Universidad de Alcalá

TESIS DOCTORAL

IMPACTO DEL REGÍMEN DE TRATAMIENTO Y EL INICIO TEMPRANO EN HOMBRES VIH SEROPOSITIVOS QUE TIENEN SEXO CON OTROS HOMBRES

Autor: Francisco Javier Parrondo García

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

Director: Dr. D. Juan Berenguer Berenguer

Tutor: Dr. D. Santiago Moreno Guillén

Madrid, mayo de 2020

A la memoria de mi padre al que le hubiera encantado disfrutar de este momento. A mi madre, que lo disfrutará y a mi hijo que espero le sirva de guía en su futuro.

Agradecimientos

Quisiera mostrar mi agradecimiento al Dr. D. Santiago Moreno Guillén del Hospital Universitario Ramón y Cajal y la Universidad de Alcalá como tutor de esta tesis, y al personal del programa de doctorado en Ciencias de la Salud y de la Escuela de Doctorado de la universidad de Alcalá por la paciencia, el apoyo y la ayuda mostrada cada vez que les he necesitado.

Así mismo mostrar mi más sincero agradecimiento al Dr. D. Juan Berenguer Berenguer del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por su apoyo, aportaciones, apoyo y ayuda en su papel de director de la tesis y al Dr. D. Raphael J. Landovitz de la Universidad de California en Los Ángeles que con sus comentarios y aportaciones ha mejorado sustancialmente esta investigación.

Junto a ellos quisiera mostrar mi agradecimiento a todos los sanitarios.

Resumen

Justificación

A pesar de la reducción de la morbilidad y mortalidad que ha supuesto la introducción del TAR, existen poblaciones vulnerables como los HSH. Estos mantienen una probabilidad de infectarse 27 veces superior a la población general y a ellos corresponde el 53% de los nuevos diagnósticos en España.

El tratamiento de todos los pacientes con infección por VIH es una de las estrategias de prevención recomendadas y existen estudios que sugieren el beneficio de instaurar el tratamiento tras el diagnóstico.

Objetivo

Bajo la hipótesis de que una caída más rápida de la carga viral tras el inicio del TAR podría reducir la transmisión horizontal de la infección por VIH-1 de HSH seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con parejas seronegativas se han fijado los siguientes objetivos:

- Estimar el número de transmisiones de VIH-1 evitadas en hombres seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con parejas seronegativas durante las primeras semanas tras iniciar con TAR que incluyen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la proteasa para obtener datos que nos ayuden a la toma de decisiones de selección del TAR de inicio a instaurar.

- Analizar el efecto del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento en el número de transmisiones de VIH-1 en pacientes varones seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con parejas seronegativas para obtener datos que nos ayuden a decidir cuando instaurar el TAR seleccionado.

Métodos

Se ha realizado una modelización matemática mediante una simulación de eventos discretos de para estimar el número de transmisiones de VIH-1 evitadas entre hombres seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con parejas serodiscordantes durante las primeras semanas tras la iniciación del TAR.

Para ello:

- La conducta sexual de los pacientes: número de parejas y frecuencia y tipo de relaciones sexuales de riesgo fueron simuladas aleatoriamente a partir de las distribuciones obtenidas de los datos del estudio START.
- La carga viral inicial se simuló aleatoriamente a partir de los datos de la visita o (screening) de los ensayos clínicos SINGLE, SPRING2 y FLAMINGO.
- La caída de la carga viral plasmática producida por cada tratamiento se simuló a partir de las curvas obtenidas a partir de la regresión de polinomios fraccionales de las cargas virales en las visitas en los días 0, 28, 56, 84, 112 y 168 de los ensayos clínicos SINGLE (DTG vs. EFV), SPRING2 (DTG vs RAL) y FLAMINGO (DTG vs DRV/r).

- La relación de dependencia entre la probabilidad de infección y la carga viral fue obtenida a partir del modelo matemático de Wilson.
- Para el análisis principal (caso base) se ha determinado un horizonte temporal de 8 semanas que se corresponde con la duración del estudio del que proceden los datos de conducta sexual.
- Adicionalmente, modificando los valores que influyen en la probabilidad basal de transmisión del modelo de Wilson y el horizonte temporal, se han realizado 10 análisis de sensibilidad (8 en la evaluación del TAR a seleccionar y 2 en la evaluación del retraso de tratamiento desde el diagnóstico).

Resultados

En relación a los tratamientos evaluados:

- Todos los tratamientos evaluados produjeron una disminución de las transmisiones respecto a no tratamiento en todos los escenarios analizados. En el escenario base, cuando evaluamos la reducción relativa respecto a no tratamiento de cada ensayo clínico fue siempre mayor en DTG, siendo un 22,72% frente a EFV (SINGLE), un 0,52% frente a RAL (SPRING2) y un 38,67% frente a DRV/r (FLAMINGO). Este comportamiento es similar en todos los análisis de sensibilidad.
- Respecto a la evolución en el tiempo de la reducción, esta es más importante en las primeras 8 semanas de tratamiento en especial en los tratamientos con inhibidores de la integrasa (DTG y RAL).

Respecto al momento de iniciación del tratamiento respecto al diagnóstico:

- En todos los casos las transmisiones por paciente son menores cuanto antes se inicie el tratamiento siendo los INI en los que se dan menos transmisiones, seguidos de EFV y DRV/r. De forma que tratar inmediatamente tras el diagnóstico a un paciente con un tratamiento que incluye un INI reduce un 88% el número de transmisiones frente a tratarlo a los 28 días. Esta reducción baja al 73% cuando el tratamiento contiene EFV y a un 58% cuando el tercer agente es DRV/r.
- Usando como valor de basal los resultados cuando se trata al paciente con inhibidor de proteasa potenciado 28 días después del diagnóstico (en el que se producen mayor número de transmisiones) iniciar el tratamiento en el día del diagnóstico reduciría las transmisiones en 8 semanas un 91%, 77% y 58% respectivamente si el TAR contiene un INI, un ITINN o un IP/p.

Conclusiones

En consonancia con las recomendaciones de las pautas preferentes en las guías más recientes, el inicio de tratamiento basado en regímenes basados en INI (especialmente en DTG) va a disminuir el número de transmisiones en poblaciones de HSH que tienen relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes.

La disminución de las transmisiones en las primeras 8 semanas tras el diagnóstico cuando se produce un inicio temprano del TAR refuerza la recomendación de instaurar este tan pronto como sea posible.

Abstract

Background

Despite the reduction in morbidity and mortality caused by the introduction of ART, there are vulnerable populations such as MSM. These have got a probability of infection 27 times higher than the general population and they are 53% of the new diagnoses in Spain. The treatment of all patients with HIV-1 infection is one of the recommended prevention strategies and some studies suggest the benefit of starting treatment after diagnosis.

Objectives

Under the hypothesis that a more rapid HIV-1 RNA decay after ART initiation could reduce the horizontal transmission of HIV-1 infection of seropositive MSM who have condomless sex with serodiscordant partners, the following objectives have been set:

- To estimate the number of HIV-1 transmissions avoided among seropositive men who have condomless sex with serodiscordant partners during the first weeks after initiation of ART, using non-nucleoside transcriptase inhibitors, integrase strand transfer inhibitors, and protease inhibitors as a third agent. The results will help the decision making process for the selection of the initial ART.
- To analyse the delay of the ART initialization from the diagnosis on the number of HIV-1 transmissions in seropositive male patients who have condomless sex with serodiscordant partners

Methods

Using the discrete event simulation methodology, a mathematical model has been developed to estimate the number of HIV-1 transmissions of seropositive men who have condomless sex with serodiscordant partners during the first weeks after the initiation of ART.

The sexual behavior of the patients (number of partners, frequency and type of sexual activity) were randomly simulated from the distributions obtained from the data of the START study.

Initial viral load was randomly simulated from the data of the screening visit from SINGLE, SPRING2 and FLAMINGO clinical trials.

The viral load decay produced by each treatment was simulated from the curves obtained from the fractional polynomials regression of the viral loads data on days 0, 28, 56, 84, 112 and 168 of the SINGLE (DTG vs. EFV), SPRING2 (DTG vs. RAL) and FLAMINGO (DTG vs. DRV/r) clinical trials.

The relationship between the probability of infection and viral load was obtained from Wilson's mathematical model.

An 8 week-time horizon has been set which corresponds to the duration of the study from which the sexual behavior data originates

In addition, sensitivity analyzes have been developed by modifying the baseline values of transmission probability and the time horizon.

Results

Regarding the treatments assessment:

- In all the scenarios analyzed, all the treatments produced a decrease in transmissions with respect to no-treatment. In the base case scenario, when we evaluated the relative reduction vs. non-treatment of each clinical trial, it was always higher in DTG, being 22.72% compared to EFV (SINGLE), 0.52% compared to RAL (SPRING2) and a 38.67% against DRV/r (FLAMINGO). This behavior is similar in all sensitivity analyzes.
- The reduction of transmission over time was more important during the first 8 weeks of treatment, especially in the treatments with integrase inhibitors (DTG and RAL).

Regarding the delay of ART initiation from the diagnosis:

- Whatever the ART, the sooner the treatment starts, the transmissions per partner are less. It is in the integrase inhibitors where there are fewer transmissions, followed by EFV and DRV/r. When treatment with integrase inhibitor is initiated after the diagnosis, transmissions are reduced by 88% compared to treat 28 days later. This reduction is 73% when the ART contains EFV and 58% if the third agent is DRV/r
- Using the results when treating the patient with enhanced protease inhibitor 28 days after diagnosis as a baseline, initiating the treatment on the day of diagnosis would reduce the 8 weeks transmissions by 91%, 77% and 58% if the ATR contains an Integrase Inhibitor, EFV or DRV/r respectively.

Conclusion

In line with the most recent guidelines recommendations of integrase inhibitors-based regimens as preferred ART, the initiation of treatment based on these (especially in DTG) will decrease the number of transmissions in MSM populations that have condomless sex with serodiscordant couples.

The reduction of transmissions in the first 8 weeks after diagnosis when treatment is initiated soon reinforces the recommendation to establish ART as soon as possible.

Índice

Agradecimientos 3
Resumen 4
Abstract 8
Índice 12
Listado de figuras y tablas 14
Listado de tablas 14
Listado de figuras 15
Tabla de acrónimos 20
1. Introducción 22
1.1. Breve resumen histórico del VIH 23
1.2. Epidemiología 26
1.2.1. Mundo 26
1.2.2. España 29
1.3. Historia Natural de la infección por VIH 32
1.4. Diagnóstico del VIH 37
1.5. Tratamiento del VIH 39
1.6. Estrategias de prevención 43
2. Justificación 48
3. Hipótesis y Objetivos 51
3.1. Hipótesis 52
3.2. Objetivos 53
3.2.1. Objetivo 1: 53
3.2.2. Objetivo 2: 53
4. Material y Métodos 54
4.1. Descripción del modelo: 56
4.1.1. Evaluación las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento. 60
4.1.2. Evaluación del comportamiento de las transmisiones cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento. 62
4.2. Parámetros del modelo 63
4.2.1. Número de parejas seronegativas por paciente 63
4.2.2. Relaciones de riesgo 66
4.2.3. Carga Viral 69
4.2.4. Probabilidad de infección 75
4.2.5. Parámetros de resultado (*Outcomes*) 77
4.3. Escenarios de análisis: 80
4.3.1. Escenarios para evaluar las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento 80
4.3.2. Transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento 83
5. Resultados 85
5.1. Curvas de caída de la carga viral 86
5.2. Transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento 88

5.3. Transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento....108
6. Discusión....120
7. Conclusiones....129
8. Bibliografía....131
9. Apéndices....140
Apéndice I: Curvas de caída de carga viral según tratamiento en los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO....141
Estudio SINGLE....141
Estudio SPRING2....147
Estudio FLAMINGO....153
Apéndice II: Curvas de caída de carga viral de la combinación de los Inhibidores de la Integrasa (DTG y RAL)....162

Listado de figuras y tablas

Listado de tablas

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales comercializados en España. Fuente GESIDA (34) 40
Tabla 2. Pautas iniciales preferentes GESIDA/PNS 41
Tabla 3. Pautas iniciales alternativas GESIDA/PNS 41
Tabla 4. Otras pautas iniciales posibles GESIDA/PNS 41
Tabla 5 Descripción de parejas sexuales de riesgo en los dos últimos meses. Resultados del estudio START 63
Tabla 6 Número de relaciones reportadas en los últimos dos meses. Resultados del estudio START 66
Tabla 7 Relaciones reportadas en los últimos dos meses por tipo. Resultados del estudio START 68
Tabla 8. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro 70
Tabla 9. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes entre 10.000 y 100.000 copias por mililitro 70
Tabla 10. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes con 100.000 o más copias por mililitro 71
Tabla 11. Probabilidad estimada de adquirir VIH-1 por acto sexual con una pareja serodiscordante 76
Tabla 12. Resultados del caso base (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson) 90
Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad 1 (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 92
Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad 2 (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 94
Tabla 15. Resultados del análisis de sensibilidad 3 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson) 96
Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad 4 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 98
Tabla 17. Resultados del análisis de sensibilidad 5 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 100
Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad 6(duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson) 102

Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad 7 (duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 104
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad 8 (duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson) 106
Tabla 21 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Escenario Base 108
Tabla 22 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Escenario Base....109
Tabla 23 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Escenario base. 111
Tabla 24 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Análisis de sensibilidad (umbral inferior) 112
Tabla 25 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson....113
Tabla 26 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson....115
Tabla 27 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Análisis de sensibilidad (umbral inferior) 116
Tabla 28 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson....117
Tabla 29 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson 119

