin embargo, en este estudio no se ha encontrado relación entre adherencia y estar en tratamiento con monoterapia ( $p=0,21$ ), ni entre adherencia y tomar más de 3 comprimidos/día ( $p=0,19$ ), ni entre adherencia y tomar 1 comprimido al día ( $p=0,25$ ). A pesar de no obtener datos estadísticamente significativos, se observa un mayor porcentaje de pacientes con carga viral detectable tras el cambio, en el grupo de pacientes que no son adherentes. Esto puede deberse a que la adherencia se ha calculado a través de una medida indirecta y dada la complejidad de esta variable, es un análisis muy simplificado. Se ha calculado en función del número de comprimidos retirados, lo cual no asegura que el paciente en su casa se los tome adecuadamente. Además, la tendencia a acumular medicación puede sobreestimar la adherencia. Sin embargo, dada su sencillez, su bajo coste y la información recogida gracias a las aplicaciones informáticas, este método de la medida de adherencia se recomienda de forma rutinaria, aunque en combinación con otros (21) Tampoco se ha encontrado relación entre adherencia y sexo. Se ha demostrado que la atención farmacéutica se considera una herramienta útil para reforzar la adherencia al tratamiento (22).

Pasando al tema de seguridad, estos medicamentos presentan un perfil de efectos adversos asociados a cada grupo, además de los característicos de cada uno de los fármacos, que son los que motivan los cambios, como hemos visto previamente.

Haciendo referencia al objetivo principal del trabajo, se ha visto que el porcentaje de pacientes que mantienen carga viral indetectable tras un cambio que ha supuesto un ahorro no es distinto (estadísticamente significativo), de aquellos que no han cambiado a tratamientos más económicos. Por lo tanto se puede decir, que en nuestra muestra el cambio a tratamientos más económicos no afecta a la eficacia del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, se ha observado que el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable tras el cambio es ligeramente superior en el grupo de pacientes cuyos cambios no han supuesto un ahorro. Por ello, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa habría que seguir estudiando el mantenimiento de la eficacia. Por otro lado, de los pacientes que tienen carga viral detectable tras el cambio, el tratamiento al que han cambiado en mayor proporción es la monoterapia. En consecuencia, aunque en este estudio no se haya encontrado asociación entre el tratamiento al que se cambia y carga viral detectable posterior, ni concretamente, entre cambio a monoterapia y carga viral detectable posterior, se observa una tendencia. Esta tendencia nos recuerda que los pacientes en los que se

plantea como opción la monoterapia, tienen que ser muy cuidadosamente seleccionados. Tienen que cumplir los siguientes criterios con el fin de minimizar el riesgo de fracaso virológico:

- Ausencia de hepatitis B crónica
- CVP menor de 50 copias/mL durante al menos 6 meses
- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP
- Buena adherencia al tratamiento

Cabe destacar que en el tratamiento antirretroviral está descrita la presencia de blips (24), los cuales, en sí mismos, no están asociados a fracaso virológico, aunque pueden estarlo los niveles de carga viral que se alcanzan en estos blips.. Por ello, y debido a que solo disponemos de una determinación de carga viral tras el cambio, en nuestro estudio no se puede descartar que sean blips sin relevancia clínica posterior.

Respecto a la durabilidad del tratamiento, no se ha alcanzado la mediana. Al año tras el primer cambio, el 18,4% han experimentado un segundo cambio de tratamiento, valor inferior al obtenido en otros estudios (17). No se han encontrado diferencias en la durabilidad entre los cambios que han supuesto ahorro y los que no, en la probabilidad de volver a cambiar de tratamiento. Tampoco se ha encontrado relación con cambiar a monoterapia y probabilidad de un segundo cambio.

## LIMITACIONES

Como principal limitación decir que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que hay que adaptarse a la información de la que se dispone. Además, el ya comentado cálculo de la adherencia.

## 6. CONCLUSIONES

Con las medidas de optimización del tratamiento antirretroviral se puede disminuir el gasto por paciente con VIH tratado, puesto que incluyen las alternativas terapéuticas consideradas más coste-efectivas y, por lo tanto, reducir el gasto global. Estas alternativas están recogidas en las guías consenso, por lo que estas estrategias de optimización van en la línea de lo analizado en diversos estudios hasta la fecha.

Como hemos visto, el principal motivo para cambiar el tratamiento a los pacientes no es el coste del mismo, sino la presencia de efectos adversos o su prevención, por lo que el principal objetivo es la seguridad y el mantenimiento de la eficacia del tratamiento.

Con los datos disponibles en este estudio, se puede afirmar que los cambios que suponen un ahorro no afectan a la efectividad del tratamiento, ya que no hay diferencias en el porcentaje de pacientes con carga viral detectable tras el cambio entre los grupos que han cambiado a tratamientos más económicos y los que no. Sin embargo, se observa la tendencia de menor porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en el grupo de tratamiento más económicos, que debería ser estudiada en futuros trabajos. Cabe destacar, que el tratamiento con monoterapia no es una opción para todos los pacientes, por lo que se debe adaptar el tratamiento a las características de cada paciente. No obstante, en caso de cambio a monoterapia e hipotético fracaso virológico posterior, existe la posibilidad de volver a instaurar el tratamiento previo.