Listado de figuras

Figura 1. Prevalencia del VIH en adultos entre 15 y 49 años por regiones WHO. Fuente: WHO 2018 27
Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH en hombres que tienen sexo con hombres por cada 100.000 hombres. Datos de 2018. Fuente: *ECDC/OMS oficina regional para Europa* 30
Figura 3. Tasas de mortalidad por VIH y sida total y por sexos, evolución 1981-2015. Fuente Informe de Mortalidad por VIH y sida en España 2015 a partir de datos de la estadística de defunciones por causa de muerte del INE 31
Figura 4. Estructura del VIH. 32
Figura 5. Etapas del ciclo de replicación del VIH 34
Figura 6. Evolución de la enfermedad. Clasificación CDC 1992 36
Figura 7. Esquema del flujo de la simulación 59
Figura 8. Distribución discreta de pacientes por número de parejas de riesgo en los dos meses previos (adaptado de estudio START) 64

Figura 9 Distribución discreta de pacientes por número de parejas de riesgo. Asunción a 24 semanas a partir de los datos del estudio START 65
Figura 10. Distribución discreta de número de relaciones por paciente a partir de los datos del estudio START 67
Figura 11. Distribución discreta del tipo de relaciones a partir de los datos del estudio START 68
Figura 12. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes tratados con menos de 10.000 copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa 73
Figura 13 . Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes entre 10.000 y 100.000 copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa 74
Figura 14. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con 100.000 o más copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa 74
Figura 15. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes estudio SPRING2) 86
Figura 16. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes del estudio SINGLE) 87
Figura 17. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes del estudio FLAMINGO) 87
Figura 18. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados caso base 91
Figura 19. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 1 93
Figura 20. Diminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 2 95
Figura 21. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 3 97
Figura 22. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 4 99
Figura 23. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 5 101
Figura 24. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 6 103
Figura 25. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 7 105

Figura 26. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 8 107
Figura 27. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados caso base 110
Figura 28. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados caso base 111
Figura 29. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson 114
Figura 30. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad 1 115
Figura 31. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad 2 118
Figura 32. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson 119
Figura 33. Inicios de PrEP por País - Abril 2018. 127
Figura 34. Resultados STATA (SINGLE – EFV - <10.000) 141
Figura 35. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%) 142
Figura 36. Resultados STATA (SINGLE – EFV - ≥10.000 y <100.000) 142
Figura 37. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%) 143
Figura 38. Resultados STATA (SINGLE – EFV - ≥100.000) 143
Figura 39. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%) 144
Figura 40. Resultados STATA (SINGLE – DTG - <10.000) 144
Figura 41. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 145
Figura 42. Resultados STATA (SINGLE – DTG - ≥10.000 y <100.000) 145
Figura 43. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 146
Figura 44. Resultados STATA (SINGLE – DTG - ≥100.000) 146
Figura 45. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 147
Figura 46. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - <10.000) 147

Figura 47. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%) 148
Figura 48. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - ≥10.000 y <100.000) 148
Figura 49. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%) 149
Figura 50. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - ≥100.000) 149
Figura 51. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%) 150
Figura 52. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - <10.000) 150
Figura 53. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 151
Figura 54. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - ≥10.000 y <100.000) 151
Figura 55. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 152
Figura 56. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - ≥100.000) 152
Figura 57. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 153
Figura 58. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - <10.000) 153
Figura 59. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%) 154
Figura 60. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - ≥10.000 y <100.000) 154
Figura 61. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%) 155
Figura 62. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - ≥100.000) 155
Figura 63. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%) 156
Figura 64. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - <10.000) 156
Figura 65. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 157
Figura 66. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥10.000 y <100.000) 157
Figura 67. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTF (Media ± IC 95%) 158
Figura 68. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥100.000) 158
Figura 69. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - <10.000) 159
Figura 70. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 159
Figura 71. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥10.000 y <100.000) 160

Figura 72. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 160
Figura 73. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥100.000) 161
Figura 74. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%) 161
Figura 75. Resultados STATA (Combinación INI <10.000 copias/ml) 162
Figura 76. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± IC95%) 162
Figura 77. Resultados STATA (Combinación INI - ≥10.000 y <100.000) 163
Figura 78. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± 95%)....163
Figura 79. Resultados STATA (Combinación INI ≥ 100.000)....164
Figura 80. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con 100.000copias/ml o más al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± IC95%) 164

Tabla de acrónimos

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
Blip	Rebrote virológico transitorio aislado
CDC	Centro de Control de Enfermedades USA
/cob	Cobicistat
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DES	Simulación de Eventos Discretos (del inglés Discrete Events Simulation)
DT	Diagnóstico tardío
DRV/r	Darunavir potenciado con ritonavir
DTG	Dolutegravir
EA	Diagnósticos en enfermedad avanzada
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	Centro de Control de Enfermedades Europeo
EFV	Efavirenz
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ETR	Etravirina
ETS	Enfermedades de Transmisión Sexual
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
FV	Fracaso virológico
GESIDA	Grupo de Estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
HSH	Hombres teniendo sexo con hombres
IDV	Indinavir
II / INI	Inhibidor de la Integrasa
INSTI	Inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (sinónimo de Inhibidor de la Integrasa)
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
IP	Inhibidores de la Proteasa
IP/p	Inhibidor de la Proteasa potenciado
LIA	Inmunoblot Recombinante
LPV	Lopinavir

MR	Mutaciones de resistencia
MVR	Maraviroc
NVP	Nevirapina
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud
PNS	Plan Nacional sobre el Sida
PPE	Profilaxis post-exposición
PrEP	Profilaxis pre-exposición
/r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtida
TAF	Tenofovir Alafenamida
TAR	Tratamiento Antirretroviral
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UNAIDS/ONUSIDA	Programa de sida delas Naciones Unidas
VBA	Visual Basic para Aplicaciones
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-1	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
VIH-2	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2
VIS	Virus de la Inmunodeficiencia Simia
WB	Western Blot

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Breve resumen histórico del VIH

La infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es relativamente reciente. El primer informe oficial que describió lo que hoy se conoce como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) data de junio de 1981 (1).

Estudios más recientes de muestras de plasma y de tejidos conservados han determinado que el caso más antiguo de paciente infectado con Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) identificado data de 1959 en la actual República Democrática del Congo (2, 3).

Se considera que su origen más probable se produjo en el África central por el salto a humanos de una variante del virus de la inmunodeficiencia simia (VIS) que infectaba chimpancés (4). Aunque se cree que los primeros saltos pueden datar a finales del siglo XIX, la enfermedad permaneció restringida en la zona durante décadas lo cual condujo la selección de resistencias genéticas al virus en esta población (5), extendiéndose lentamente por la región y posteriormente al resto del mundo.

En 1983, dos años después de los reportes iniciales, se produjo por parte del Instituto Pasteur de París, el aislamiento del entonces denominado de retrovirus T- linfotrófico como el agente causante de esta enfermedad (6). Fue finalmente en 1986 cuando pasó a ser definido como VIH (7).

La caracterización del agente etiológico hizo posible, a mediados de la década de los 80 del pasado siglo, la identificación de las relaciones sexuales y el contacto con sangre infectada como las principales rutas de transmisión de la infección (8). Hay que destacar que durante aquellos años se identificó la molécula CD4+ del linfocito T como el receptor principal del virus, se desarrollaron y aprobaron los primeros test diagnósticos de la infección y se logró la secuenciación completa del VIH (9-11).

El 19 de marzo de 1987 la FDA aprobó la zidovudina (AZT), el primer tratamiento de la infección por VIH (12), que se siguió del desarrollo de otros fármacos, hasta que, a mediados de la década de los 90 del pasado siglo quedó bien establecida la combinación de tres fármacos como el terapia de elección bajo la denominación de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR/TARGA) (13). Este hito ha sido sin genero de dudas uno de los grandes avances médicos de los últimos decenios, pues marcó un punto de inflexión en la historia natural de la infección por VIH que pasó de ser invariablemente mortal para convertirse en una enfermedad crónica.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el programa ONUSIDA, en el camino de poner fin a la epidemia del sida en el 2030 tienen marcado como objetivo alcanzar como metas el llamado 90 – 90 – 90, lo que significa que el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH, que el 90% de las personas diagnosticadas con infección por VIH reciban terapia antiretroviral continuada, y que el 90% de las personas que reciben TAR alcancen la supresión viral (14).

Dada la eficacia del TARGA para el control de la enfermedad resulta clave reducir el número de personas que viven con VIH y desconocen estar infectadas, y disminuir el

número de pacientes con diagnóstico tardío (DT), aquellos que en el momento del diagnóstico presentan menos de 350 linfocitos CD4 por microlitro, y diagnósticos en enfermedad avanzada (EA), aquellos que en el momento del diagnóstico presentan menos de 200 células CD4 por microlitro o hay un diagnóstico simultáneo de VIH y SIDA.

1.2. Epidemiología

1.2.1. Mundo

Los últimos datos epidemiológicos publicados a nivel global proceden de 2019. Según las estimaciones del programa de SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS/ONUSIDA) había 37,9 millones [32,7 millones – 44,0 millones] de personas vivían con el VIH a finales de 2018 en todo el mundo.(15). Por otra parte, desde el comienzo de la epidemia han contraído la infección por el VIH 74,9 millones [58,3 millones – 98,1 millones] de personas.

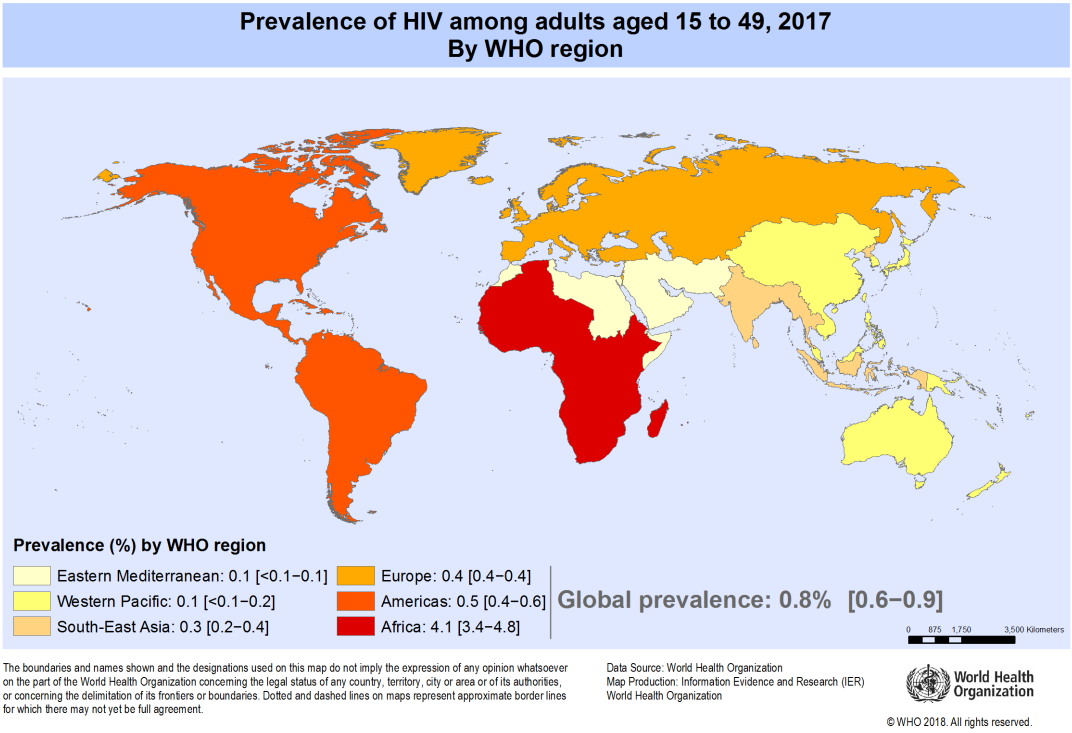
La información epidemiológica del 2018, revela una gran disparidad regional. De forma que hay 25,6 millones de personas viviendo con VIH, aproximadamente el 67,5% del total, proceden de África (este y sur de África 20,6; oeste y Centroáfrica) , mientras que tan sólo 2,2 millones [1,9 millones – 2,4 millones] proceden de Europa Occidental y Central, y América del Norte (aproximadamente un 5,8%) del total (15).

De los 37,9 millones de personas con VIH en 2018:

- 36,2 millones [31,3 millones – 42,0 millones] tenían 15 o más años, mientras 1,7 millones [1,3 millones – 2,2 millones] eran menores de 15 años.
- El 79% [67 - 92%] de las personas con VIH conocían su estado virológico respecto al VIH.
- El 62% [47% – 74%] tenían acceso a terapia antirretroviral
- El 82% [62% - >95%] de las mujeres embarazadas tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales para evitar la transmisión vertical.

La prevalencia global del VIH estimada para personas entre 15 y 49 años según los datos de la OMS para 2018 es de 0,8% [0,6% - 0,9%].(globalmente mantiene la misma tasa que en 2017). La variabilidad regional en cuanto a prevalencia puede verse en la **Figura 1**.

Figura 1. Prevalencia del VIH en adultos entre 15 y 49 años por regiones WHO. Fuente: WHO 2018



En cuanto a la incidencia, desde el pico alcanzado en 1997, la reducción de las nuevas infecciones por VIH ha sido de un 40% (15). En 2018 se produjeron un total de 1,7 millones [1,4 millones – 2,3 millones] de nuevas infecciones, de las cuales 1,08 millones, casi el 64% de estas, se produjeron en África frente a un 4,0% que se dieron en Europa Occidental y Central, y América del Norte(15).

Desde 2010 el descenso de nuevas infecciones ha sido del 16% en personas de 15 o más años mientras que el descenso en menores de 15 años ha sido del 41% (15).

En lo relativo a mortalidad, durante 2018 fallecieron 770.000 personas [570.000 personas – 1,1 millones] a causa de enfermedades relacionadas con el sida. Este parámetro muestra una tendencia a la baja desde el pico alcanzado en 2004 con 1,9 millones [1,4 millones – 2,7 millones] de forma que desde entonces se ha producido una disminución de más de un 59% de los casos de muerte relacionada con el sida (15).

A nivel global, la tuberculosis sigue siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con VIH siendo responsable de una de cada tres muertes relacionadas con el sida(15).

En relación con el objetivo 90-90-90, en 2018 el 79% de las personas que vivían con el VIH conocían su estado serológico respecto al VIH, de estos un 86% tenían acceso al tratamiento de los que un 81% habían logrado la supresión viral(15).

Existen cinco grupos de población que se ven afectados por la infección con VIH en una proporción muy superior al resto, estos son: hombres que tienen sexo con hombres (HSH), personas en prisión y otras instituciones cerradas, personas que se inyectan drogas, trabajadoras sexuales y mujeres transgénero (15). En 2018 estos grupos supusieron un 54% de las nuevas infecciones a nivel global aumentando este porcentaje a más del 95% de las infecciones nuevas de VIH en Europa Oriental, Asia Central, Oriente Medio y África septentrional. Siendo el riesgo de contraer VIH 22 veces mayor en HSH, 22 veces mayor en personas que se inyectan drogas, 21 veces mayor en trabajadoras sexuales y 12 veces mayor en mujeres transgénero(15).

1.2.2. España

En España, hay dos registros que recogen información epidemiológica sistemáticamente. Los nuevos diagnósticos de VIH son recopilados por el sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) (que desde 2013 tiene una cobertura del 100% de la población española). La información relativa al sida es recogida, desde su creación al inicio de la epidemia, por el Registro Nacional de SIDA. Los datos de ambos son utilizados por la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para la elaboración periódica del informe de vigilancia epidemiológica del VIH y sida (16).

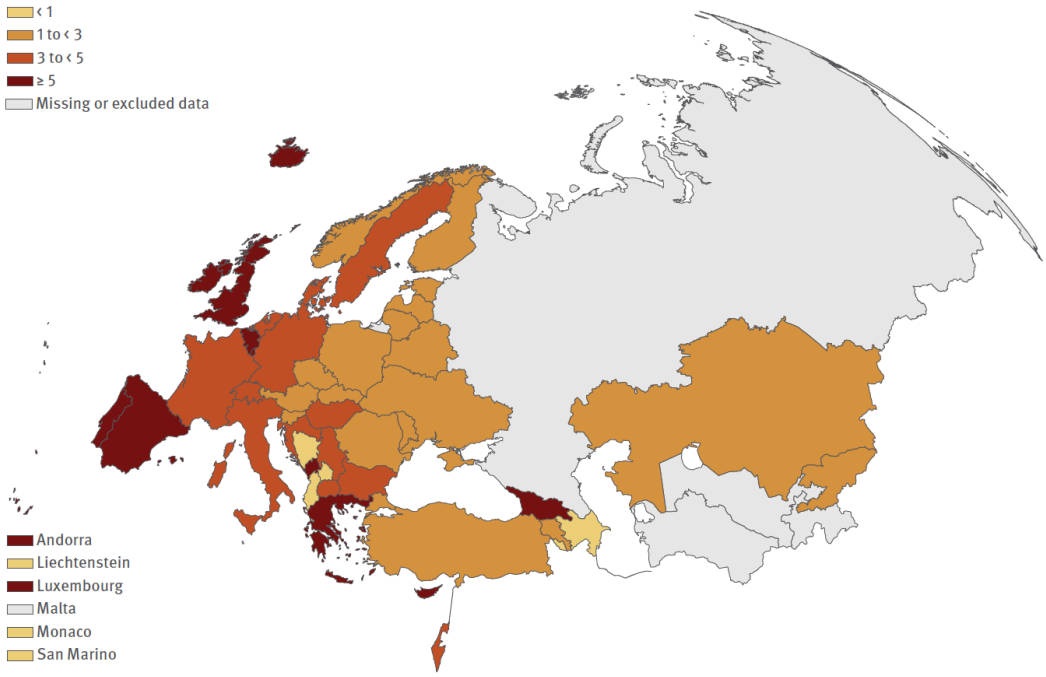
Según las estimaciones del programa de SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS/ONUSIDA) en 2018 había en España 150.000 [130.000 – 170.000] de personas infectadas por VIH (17), con una prevalencia estimada de la infección en adultos entre 15 y 49 años viviendo con VIH en 2017 es del 0,3% [0,3% - 0,4%] (17).

En relación con la incidencia, en 2018 hubo en España 3.244 nuevos diagnósticos de infección por VIH (2.766 en hombres y 478 en mujeres); de los cuales 1.828, algo más del 56% del total, corresponden al grupo de HSH (16). Dentro de Europa, España se encuentra entre los países con mayor incidencia de nuevos diagnósticos en HSH (**figura 2**)

En nuestro país, la frecuencia de nuevos diagnósticos de infección por VIH se ha mantenido estable desde el año 2000 hasta el año 2018 en el que la incidencia fue de 6,94 por cada 100.000 habitantes en 2016 (16), por encima de los 5,6 por cada 100.000 habitantes en que se situaba la media de la Unión Europea (18). Es de destacar que el 47,6% de las nuevas infecciones (46,1% en hombres y 56,9% en mujeres)

correspondieron a diagnósticos tardíos y el 28,1 % a diagnósticos con enfermedad avanzada (16).

Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH en hombres que tienen sexo con hombres por cada 100.000 hombres. Datos de 2018. Fuente: *ECDC/OMS oficina regional para Europa*



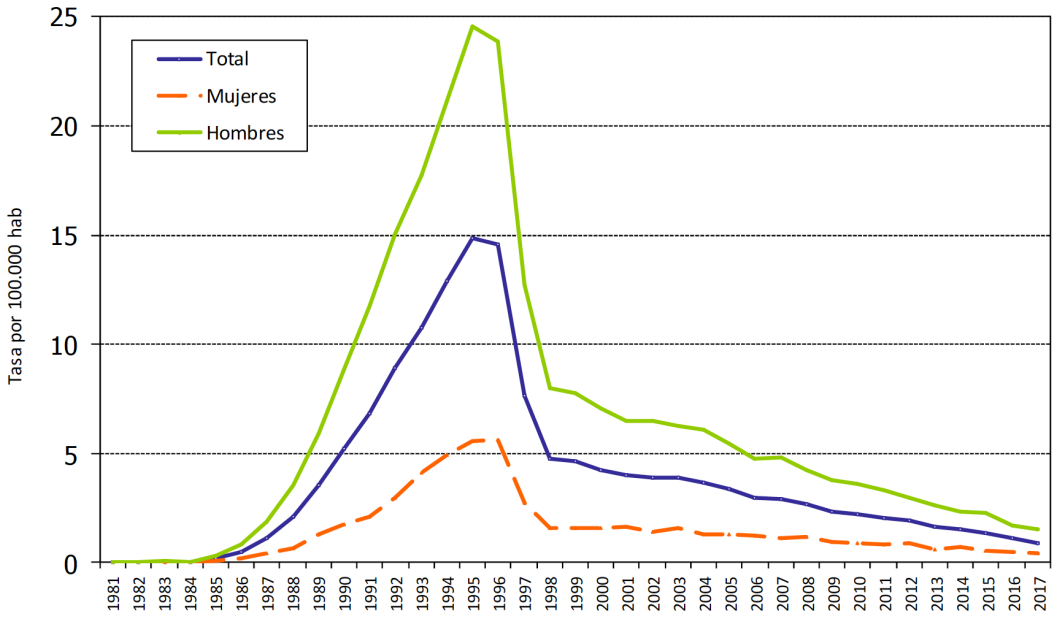
Desde el año 1981 han sido notificados en España 88.135 casos de sida (16), tras alcanzar su pico máximo a mediados de los años noventa del pasado siglo el número de casos notificados ha ido sufriendo un paulatino declive. En el año 2018 se notificaron 415 casos de sida de los cuales 154 fueron en HSH y 48 en personas que adquirieron la infección por inyección de drogas (16, 18).

En el período comprendido entre el inicio de la epidemia en 1981 y finales de 2017 se produjeron en España 59.102 muertes relacionadas con el sida, de las cuales el 80,9% ocurrieron en hombres y el 19,1% en mujeres. El pico de mortalidad se produjo en 1995 con 5.857 fallecimientos (4.741 hombres y 1.116 mujeres). La introducción del TAR de gran actividad dio lugar a un descenso abrupto en la mortalidad por VIH y sida

hasta 1998, y desde entonces la disminución de la mortalidad ha continuado descendiendo pero de forma más moderada (19). En 2017 se documentaron en España 442 muertes relacionadas con el sida lo que significa una tasa de mortalidad por sida de 0,9 por cada 100.000 habitantes (1,5 en hombres y 0,4 en mujeres (19). Aproximadamente el 55,7% de dichas muertes se concentraron en pacientes de entre 40 y 54 años (con un total de 246 muertes; 182 en hombres y 64 en mujeres) (20)

En la **figura 3** se muestra la evolución de la mortalidad por VIH y sida desde 1981.

Figura 3. Tasas de mortalidad por VIH y sida total y por sexos, evolución 1981-2015. Fuente Informe de Mortalidad por VIH y sida en España 2015 a partir de datos de la estadística de defunciones por causa de muerte del INE



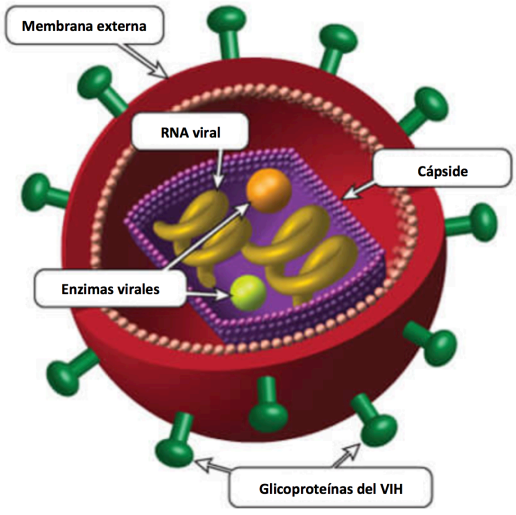
En relación con los objetivos del 90 – 90 – 90 en España, hay que destacar que un 82% de las personas infectadas por VIH conocen su estado serológico respecto a la infección, de ellas entre el 92% a el 96% reciben tratamiento, y de estas últimas, entre un 89% y un 94% de las personas tienen supresión viral de la replicación viral (21).

1.3. Historia Natural de la infección por VIH

Los virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2) se enmarcan dentro de la subfamilia *Lentivirus* de la familia *Retroviridae* (22, 23). El prefijo *lenti-* hace referencia a que estos virus tienen capacidad de producir enfermedades con largos períodos de incubación (23). Aunque VIH-1 y VIH-2 mantienen similitud genética, el primero es responsable de la pandemia mundial mientras que el segundo se considera menos patógeno y menos transmisible encontrándose principalmente confinado en África Occidental (22).

En la **figura 4** se muestra la estructura del VIH. En su parte externa consta de una bicapa lipídica donde se encuentran proteínas de membrana del huésped y glicoproteínas virales. En su parte interna, en el centro se encuentra una cápside de forma cónica que en su interior contiene dos cadenas idénticas de ARN de cadena simple. Codificadas en el genoma se encuentran las enzimas virales (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa (22, 23).

Figura 4. Estructura del VIH.



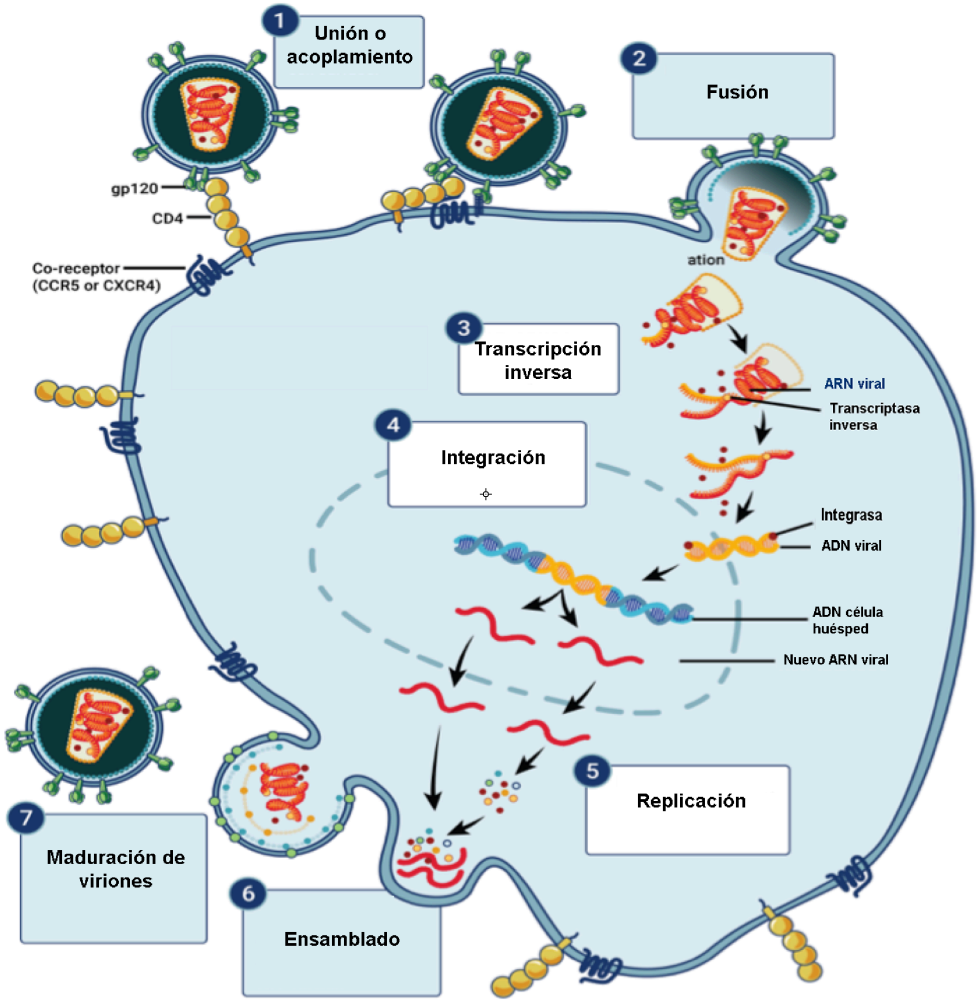
Adaptado de AIDSinfo.org (24)

Una vez el VIH es transmitido a un individuo seronegativo por vía sexual o por el contacto con sangre contaminada, este comienza su ciclo vital atacando al linfocito T CD4+ y utilizando su maquinaria celular para multiplicarse (24).