La adherencia es un factor crucial para el éxito del tratamiento, por lo que hay que cuidar los múltiples factores que la condicionan mediante la colaboración multidisciplinar, formando parte de este equipo el farmacéutico de hospital.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida En España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2014.
2. Enferm Infect Microbiol Clin.2011;**29(1)**:58-65
3. Enferm Infect Microbiol Clin.2011;**29(2)**:144-151
4. Enferm Infect Microbiol Clin.2011;**29(3)**:216-226
5. Guías de uso de antirretrovirales de GESIDA/Plan del sida, actualizadas a enero 2014. Accesibles en la página web del ministerio y publicadas en Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2011; 1-168. Disponible en la página Web <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
7. García-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. J Antimicrob Chemother 2008; 61:699-704.
8. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Lederberger B, Fisher M, Clumeck N, et al., for the EuroSIDA study group. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet 2007; 370:407-413.
9. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS. 2000;14(18):2857-2867
10. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. Clin Infect Dis 2008; 47:266-285.
11. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLAB\* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008; 358:568-579.
12. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Van de Casteele T et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. HIV Med 2013;14:49-59.

13. Poveda E, Alcamí J, Paredes R, Córdoba J, Gutiérrez F, Llibre JM, et al. Genotypic determination of HIV tropism-clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2010; 12:135-148.
14. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Dillingham PW, et al. Primary care delivery is associated with greater physician experience and improved survival among persons with AIDS. *J Gen Intern Med*. 2003;18(2):95-103.
15. Blasco AJ, Arribas JR, Clotet B et al. Análisis de costes y coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2011; 29(10): 721-30
16. EACS guidelines for the treatment and management of HIV-infected adults and adolescents in Europe, 2011 Disponible en la página Web: <http://www.europeanaidsc clinicalsociety.org/guidelines.asp>
17. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J , Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, and Málaga Infectious Disease Group. Durability of the First Antiretroviral Treatment Regimen and Reasons for Change in Patients With HIV Infection. *HIV Clin Trials*. 2014; 15:2735
18. Grierson J, Koelmeyer R, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med* 2011; 12:562-569.
19. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133: 21–30.
20. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, er al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging* 2013; 30:809-819.
21. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Actualización junio 2.008. Disponible en la página web del ministerio
22. Inciardi JF, Leeds AL. Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (6):790-6.
23. Arazo P. Retos en el manejo de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Monográfico SEISIDA octubre 2.014.Vol.1 núm.3
24. García-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:699-704
25. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1637–1645.

26. Jarrin I, Hernandez-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, Rivero M, del Amo J, MorenoS.. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects. CoRIS 2008-2010 Antivir Ther. 2013;18(2):161-70.
27. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 53:323-332.
28. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load. HIV Med 2012; 13:398–405.
29. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndrom 2009; 51:147–152
30. Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; Cologne, Germany, 2009. PS4/6.
31. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L. 48-weeks outcomes of atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: Interim analysis results of the moDAT Study (nCT01511809). Program and abstracts of the 14th European AIDS Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium. Abstract PS4/2.
32. Ficha técnica Kaletra®. Maidenhead: Abb Vie; 2.009
33. Ficha técnica Prezista®. Beerse: Janssen-Cilag International NV; 2007
34. Moyle G, Orkin C, Fischer M, et al. Switching to Atripla (EFV/FTC/TDF) from Kivexa (ABC/3TC) + efavirenz improves lipid levels towards NCEP recommendations: results of a 24-week randomized study. Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18-23, 2010; Vienna, Austria. Abstract THPE0133.
35. Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. Antivir Ther 2012; 17:1011–1020
36. Wohl D, Bhatti L, Small CB, et al. Simplification to abacavir/lamivudine (ABC/3TC) + atazanavir (ATV) from tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + ATV/ritonavir maintains viral suppression and improves bone biomarkers: 48 week ASSURE study results. Program and abstracts of the 53rd International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013. Denver. Abstract H665.

37. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials.* 2013; 14:81-91.
38. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203:1791–1801.
39. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir- lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:963–972
40. Ficha técnica Sustiva®. Uxbridge:Bristol-Myers Sqibb Pharma;1999
41. Ficha técnica Viread®. Cambridge:Gilead Sciences International Limited;2002
42. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.*2011;365(6):493-505.
43. Delgado J, Heath KV, Yip B, et al. Highly active antiretroviral therapy: Physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther.* 2003;8(5):471-478.
44. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. 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):e1-34.
45. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005;40(11):1559-1585
46. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts  $\geq$ 300 cells/muL and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1340-1343.
47. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS.* 2013;27(17):2759-2763.
48. Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis.* 2004;189(5):837-846.
49. Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS.* 2006;20(6):847-853
50. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS.* 2000;14(18):2857-2867

51. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43 Suppl 1:S41-47.
52. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:363-371.
53. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1111-1118.
54. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363:257-265.
55. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23:1547-1556.
56. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-1818.
57. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkinet C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: 735–743.
58. Feinberg J, Clotet B, Khuong MA, Antinori A, van Lunzen J, Dumitru I, et al. Once-Daily Dolutegravir (DTG) Is Superior to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral-Naïve Adults: 48 Week Results From FLAMINGO (ING114915). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Denver, September 10-13, 2013. Abstract H-1454a.
59. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-246.
60. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011; 16:339-348.
61. Knobel et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral
62. Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD. A review of the role of food insecurity in adherence to care and treatment among adult and pediatric 104 populations living with HIV and AIDS. *AIDS Behav* 2013, Jul 11

63. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient reported barriers and facilitators. *PLoS One* 2006; 3:e438.
64. Bangsberg D. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006;43 : 939–941
65. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23: 903–914
66. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirscher B, Furrer H, Battegay M, et al.: Swiss HIV Cohort Study. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008; 197:1685-94.
67. Perez Elias MJ, Muriel A, Moreno A, Martinez Colubi M, Blanco JR, Rubio R, and Spanish multicenter Cohorts (CoRIS-MD/CoRIS). Gender Differences in the Pattern of Use and Durability of Initial Antiretroviral Therapy (ART) in the Spanish AIDS Research Network Cohort, CoRIS-MD CoRis, 1996-2008). *CROI* 2012. Abstr 1043
68. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20:2043–2050.