Tal y como se muestra en la **figura 5** el ciclo vital del VIH puede dividirse en las siguientes siete etapas:

- **Unión o acoplamiento**: en esta etapa el virus se une al linfocito T CD4+ acoplándose a receptores en su superficie.
- **Fusión**: de la membrana externa del virus y la membrana celular de la célula huésped. Esto permite la entrada del VIH al linfocito T CD4+ y la desestructuración de la cápside.
- **Transcripción inversa**: una vez en el interior de la célula el virus utiliza la transcriptasa inversa viral para convertir su ARN viral en ADN viral lo cual permite al material genético viral alcanzar el núcleo celular para combinarse con el material genético de la célula huésped.
- **Integración**: Una vez dentro del núcleo celular el virus libera la integrasa viral que permite la integración del DNA viral con el DNA celular.
- **Replicación**: el provirus integrado en el ADN celular comienza a utilizar la maquinaria celular para dar lugar a transcritos que servirán como ARN genómico y ARN mensajero que dará lugar a proteínas virales.
- **Ensamblado**: el nuevo VIH viral y las proteínas virales migran hacia la superficie celular y se ensambla para formar un virus inmaduro (no infeccioso).
- **Maduración de viriones**: el virus es liberado y la proteasa vírica rompe las proteínas del virus inmaduro creando un virus maduro.

Figura 5. Etapas del ciclo de replicación del VIH



Adaptado de National Institute of Allergy and Infectious Diseases (25)

La liberación de los viriones va acompañada de la destrucción del linfocito T CD4+, de forma que, cuando el individuo infectado no es capaz de compensarla se produce una depleción de los linfocitos quedando afectada su inmunidad.

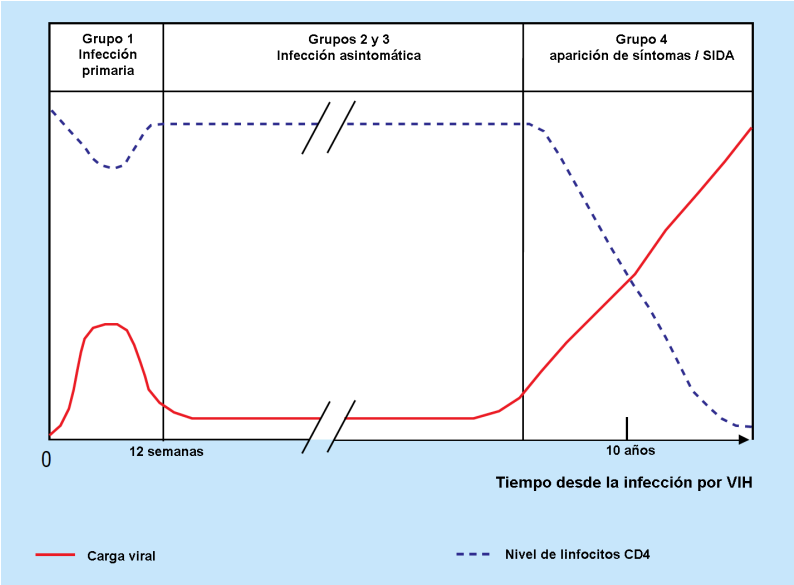
El *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) de los EEUU ha clasificado las distintas etapas de la historia natural de la enfermedad en cuatro grupos en función de la carga viral, el grado de inmunosupresión (medido por la cifra de linfocitos T CD4+) y la presencia o no de síntomas y signos clínicos (26). Estos grupos son:

- **Grupo 1 - infección primaria de VIH (seroconversión o infección aguda por VIH)**: corresponde al estado tras la adquisición del VIH. Durante esta etapa el paciente puede mostrar síntomas moderados e inespecíficos (similares a una mononucleosis infecciosa) durante una o dos semanas por lo que si no hay sospecha por infección con VIH puede permanecer sin diagnosticar. En esta etapa hay una alta tasa de replicación del VIH que lleva a un aumento de la carga viral plasmática (CVP) y una caída en la cifra de linfocitos T CD4+. Esta situación es transitoria y se resuelve con la aparición de los anticuerpos frente al VIH que producen la caída de la carga viral y la elevación de los linfocitos T CD4+ (26).
- **Grupo 2 – infección asintomática:** durante esta etapa la CVP se mantiene en niveles bajos y la tasa de replicación es lenta manteniéndose dentro de límites normales la cifra de linfocitos T CD4+.
- **Grupo 3 - Linfadenopatía generalizada persistente**: en este estado el único signo es la linfadenopatía, definida por la presencia de crecimiento ganglionar al menos en dos territorios extra-inguinales no justificables por otra causa..
- **Grupo 4 – Infección sintomática por VIH, sida**: la destrucción de linfocitos T CD4+ de forma continuada va mermando poco a poco a la capacidad de respuesta ante la infección por parte del huésped hasta un momento en el que la recuperación de linfocitos T CD4+ comienza a ser insuficiente produciéndose un repunte de la CVP y una disminución progresiva del recuento de linfocitos T CD4+. La definición de caso de sida incluye a los pacientes infectados con VIH con menos de 200 linfocitos T CD4+ por milímetro cúbico de sangre o con un porcentaje de los mismos inferior al 14% de los linfocitos totales, o la presencia

de una enfermedad definitoria de sida como pueden ser tuberculosis pulmonar, cáncer cervical invasivo o neumonía recurrente (27).

En la **figura 6** se esquematiza la historia natural de la infección por VIH y se muestra la evolución de la CVP y la cifra de linfocitos T CD4+.

Figura 6. Evolución de la enfermedad. Clasificación CDC 1992



Adaptado de A. Mindel & M. Tenant- Flowers (26)

1.4. Diagnóstico del VIH

Como hemos comentado anteriormente, la disminución del diagnóstico tardío y el diagnóstico con enfermedad avanzada son acciones clave en la respuesta a la epidemia. Por este motivo, organismos como la OMS y ECDC (*European Centre for Diseases Prevention and Control*) recomiendan la realización de la prueba del VIH a toda la población y en especial a las poblaciones más vulnerables (28). Esta recomendación se justifica no solo por los beneficios individuales que obtiene la persona diagnosticada al poder acceder al TAR sino también porque las personas infectadas por VIH y no diagnosticadas presentan más prácticas sexuales de riesgo lo que hace que su tasa de transmisión sea 3,5 veces superior a la de aquellas que han sido diagnosticados (29).

El diagnóstico de la infección por VIH se basa en una estrategia de dos pasos realizándose primero un análisis de cribado que, en el caso de ser positivo es verificado por un análisis confirmatorio de la misma muestra. En caso de dar nuevamente resultado positivo se completa el estudio con una técnica de cribado en una nueva muestra (descarte de errores por mala identificación o contaminación de las muestras) (30).

- **Técnicas de cribado**: Actualmente para los entornos sanitarios se recomiendan los ELISA de 4ª generación que simultáneamente determinan anticuerpos (anti-VIH-1 y anti-VIH-2) y antígeno p24 del VIH-1. Son técnicas que muestran sensibilidades cercanas al 100% (31, 32). Alternativamente a estas pruebas es posible el uso de pruebas rápidas, de fácil realización e interpretación subjetiva (no automatizadas) que ofrecen un resultado en menos de 30 minutos (30).

- **Técnicas de confirmación**: la más utilizada es el Western Blot (WB) aunque también se utiliza el Inmunoblot Recombinante (LIA) (30). En el caso del WB se trata de una técnica de inmunoelectrotransferencia mientras que la LIA es un inmunoensayo en línea con antígenos recombinantes (33).

Una persona con diagnóstico positivo debe ser derivada para seguimiento y valoración del tratamiento (30).

1.5. Tratamiento del VIH

Hasta ahora no existe ningún tratamiento capaz de erradicar el VIH del organismo, por lo que el objetivo del tratamiento es el logro de la la supresión completa y persistente de la replicación viral. Actualmente, las guías terapéuticas recomiendan la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH-1, independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+. La justificación de esta recomendación de tratamiento universal y precoz es triple: evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo del mismo sobre posibles morbilidades coexistentes (34).

Antes de iniciar el TAR debe realizarse una evaluación clínica completa del paciente que incluya una anamnesis detallada que documente las comorbilidades del paciente y los tratamientos que recibe, así como una exploración física completa. Además, se deben llevar a cabo diferentes exploraciones complementarias como, hematimetría y perfil completo de bioquímica sérica, determinación de subpoblaciones linfocitarias y de carga viral plasmática (CVP), algunos estudios serológicos para descartar coinfecciones o para evaluar la presencia de inmunidad frente a las mismas, la prueba de la tuberculina o quantiferon TB, una radiografía de tórax y, en el caso de las mujeres, citología del cuello del útero (35).

Se recomienda realizar una segunda revisión un mes después de haber iniciado el TAR. Con posterioridad, y dependiendo de la respuesta al mismo y la situación clínica del paciente, se llevarán a cabo revisiones de seguimiento cada 4 - 6 meses. Durante las revisiones, además de monitorizar la CVP y la cifra de linfocitos T CD4+, se realiza un

seguimiento integral del estado de salud del paciente con énfasis particular en la prevención y control de las diferentes comorbilidades que puedan presentar (35).

Actualmente existen seis familias de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH. En la **tabla 1** se muestran estas familias, el mecanismo de acción y los fármacos de cada familia que están actualmente comercializados en España.

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales comercializados en España. Fuente GESIDA (34)

Familia	Mecanismo de acción	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)	Inhibición de la transcripción inversa	abacavir (ABC); didanosina (ddI); emtricitabina (FTC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); tenofovir (TDF); tenofovir alafenamida (TAF); zidovudina (AZT)
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)	Inhibición de la transcripción inversa	efavirenz (EFV); etravirina ((ETR); nevirapina (NVP); rilpivirina (RPV), doravirina* (DOR)
Inhibidores de la proteasa** (IP)	Inhibición de la proteasa en la maduración de los viriones	atazanavir (ATV); darunavir (DRV); fosamprenavir (FPV); Indinavir (IDV); lopinavir (LPV); saquinavir (SQV); tipranavir (TPV)
Inhibidores de la integrasa (II/INI)	Inhibición de la integración	dolutegravir (DTG); elvitegravir (EVG) ** ; raltegravir (RAL); bictegravir (BIC)***
Inhibidores de la fusión	Inhibición de la fusión	enfuvirtida (T-20)
Antagonistas del co-receptor CCR5	Inhibición de la etapa de acoplamiento	maraviroc (MVR)

** Pendiente de comercialización; ***Potenciados con ritonavir (/r) o Cobicistat (/cob); ** Potenciado con Cobicistat (/cob); *** La decisión de precio y financiación de bictegravir es posterior al informe de GESIDA*

En la actualidad las pautas recomendadas para el **TAR inicial** de la infección por el VIH-1 consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN o a un IP potenciado (IP/p). Con estas combinaciones pueden alcanzarse cargas virales plasmáticas inferiores a 50 copias por mililitro en más del 80%-90% de los casos a las 48 semanas (34). En las **tablas 2, 3 y 4** se muestran diferentes combinaciones de TAR de inicio recomendadas por GESIDA/PNS (Grupo de

Estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica/Plan Nacional sobre el Sida) .

Tabla 2. Pautas iniciales preferentes GESIDA/PNS

Tercer fármaco	Pauta
INI	DTG/ABC/3TC
	DTG + FTC/TAF
	RAL + FTC/TAF
	BIC/FTC/TAF

Se consideran pautas preferentes aquellas aplicables a la mayoría de los pacientes, que han mostrado superioridad o no-inferioridad en ensayos clínicos y que presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o bajo riesgo de interacciones (34).

Alternativamente pueden utilizarse pautas que, no considerándose preferentes por tener eficacia inferior a estas o desventajas potenciales o restricciones en su indicación pueden ser de elección en subgrupos de pacientes (34).

Tabla 3. Pautas iniciales alternativas GESIDA/PNS

Tercer fármaco	Pauta
INI	EVG/c/FTC/TAF DTG+3TC*
IP potenciado	DRV/cob/FTC/TAF
	DRV/p** + FTC/TAF
ITINN	DOR***+FTC/TAF o DOR***/3TC/TDF RPV****/FTC/TAF

** En pacientes con CD4 + superiores a 200µL y carga viral plasmática inferior a 500.000 copias/mL **/p = Potenciados con ritonavir (/r) o Cobicistat (/cob); *** Pendiente de comercialización en España; **** En pacientes con carga viral plasmática inferior a las 100.000 copias/ml*

Aunque presenten menor evidencia de su eficacia o desventajas respecto a los dos grupos anteriores existen otras pautas pueden ser utilizadas.

Tabla 4. Otras pautas iniciales posibles GESIDA/PNS

Tercer fármaco	Pauta
INI	RAL + ABC/3TC
IP potenciado	ATV/p* + FTC/TAF**
	DRV/p* + ABC/3TC
ITINN	EFV + FTC/TAF**

**/p = Potenciados con ritonavir (/r) o Cobicistat (/cob); Si el paciente está utilizando rifampicina el TAF se sustituye por TDF*

El éxito del TAR va a verse condicionado por la adherencia (capacidad del paciente en el cumplimiento de la pauta de tratamiento), la tolerabilidad (aspectos relacionados con el tamaño de la forma farmacéutica, el número de comprimidos y la aceptación de los pacientes), los efectos adversos producidos por el TAR y la posibilidad de interacciones farmacológicas (con terapias destinadas al tratamiento de comorbilidades).

Con respecto al **fracaso del TAR** pueden darse tres situaciones:

- **Fracaso virológico (FV)**: CVP > 50 copias/mL, confirmada en una segunda muestra consecutiva tras 24 semanas desde el inicio del TAR. Si la CVP basal fue muy elevada pueden necesitarse más de 24 semanas para alcanzar una CVP < 50 copias/mL (especialmente si la pauta incluye IP/p). El fracaso virológico puede suceder con o sin selección de mutaciones de resistencia (MR) (34).
- **Rebrote virológico transitorio aislado (*"Blip"*)***:*** Se define como la presencia aislada de una CVP entre 50 y 200 copias /mL. Los blips carecen de relevancia clínica. Sin embargo, cuando son frecuentes o alcanzan valores entre 500 y 1.000 copias/mL se asocian con fracaso virológico en ocasiones con aparición de mutaciones de resistencia. Es estos casos, se aconseja un seguimiento estrecho con evaluación de la adherencia y de posibles interacciones, y cambio a un TAR de elevada barrera genética a la resistencia en el caso de que el paciente no lo estuviera tomando (34).
- **Fracaso inmunológico**: Se define como la incapacidad de alcanzar una cifra de linfocitos T CD4+ igual o superior a 200 células/microL a pesar de haberse logrado una CVP < 50 copias/mL de forma mantenida. El fracaso inmunológico

no requiere modificación del TAR, salvo que alguno de los fármacos antirretrovirales tenga potencial para producir linfopenia como AZT o la combinación de TDF + ddI (34).

En pacientes con CVP suprimida, en ocasiones se debe modificar el TAR para hacerlo más simple o para prevenir o manejar diferentes efectos adversos o interacciones faracológicas. En estos casos, se aconseja que la nueva pauta sea una de las combinaciones recomendadas como preferentes para el TAR de inicio. Si esto no es viable, se debe optar por alguna de las pautas de TAR consideradas como alternativas o posibles (34).

En los pacientes con fracaso virológico que precisen un tratamiento de rescate, tras el nuevo tratamiento se debe confeccionar teniendo presente la historia farmacológica y los estudios de resistencia y se debe instaurar lo antes posible. El objetivo en estos casos es conseguir la supresión mantenida de la carga viral, lo que requiere generalmente de la introducción de 3, o al menos 2, fármacos activos incluyendo preferentemente uno de una nueva familia (34).

Los pacientes diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad suelen requerir adicionalmente al TAR fármacos para el tratamiento o la tratamientos la prevención primaria o secundaria de diferentes infecciones oportunistas (36).

1.6. Estrategias de prevención

A pesar de que hasta el momento ningún método de prevención ha podido terminar con la epidemia por VIH existen métodos que han demostrado efectividad en reducir el riesgo de infección.

La salud pública por medio de numerosas investigaciones sobre las conductas de riesgo (37-39), y la educación para la salud, como herramienta para la adopción de cambios de comportamiento, son componentes fundamentales de las estrategias de prevención.

En este sentido, desde el inicio de la epidemia han sido importantes las campañas de información en medios de comunicación de masa, centros educativos, entornos sanitarios. En la actualidad, las redes sociales nos ofrecen una herramienta indispensable tanto para el estudio de conductas como para la puesta en marca de campañas de prevención o cribado del VIH (40, 41).

Las estrategias preventivas difieren según la vía de transmisión. En el caso de la transmisión materno-fetal, la prevención descansa principalmente en el tratamiento de la madre durante el embarazo y, en algunos casos, en la práctica de cesárea y la administración al neonato de profilaxis para prevenir la transmisión vertical (TV). En cualquier caso, el riesgo de infección en el neonato va a depender de si la madre recibe o no TAR y de la carga viral que esta presente en el momento del parto (42).

Con respecto a la transmisión en usuarios de drogas inyectables, tradicionalmente las medidas preventivas han ido encaminadas a evitar la inyección de sustancias como por ejemplo las terapias de deshabituación y de sustitución con metadona, y a evitar el uso compartido de jeringuillas y material de inyección mediante programas de intercambio de jeringuillas (43).

En cuanto a la transmisión por vía sexual las estrategias de prevención tradicionales se han basado en la abstinencia sexual, la monogamia y el uso adecuado de preservativos

(masculinos y femeninos) y lubricantes hidrosolubles. La existencia de grupos de riesgos vulnerables en las que la incompatibilidad de estas con su estilo de vida hace que estas estrategias se muestren ineficaces.

Actualmente podemos destacar las siguientes estrategias de prevención del VIH en las que no está involucrado el uso de fármacos antirretrovirales:

- **Circuncisión del varón seronegativo**: existen evidencias de que esta, por la eliminación de una vía de entrada (las heridas durante la penetración), disminuya el riesgo de contraer VIH cuando la relación es insertiva (44, 45).
- ***Serosorting***: es una estrategia de reducción de riesgos basada en únicamente mantener relaciones sin protección entre personas que presentan el mismo estado serológico. En el caso de personas seronegativas esto sólo sería posible en la primera relación tras una prueba negativa por lo que un indicador de que se está utilizando esta práctica podría ser un incremento en las pruebas de diagnóstico (46, 47).
- **Otras estrategias de reducción de riesgos** son el posicionamiento estratégico (la pareja seronegativa es la que asume el rol insertivo en la relación anal) y la retirada antes de la eyaculación (48) ambas pueden tener una relativa eficacia sobre todo en combinación con otras medidas.

Por último, destacan las siguientes medidas preventivas en las que está involucrado el uso de fármacos antirretrovirales:

- **Uso del TAR a todos las personas diagnosticadas de VIH**: existe evidencia que muestra que la transmisión sexual de la enfermedad disminuye drásticamente

en los casos de parejas serodiscordantes en las que la persona seropositiva, no presenta ninguna otra enfermedad de transmisión sexual (ETS), recibe y es adherente al TAR y ha alcanzado la supresión de la carga viral (49-51).

- **Profilaxis post-exposición (PPE)**: Consiste en la administración de TAR a una persona seronegativa que ha sufrido una exposición "accidental" al VIH. Está aconsejada en personas con exposición de riesgo al VIH esporádica y excepcional, como medida de prevención secundaria tras una exposición accidental de profesional sanitario y en los casos de fallo de la prevención primaria como son el uso compartido de material de inyección en el caso de usuarios de drogas parenterales, o la no utilización, rotura o deslizamiento del preservativo en relaciones sexuales de parejas serodiscordantes. La profilaxis debe realizarse lo antes posible y nunca pasadas las 48-72 horas de la exposición. Se recomienda la utilización de TDF/FTC con RAL durante 28 días como pauta preferente. Alternativamente puede utilizarse como tercer agente otro INI (DTG o EVG/cob) o un IP/p (52-54).
- **Profilaxis Pre-exposición (PrEP)**: Se basa en el uso de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH por parte de personas seronegativas altamente expuestas a la infección por no siempre practican sexo seguro (55-59). Esta se realiza con la administración diaria de FTC/TDF cuya indicación fue aprobada por Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2016 (60). Con el fin de evitar la aparición de resistencias a FTC debe asegurarse la adherencia al tratamiento (59). Las recomendaciones del plan nacional sobre el sida en España fijan como criterios de elegibilidad en España a HSH y personas

transexuales seronegativas, mayores de edad y que cumplan al menos dos de los siguientes criterios de alto riesgo de infección por VIH en el último año:

- más de 10 parejas sexuales diferente; - sexo anal sin protección; - Uso de drogas asociadas a relaciones sexuales sin protección (chemsex); - Varios usos de PPE; - Al menos una ETS bacteriana (61).

Al no existir estudios a largo plazo sobre la PrEP se recomienda evaluarla periódicamente (seguimientos cada tres meses) y suspenderla a petición del paciente, por fallo en el seguimiento, por mala adherencia, por desaparición de las prácticas de riesgo o por la aparición de toxicidades (61).

- **Uso de microbicidas tópicos**: consiste en la aplicación tópica de microbicidas que incorporan fármacos antirretrovirales en vagina o recto de la pareja seronegativa antes de la relación sexual de riesgo. Al igual que la PrEP para maximizar su efectividad es indispensable una buena adherencia en su uso (62-64).

Por último ha habido intensos esfuerzos de investigación para la consecución de una vacuna efectiva frente al VIH que hasta ahora han sido infructuosos consiguiendo resultados modestos en la reducción de la infectividad del VIH (65-68).

2. Justificación

2. Justificación

Desde la instauración del TARGA y su continua mejora con la inclusión en este de fármacos mejor tolerados, se ha reducido la morbilidad y la mortalidad especialmente en países desarrollados donde está más extendido el acceso al TAR (16, 20, 69, 70).

A pesar de esto, existen grupos de población en los que la incidencia de infección por VIH no ha logrado alcanzar las reducciones observadas el resto de la población. Una de estas poblaciones es la de HSH que mantiene una probabilidad de infectarse por VIH 27 veces superior a la de la población general (70). Es el único grupo en Europa donde en vez de reducirse la incidencia han aumentado los nuevos casos suponiendo un 42% de los nuevos casos del continente (69). En España un 53% de los nuevos diagnósticos corresponden a este grupo de pacientes (16). A pesar de ser el grupo más concienciado respecto a la infección por VIH y siendo los que más frecuentemente se realizan la prueba del VIH (69) este incremento puede explicarse por la mayor prevalencia de VIH en esta población (9,6% en HSH frente al 0,8% de la población general) y el alto riesgo de transmisión en las prácticas sexuales anales (69) que puede verse agravado por prácticas como chemsex (consumo de drogas durante las relaciones sexuales) (71, 72).

Dado que se trata del grupo de riesgo que más frecuentemente se realizan la prueba y la mayor prevalencia de este grupo, se necesitan más esfuerzos en la línea de disminuir las transmisiones asegurando el tratamiento, lo antes posible, de todas las personas diagnosticadas para que estas alcancen la supresión virológica, y la utilización de la profilaxis PrEP en la población de riesgo.

La evidencia que muestra que reducción de la carga viral en los pacientes tratados con II es más rápida que en otras familias (73, 74). Aunque se desconoce el significado clínico que supone esta caída rápida de la carga viral una serie de 4 casos de mujeres gestantes infectadas con VIH-1 mostró que la disminución rápida de la carga viral por el tratamiento con II podía conducir a una reducción del riesgo de transmisión vertical en la última etapa del embarazo y parto.

Teniendo en cuenta lo anterior, y atendiendo a la estrategia de prevención que aboga por el tratamiento de todos los pacientes infectados es necesario obtener datos que nos ayuden a determinar el TAR más beneficioso para esta estrategia y cuando comenzar el tratamiento.

De esta forma, la modelización matemática nos permite verificar si el uso de INI en el tratamiento de las personas diagnosticadas en lugar de otras alternativas podría implicar una reducción en el número de transmisiones durante las primeras semanas de tratamiento.

Del mismo modo podemos determinar la influencia en el número de transmisiones que el inicio temprano del tratamiento puede suponer.

3. Hipótesis y Objetivos

3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

Para la instauración de la estrategia de prevención consistente en tratar a todos los pacientes infectados por VIH-1 se hace necesario tener datos suficientes que nos ayuden a seleccionar el TAR más beneficioso que puede utilizarse y nos permitan determinar cuando instaurar dicho tratamiento.

El inicio de TAR basado en inhibidores de la integrasa ha sido asociado con una caída más rápida de la carga viral que las observadas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa. El impacto clínico de esta caída abrupta de carga viral es desconocido, aunque existen datos que sugieren que un descenso de carga viral podría disminuir el riesgo de transmisión vertical durante la última etapa del embarazo (75).

Teniendo esto en consideración, el presente estudio se basa en la hipótesis de que la caída más rápida de la carga viral puede reducir la transmisión horizontal de la infección por VIH-1 de hombres seropositivos naïves que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres seronegativos después del inicio del TAR.

Para ello, a partir de los datos de carga viral durante las primeras 8 semanas de tratamiento procedentes de ensayos clínicos, de las conductas sexuales de los hombres que tienen sexo con otros hombres y de las probabilidades de transmisión por tipo de acto sexual procedentes de la bibliografía diseñamos un modelo matemático basado en la simulación de eventos discretos que nos muestra la probabilidad de transmisión del VIH de hombres seropositivos que tienen sexo con otros hombres seronegativos.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo 1:

Con el objeto de obtener datos que nos ayuden a la toma de decisiones de selección del TAR de inicio a instaurar:

Estimar el número de transmisiones de VIH-1 evitadas entre hombres seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres seronegativos durante las primeras semanas tras la iniciación del TAR que utilizan como tercer agente los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la proteasa utilizados en los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO.

3.2.2. Objetivo 2:

Con el objeto de obtener datos que nos ayuden a decidir cuando instaurar el TAR seleccionado:

Analizar el efecto del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento en el número de transmisiones de VIH-1 en pacientes varones seropositivos que tienen relaciones sexuales de riesgo con parejas seronegativas.

.

4. Material y Métodos

4. Material y Métodos

La realización de un ensayo clínico para evaluar el impacto diferencial sobre las transmisiones del VIH-1 entre hombres seropositivos que inician terapia antiretroviral con los distintos regímenes de tratamiento y tienen sexo sin protección con parejas masculinas seronegativas se hace en la práctica inviable debido a, por un lado razones logísticas por el elevado volumen de pacientes necesarios para determinar la probabilidad de dicha transmisión como por razones éticas al exponer a la enfermedad pacientes seronegativos sin protección.

Debido a esto hemos optado por utilizar la modelización matemática para determinar dicho impacto. La probabilidad de transmisión va a depender del número de parejas sexuales seronegativas, de los actos sexuales sin protección que se mantienen con estas parejas y de algunos parámetros que definen la capacidad transmitir la infección por parte del hombre seropositivo como son su carga viral en el momento del acto sexual no protegido, el tipo de acto sexual y la presencia o no de otras enfermedades de transmisión sexual.

4.1. Descripción del modelo:

Para determinar el número de transmisiones producidas por hombres VIH-1 seropositivos que tienen sexo no protegido con hombres seronegativos durante las primeras semanas tras iniciar el tratamiento antirretroviral se ha desarrollado un modelo de simulación de eventos discretos (DES) utilizando Microsoft Excel (2016) y Visual Basic para Aplicaciones (VBA).

La DES es un enfoque de simulación que nos permite describir el comportamiento de elementos individuales dentro de un sistema complejo como una secuencia ordenada de eventos que pueden suceder (o no) en un momento del tiempo determinado (76-78).

La metodología de la DES es un instrumento cada vez más utilizado en la evaluación económica de intervenciones sanitarias en general (79, 80) y en particular el campo del VIH-1 (81-83).

De esta forma el DES nos ofrece la posibilidad de emular la vida del hombre seropositivo que inicia o no TAR y describir a lo largo del tiempo su conducta sexual (parejas, número y tipo de relaciones de sexo no protegido) y la variación de la carga viral en función del tiempo, lo cual va a determinar la probabilidad de transmisión de la infección en el momento del contacto sexual.

Con este enfoque se han modelizado cinco millones de individuos teóricos para determinar el número de infecciones transmitidas cuando la persona simulada ha iniciado tratamiento con un régimen que utiliza como tercer agente efavirenz (EFV), raltegravir (RAL), darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) y dolutegravir (DTG) o cuando este no recibe tratamiento.

La determinación de un millón como número de individuos se hace para, atendiendo al teorema central del límite y a la ley de los grandes números, asegurar que el número de repeticiones realizadas es suficientemente grande para la convergencia de los resultados (84).

Dependiendo del tratamiento utilizado el individuo simulado tiene una disminución de la carga viral. Tal y como se describe en el apartado parámetros, esta caída ha sido modelizada a partir de los datos de los ensayos clínicos SINGLE (85), spring-2 (86) y FLAMINGO (87). De forma que una vez comienza la simulación cada paciente va progresando en el tiempo conforme describe el flujo mostrado en la **Figura 7**. El modelo, en base a los parámetros de carga viral, actividad sexual y riesgo de transmisión, comprueba si se ha producido un evento de transmisión de la enfermedad. Si este se produce sus datos quedan registrados y se pasa a la siguiente pareja sexual. En caso de no haberse dado la transmisión, el modelo continúa comprobando una a una las sucesivas relaciones de riesgo con la pareja actual, creando un bucle que se repite hasta que se produce un evento de transmisión o el paciente finaliza el número de relaciones que tiene asignada a esa pareja sexual. Una vez ocurrido esto se comienza a evaluar a una nueva pareja del paciente. Todo esto ocurre hasta que el tiempo de simulación finaliza (se ha alcanzado el horizonte temporal). Una vez sucede esto se procede a evaluar al siguiente paciente y se repite el proceso hasta finalizar el tiempo de simulación del último paciente.

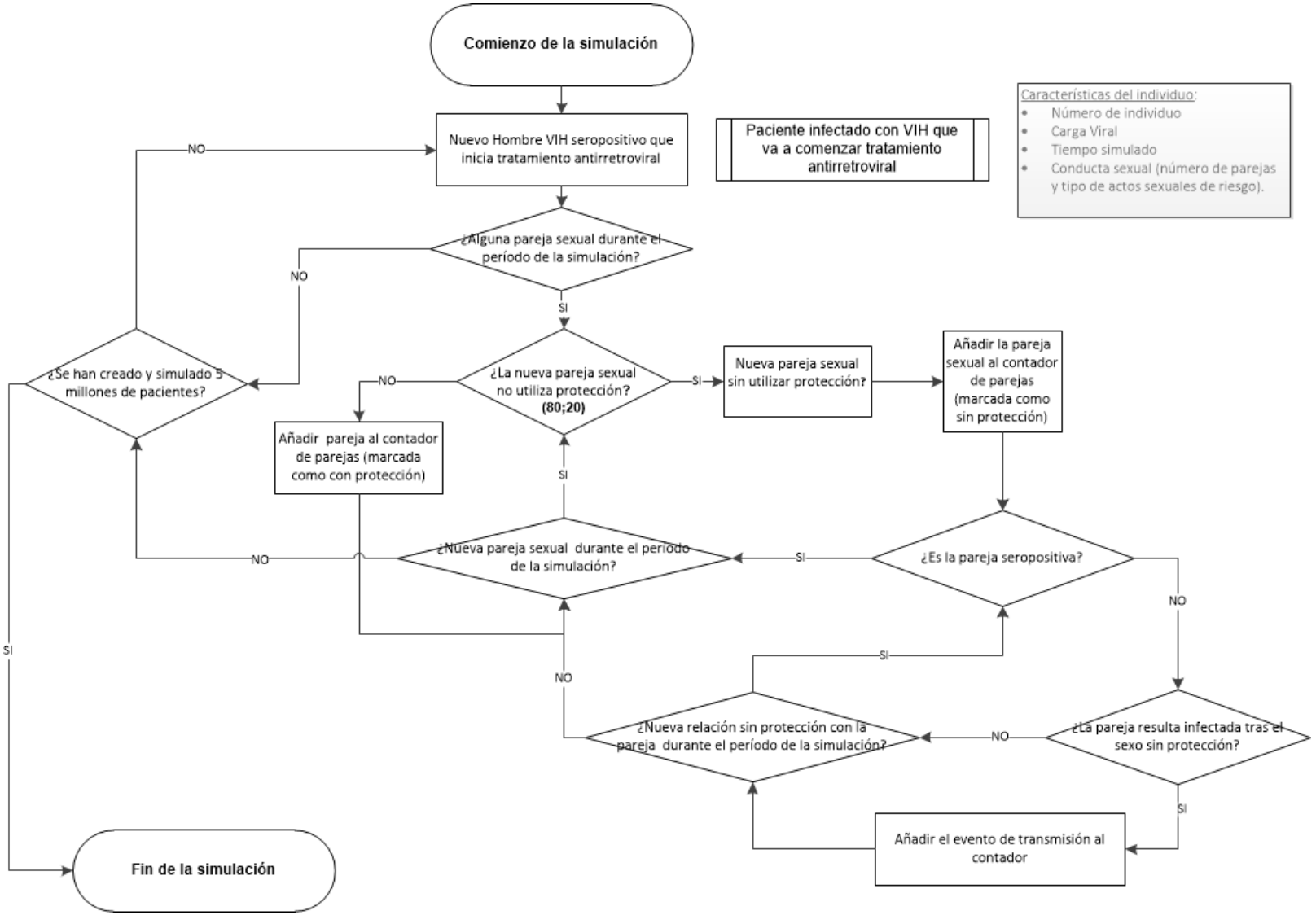
El modelo matemático dispone de una serie de variables de seguimiento que van a almacenar el tiempo transcurrido y los eventos que se han ido produciendo (que al inicio de la simulación se encuentran fijados en el valor 0) y unos atributos: número de

parejas sexuales para el período de análisis, número, tipo y cronología de las relaciones sexuales sin protección por pareja. Los valores fijados para estos atributos en cada individuo simulado se obtienen aleatoriamente a partir de las distribuciones matemáticas que los describen.

Se han establecido períodos de análisis de 8 semanas para la comparación de las tres opciones de tratamiento evaluadas y la evaluación del comportamiento de las transmisiones en función tiempo en que se tarda en instaurar del tratamiento a partir del diagnóstico.

En el caso de la comparación de las opciones de tratamiento se ha considerado la realización de diversos análisis de sensibilidad ampliando el período de análisis a 24 semanas.

Figura 7. Esquema del flujo de la simulación



4.1.1. Evaluación las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento.

Cada individuo es replicado para obtener nueve clones matemáticos cada uno de los cuales va a recibir tratamiento. El primero usa como tercer agente DTG (basado en los datos de carga viral del estudio SINGLE), el segundo recibe DTG (basado en el estudio SPRING-2), el tercero DTG (basado en el estudio FLAMINGO), el cuarto EFV (basado en el estudio SINGLE), el quinto RAL (basado en el estudio SPRING-2) y el sexto DRV/r (basado en el estudio FLAMINGO), los tres últimos clones van a permanecer sin recibir tratamiento alguno manteniendo durante toda la simulación respectivamente las cargas virales basales de los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO. Para cada uno de los clones matemáticos es asignada una curva de caída de carga viral que se obtiene aleatoriamente a partir las distribuciones matemáticas que describen la disminución de carga viral producida dependiente de cada tratamiento derivadas de su correspondiente ensayo clínico. En el caso de los clones que no reciben tratamiento se asigna aleatoriamente un valor obtenido a partir de la distribución de los valores basales de carga viral en cada estudio.

Conforme progresa la simulación la carga viral del paciente en tratamiento va a ir variando en base a la curva asignada de caída de carga viral y va a mantenerse la carga basal en los pacientes que no reciben tratamiento. Cada vez que ocurre un evento de acto sexual sin protección se evalúa si se produce la infección de la pareja sexual. Esta viene determinada en función de la probabilidad de transmisión que a su vez está determinada por la carga viral en el momento del evento.

Si se produce el evento de transmisión este queda grabado en una variable contador y la simulación continua con la evaluación de la siguiente pareja sexual.

Este proceso se repite para evaluar cada pareja hasta que se alcanza el horizonte temporal de la simulación. Cuando esto ocurre los datos del individuo son grabados, la variable temporal es reinicializada a 0 y se continua la simulación con el siguiente individuo y así sucesivamente hasta que finaliza la simulación el individuo un millón.

4.1.2. Evaluación del comportamiento de las transmisiones cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento.

De la misma forma a lo descrito en el apartado anterior se ha procedido a obtener clones matemáticos de pacientes divididos en grupos de 29. Cada uno de estos es utilizado para simular el inicio del tratamiento desde el día 0 al día 28 de la simulación.

En este caso no se realizan comparaciones entre tratamientos sino el impacto en las transmisiones del adelanto o retraso de la instauración del mismo.

Los clones discurren por el modelo con una carga viral inicial que se mantiene hasta el momento de instaurar tratamiento. A partir de ese momento el clon va a sufrir las variaciones de carga viral y el mantenimiento de relaciones descrito en el apartado anterior hasta que se alcanza el horizonte temporal de 8 semanas. Cuando esto ocurre los datos del individuo son grabados, la variable temporal es reinicializada a 0 y se continua la simulación con el siguiente individuo y así sucesivamente hasta que finaliza la simulación el individuo un millón.

4.2. Parámetros del modelo

Atendiendo a lo descrito en el apartado anterior se han definido parámetros relacionados con el número de parejas de riesgo que tiene cada paciente simulado, el número y tipo de relaciones con una de ellas y el momento en que estas se producen, la carga viral inicial de cada individuo simulado y la variación de la carga viral a lo largo del período de simulación.

La conducta sexual de los pacientes (número de parejas por paciente y número y tipo de relaciones de riesgo) ha sido simulada a partir de los resultados de un subestudio del ensayo clínico START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*) (88).

4.2.1. Número de parejas seronegativas por paciente

Los investigadores del ensayo clínico START evaluaron por medio de un cuestionario las conductas sexuales de riesgo de los pacientes en los dos meses previos al ensayo. En la **tabla 5** se muestran los resultados de dichos cuestionarios, que hemos utilizado para la determinación del número de parejas seronegativas que mantienen relaciones de riesgo con cada paciente en el modelo matemático.

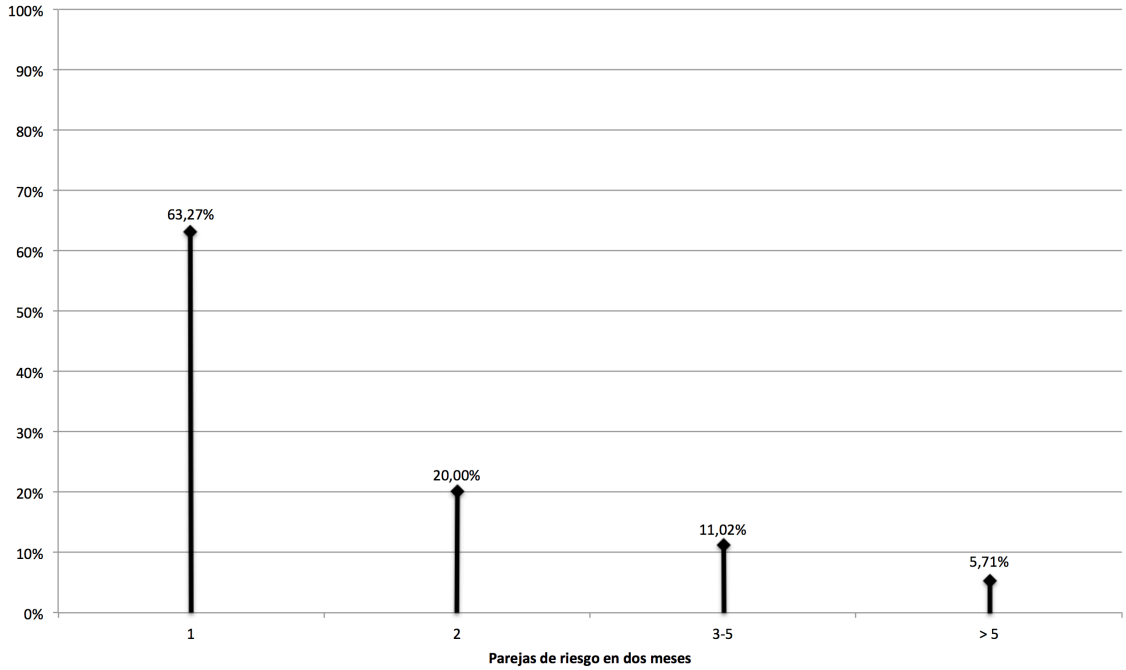
Tabla 5 Descripción de parejas sexuales de riesgo en los dos últimos meses. Resultados del estudio START

Actividad sexual en los últimos 2 meses	**HSH (n = 2559) n (%)**	**H H (n = 803) n (%)**	**M H (n = 1239) n (%)**
Mantiene relaciones sexuales de riesgo con parejas serodiscordantes			
• Sí	513 (20,0)	76 (9,5)	178 (14,4)
• No	2046 (80,0)	727 (90,5)	1061 (85,6)
Número total de parejas entre aquellos que reportan relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes (*n* = 767)			
• 1	310 (60,4)	61 (80,3)	154 (86,5)
• 2	98 (19,1)	9 (11,8)	12 (6,7)
• 3-5	54 (10,5)	3 (4,0)	4 (2,3)
• > 5	28 (5,5)	0 (0)	0 (0)
• No contesta	23 (4,5)	3 (3,9)	8 (4,5)

HSH: *Hombres que tienen sexo con hombres;* ***H H:*** *Hombres heterosexuales;* ***M H:*** *Mujeres heterosexuales*

Para la determinación del número de parejas en el modelo se ha generado una distribución discreta a partir del 20% de los hombres que tenían sexo con hombres que reportaron que mantenían relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes. No se han considerado las respuestas de aquellos que no contestan. La distribución obtenida se muestra en la **figura 8**.

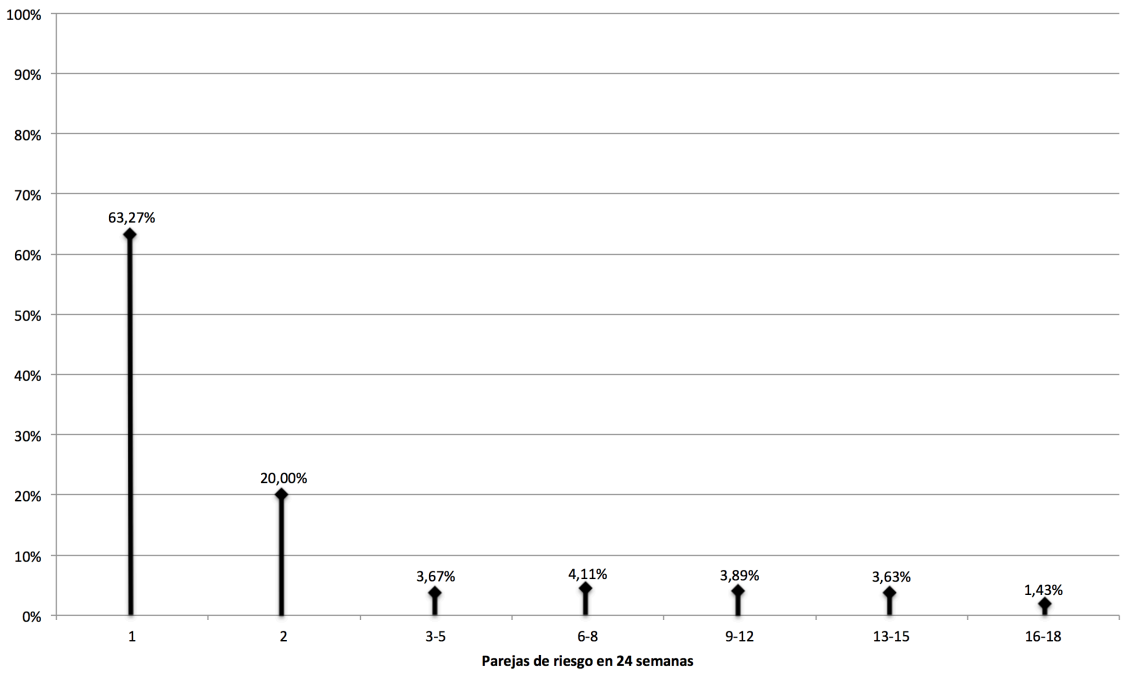
Figura 8. Distribución discreta de pacientes por número de parejas de riesgo en los dos meses previos (adaptado de estudio START)



De esta manera el modelo asigna aleatoriamente a partir de los valores de esta distribución el número de parejas. Para ello, el modelo asume que en la categoría 3 a 5 parejas los valores se distribuyen proporcionalmente entre los miembros de la categoría (3, 4 y 5 parejas) de forma que, cuando el aleatorio determina la categoría de 3 a 5 parejas, se selecciona aleatoriamente una de las tres posibilidades. En lo relativo a la categoría de más de cinco parejas de riesgo el modelo asume que el paciente tiene 6 parejas de riesgo en dos meses.

Esta distribución ha sido utilizada para generar el número de parejas de riesgo en el análisis principal de 8 semanas. En el caso de los análisis de sensibilidad con un aumento de la duración del análisis a 24 semanas, al no disponer de datos para ese período (dado que los cuestionarios del estudio START se centraron en la actividad sexual durante 8 semanas), se han realizado unos análisis asumiendo que el número de parejas permanece inalterado durante las 24 semanas (distribución de parejas conforme a los resultados del estudio START) y otros análisis asumiendo que el número de parejas se mantiene constante en aquellos pacientes que reportaron una o dos, mientras que se ha aplicado una regla de tercios a aquellos que reportaron más de tres parejas de forma que un primer tercio el número se mantiene constante, un segundo tercio duplica el número de parejas y un último tercio lo triplica. La distribución obtenida se muestra en la **figura 9**.

Figura 9 Distribución discreta de pacientes por número de parejas de riesgo. Asunción a 24 semanas a partir de los datos del estudio START



No se ha realizado un escenario triplicando los valores a 8 semanas del estudio START debido a que se considera que esta asunción estaría sobreestimando el número de parejas al estar triplicando las parejas de aquellos que mantienen relaciones estables. Esta es una posibilidad a tener en cuenta especialmente en aquellos que reportaron uno o dos parejas en los últimos dos meses.

4.2.2. Relaciones de riesgo

Para la modelización del tipo y la frecuencia de las reacciones de riesgo se han utilizado los resultados del estudio START.

4.2.2.1. Frecuencia de las relaciones de riesgo

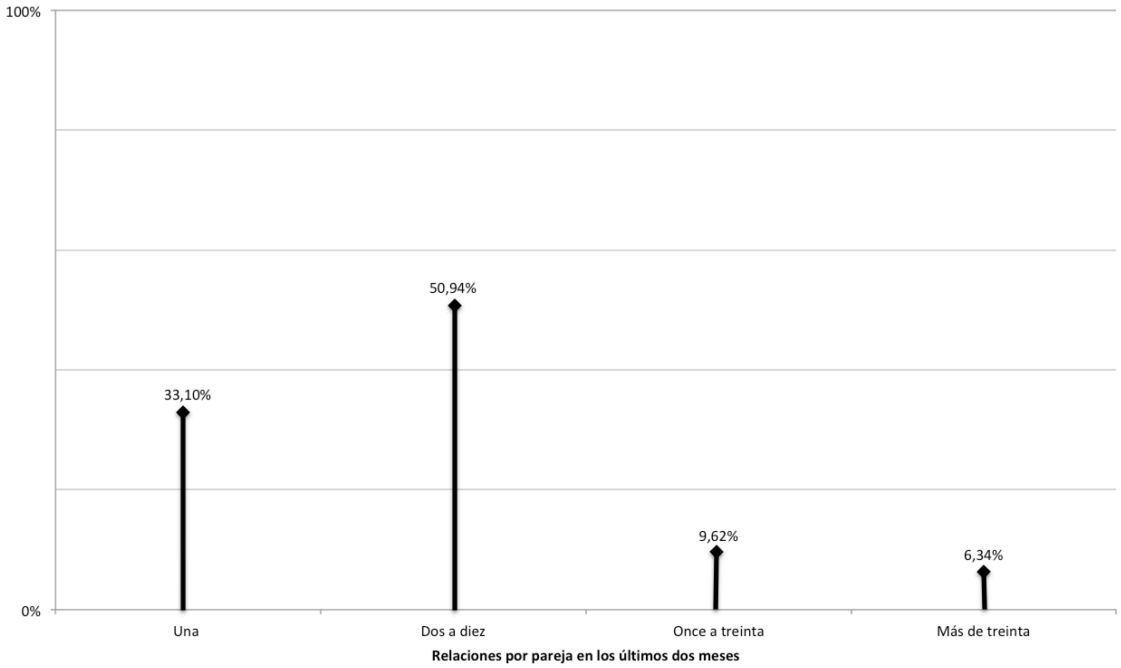
En la **tabla 6** se muestran los resultados del estudio START utilizados para la determinación del número de relaciones de riesgo que cada paciente mantiene con parejas seronegativas.

Tabla 6 Número de relaciones reportadas en los últimos dos meses. Resultados del estudio START

Actividad sexual en los últimos 2 meses	HSH	Hombres heterosexuales	Mujeres heterosexuales
Frecuencia de las relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes reportadas			
• Una	141 (30,7)	17 (23,0)	41 (25,0)
• Dos a diez	217 (47,3)	42 (56,8)	90 (54,9)
• Once a treinta	41 (8,9)	5 (6,8)	11 (6,7)
• Más de treinta	27 (5,9)	5 (6,8)	11 (6,7)
• No contesta	33 (7,2)	5 (6,8)	11 (6,7)

Para la determinación del número de relaciones en el modelo se ha generado una distribución discreta basándose en los valores de la tabla anterior no considerando las respuestas de aquellos que no contestan. La distribución obtenida se muestra en la **figura 10**. A partir de ésta, el modelo obtiene el número de relaciones mediante la asignación aleatoria de la variable a una de las cuatro categorías.

Figura 10. Distribución discreta de número de relaciones por paciente a partir de los datos del estudio START



4.2.2.2. Tipo de relaciones de riesgo

Aunque la probabilidad de transmisión del VIH-1 va a calcularse en función de la carga viral plasmática del paciente seropositivo en el momento de la relación sexual de riesgo. El riesgo de infección va a estar modificado por el tipo de relación. En este sentido la probabilidad de transmisión en una relación heterosexual (relación vaginal hombre- mujer) se ve incrementada en el caso de relaciones anales insertivas y receptivas (89, 90).

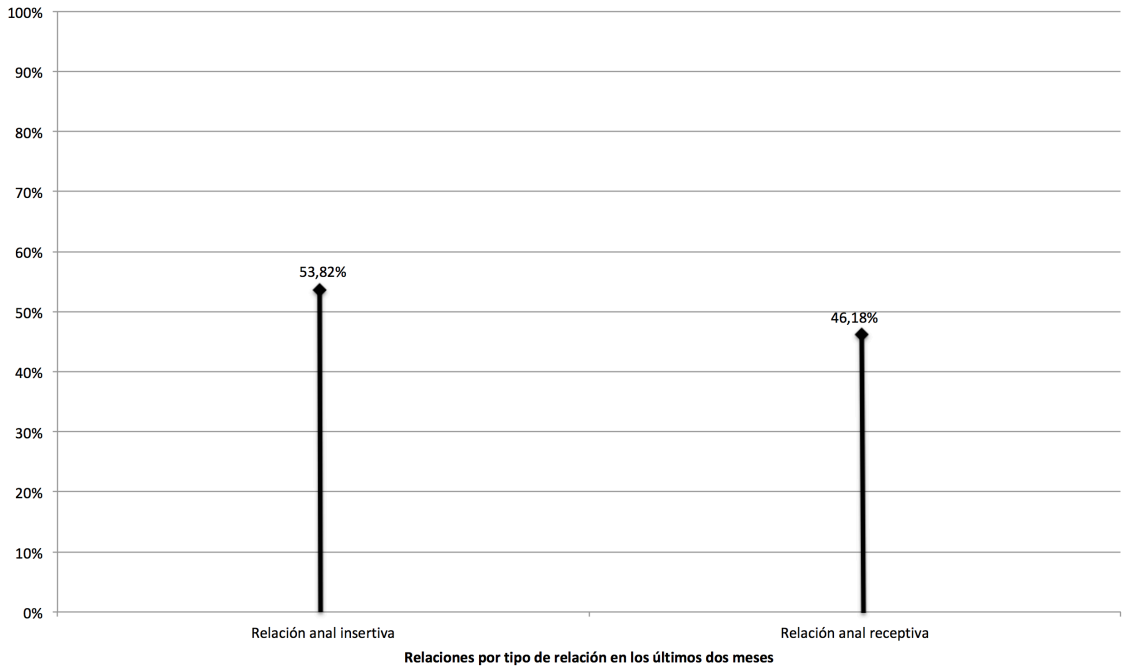
En la **tabla 7** se muestran los resultados del estudio START utilizados para la determinación del número de relaciones de riesgo que cada paciente mantiene con parejas seronegativas.

Tabla 7 Relaciones reportadas en los últimos dos meses por tipo. Resultados del estudio START

Tipo de relación	Tipo de relación reportada con al menos una pareja [n (%)]	Número de parejas reportadas					
		0	1	2	3–5	>5	No responde
HSH (n = 459)							
Sexo anal							
Relación insertiva con eyaculación	182 (39,7)	213 (46,4)	144 (31,4)	20 (4,4)	11 (2,4)	7 (1,5)	64 (13,9)
Relación insertiva con eyaculación	220 (47,9)	184 (40,1)	164 (35,7)	27 (5,9)	14 (3,1)	15 (3,3)	55 (12.0)
Relación receptiva	345 (75,2)	79 (17,2)	243 (52,9)	61 (13,3)	18 (3,9)	23 (5,0)	35 (7,6)

Para la determinación del tipo de relaciones en el modelo se ha generado una distribución discreta basándose en los valores de la tabla anterior asumiendo iguales las relaciones insertivas con y sin eyaculación. La distribución obtenida se muestra en la **figura 11**. A partir de ésta, el modelo asigna aleatoriamente el tipo de relación.

Figura 11. Distribución discreta del tipo de relaciones a partir de los datos del estudio START



4.2.2.3. Temporización de las relaciones de riesgo

El estudio START no ofrece datos en relación a cuando, dentro de los dos meses de duración, se producen estas relaciones. Asumiendo que la distribución en el tiempo de estas se distribuye conforme a la normal se ha optado por realizar una asignación aleatoria de las relaciones a lo largo del horizonte temporal de cada análisis.

4.2.3. Carga Viral

Definimos la carga viral plasmática como la cantidad de copias de ARN del VIH-1 por mililitro de sangre. Para su descripción se han utilizado las cargas virales obtenidas en las visitas de los en los días 0 (screening), 28, 56, 84, 112 y 168 de los ensayos clínicos SINGLE (85), SPRING2 (86) y FLAMINGO (87).

Para estabilizar la varianza y cumplir los supuestos de normalidad de los residuos, las mediciones de la carga viral de estos estudios se transformaron a su logaritmo en base 10.

Para la modelización de este parámetro se han extraído de las bases de datos de los estudio SINGLE (85), SPRING2 (86) y FLAMINGO (87), los valores de carga viral registrada en las visitas en los días 0 (screening), 28, 56, 84, 112 y 168 de todos de los pacientes participantes de los tres estudios. A partir de estas ha sido posible modelizar lacarga viral inicial y la evolución de ésta durante los períodos de tiempo simulados.

4.2.3.1. Carga viral inicial

Una distribución normal ha sido obtenida a partir de los valores de carga viral registrada en la visita de screening (carga viral pretratamiento) de todos de los pacientes participantes en los estudios SINGLE (85), SPRING2 (86) y FLAMINGO (87). Dada las elevadas diferencias en la carga viral en esta visita se ha estratificado a los pacientes en tres grupos según esta fuera menor de 10.000 copias/mL, superior a 10.000 copias/mL e inferior a 100.000 copias/mL o igual o superior a 100.000 copias/mL. En las **tablas 8, 9 y 10** a continuación se describen dichas distribuciones.

Tabla 8. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro

Estudio	3er agente	N	Carga viral	
			Media	Desviación estándar
SINGLE	DTG	57	6.142	2.223
	EFV	55	4.922	2.754
	Total	112	5.543	2.561
SPRING 2	DTG	72	4.319	2.902
	RAL	70	5.097	2.942
	Total	142	5.004	2.758
FLAMINGO	DTG	49	5.074	2.628
	DRVr	47	5.019	2.656
	Total	96	5.047	2.628

Tabla 9. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes entre 10.000 y 100.000 copias por mililitro

Estudio	3er agente	N	Carga viral	
			Media	Desviación estándar
SINGLE	DTG	178	41,025	24,384
	EFV	181	42,374	25,931
	Total	359	41,705	25,150
SPRING 2	DTG	178	36,326	22,076
	RAL	189	42,477	25,919
	Total	367	40,323	24,823
FLAMINGO	DTG	117	37,352	23,910
	DRVr	109	35,295	22,806
	Total	226	36,359	23,355

Tabla 10. Distribución de la carga viral en la visita de screening del grupo de pacientes con 100.000 o más copias por mililitro

Estudio	3er agente	N	Carga viral	
			Media	Desviación estándar
SINGLE	DTG	113	333,752	344,781
	EFV	119	371,853	381,525
	Total	232	353,295	363,808
SPRING 2	DTG	100	380,535	603,424
	RAL	99	529,352	1,152,520
	Total	199	454,569	919,275
FLAMINGO	DTG	46	329,215	295,001
	DRVr	47	319,642	374,913
	Total	93	324,377	335,961

En el momento de la creación de cada clon el modelo utiliza estas para generar un valor de caga inicial al inicio aleatoriamente a partir de estas distribuciones normales.

4.2.3.2. Evolución de la carga viral durante la simulación

La carga viral se describe como una variable continua dependiente del tiempo. En el caso de los clones de pacientes que no reciben tratamiento el modelo asume que en el período de 8 semanas no va a producirse ninguna variación de esta por lo que el valor de carga viral se mantiene constante a través de todo el período de simulación.

En el caso de los clones en tratamiento la variación de la carga viral a lo largo del tiempo va a depender de la terapia utilizada. Para su determinación se ha utilizado la metodología de la regresión (univariante) de polinomios fraccionales para, a partir de las determinaciones de carga viral de las visitas en los días 0 (screening), 28, 56, 84, 112 y 168 de los tres ensayos clínicos, obtener las distribuciones que describen la evolución de la carga viral en el tiempo.

La regresión de polinomios fraccionales (91-94), es utilizada para la modelización de variables continuas debido a que es un subconjunto de la regresión polinómica que

permite adoptar una gran variedad de curvas diferentes de forma que su flexibilidad hace posible la descripción de dichas variables.

Esta regresión puede definirse con las siguientes funciones:

- Polinomios fraccionales de primer grado – FPI (p): $Y = \beta_0 + \beta_1 x^p$
- Polinomios fraccionales de segundo grado FPII (p, q) $Y = \beta_0 + \beta_1 x^p + \beta_2 \cdot$

y aplica restricciones solo permitiendo las siguientes potencias [-2, -1, -0.5, 0.0, 0.5, 1, 2, 3].

Por convenio:

- si la potencia es igual a 0 se interpreta como el logaritmo natural $Y = \beta 0 + Ln(x)$
- mientras que si p y q son iguales (p = q) $Y = \beta_0 + \beta_1 x^p + \beta_2 x^p Ln(x)$

Para la determinación de estas regresiones fraccionales se ha utilizado STATA 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

Para la determinación de las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento se han utilizado las regresiones a partir de las comparaciones de tercer agente realizadas en todos los ensayos clínicos (DTG frente a EFV; DTG frente a RAL; y DTG frente a DRV/r). Las tablas de resultados de las regresiones obtenidas y las curvas de evolución de la carga viral generadas a partir de los valores medios junto a las generadas por los intervalos de confianza al 95% de dichas regresiones se muestran en el **apéndice I**.

Desde los resultados de las regresiones de los distintos tratamientos el modelo genera aleatoriamente una curva de evolución de la carga viral para cada clon en tratamiento. Cada vez que se produce una relación el modelo obtiene el valor de la carga viral en ese momento.

Para la determinación de las transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento se optó por modelizar como afecta esta al tratamiento con EFV, con DRV/r y, en genérico, a los inhibidores de la integrasa (DTG y RAL). Esto último se decidió dado que las curvas de la evolución de la carga viral de la carga viral de DTG (en los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO) y de RAL (en el estudio SPRING-2) tienen un comportamiento semejante (**figuras 12 a 14**).

Figura 12. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes tratados con menos de 10.000 copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa

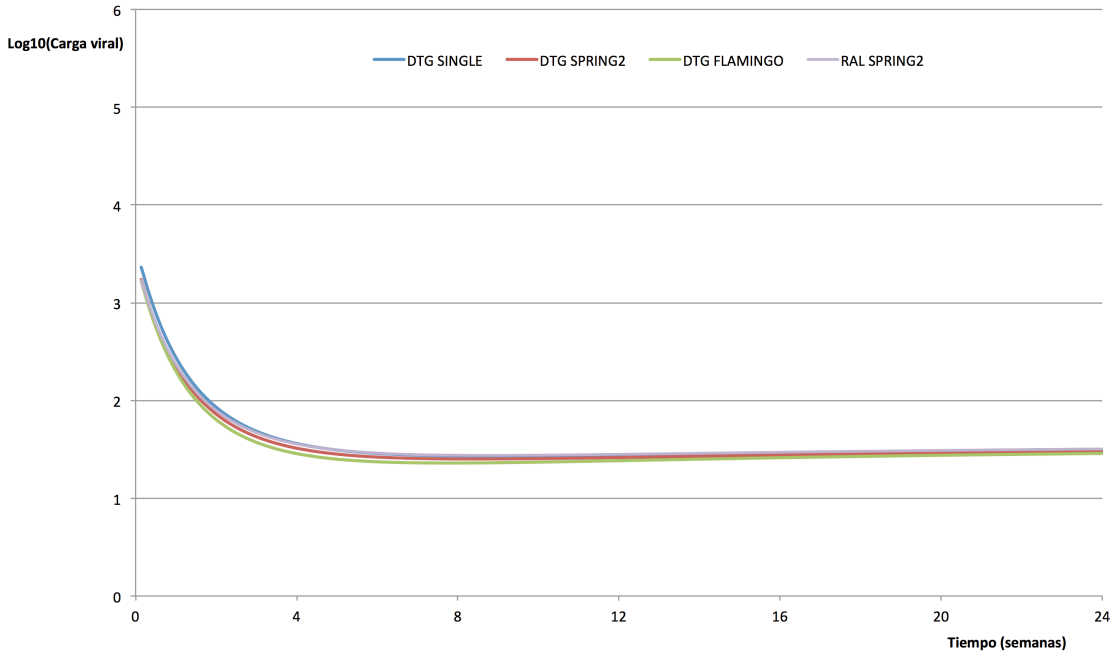


Figura 13 . Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes entre 10.000 y 100.000 copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa

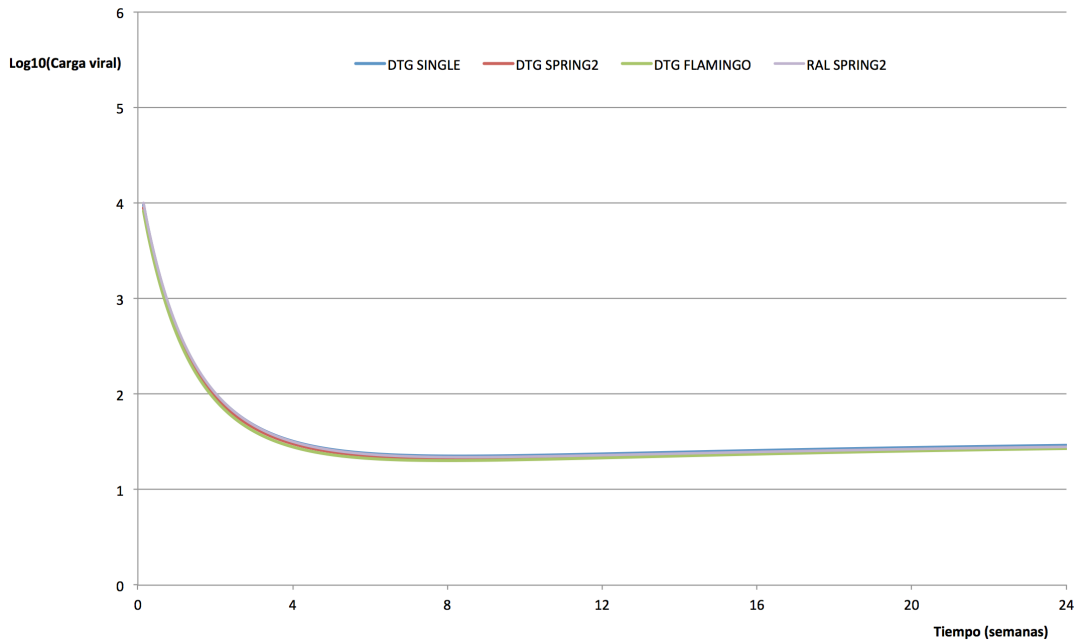
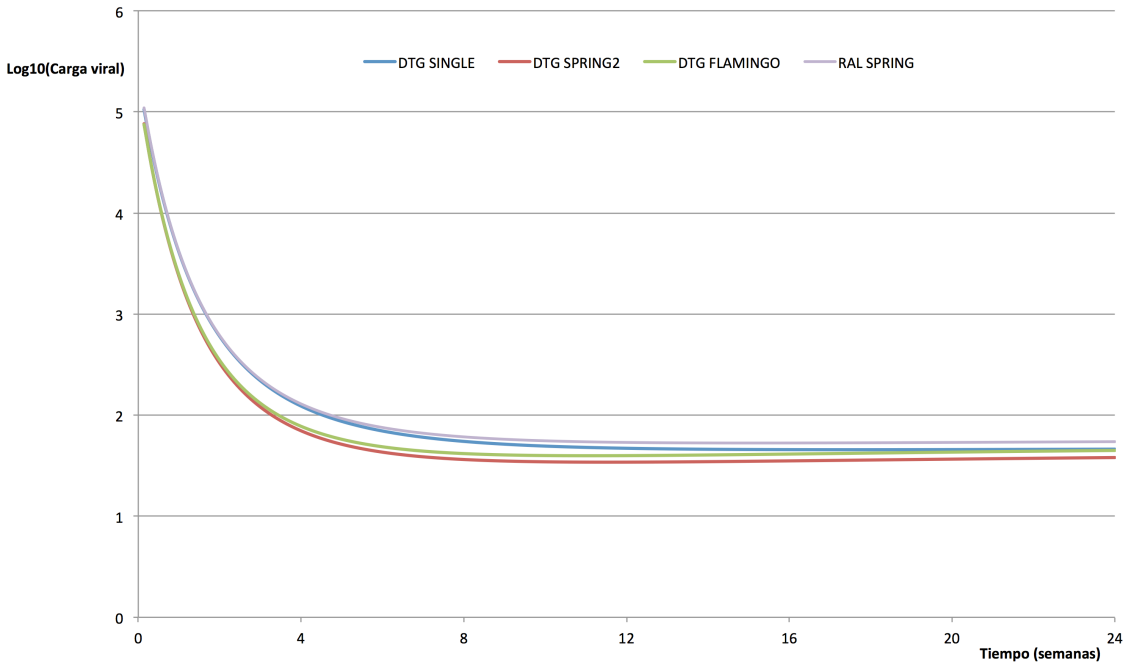


Figura 14. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con 100.000 o más copias/ml. Comparativa de inhibidores de la integrasa



De esta forma se han utilizado las regresiones obtenidas a partir de los datos de carga viral de los pacientes tratados con los terceros agentes EFV (estudio SINGLE); DRV/r (con los datos del FLAMINGO) y la de la combinación de DTG (los tres ensayos) y RAL (estudio SPRING-2). Dado que los límites de detección de este parámetro en dichos ensayos clínicos se fijó en 30 copias por mililitro se ha asumido que todo este límite como valor para todo resultado de la regresión por debajo de este valor.

Las tablas de resultados de las regresiones obtenidas para la combinación de todos los pacientes tratados con inhibidores de la integrasa y las curvas de evolución de la carga viral generadas a partir de los valores medios junto a las generadas por los intervalos de confianza al 95% de dichas regresiones se muestran en el **apéndice II**.

4.2.4. Probabilidad de infección

La probabilidad de infección dependiente de la carga viral ha sido obtenido a partir del modelo matemático de Wilson (95), el cual utilizó los resultados de las transmisiones en parejas heterosexuales procedentes del estudio Rakai (96) para modelizar la estimación del riesgo de transmisión del VIH-1 en función de la carga viral en el momento de una relación sexual con penetración.

Según los datos del estudio Rakai, cada incremento de diez veces la carga viral se asocia con un aumento de 2,45 veces (IC 95%; 1,85 - 3,26) del riesgo de transmisión del VIH por acto sexual tal y como expresa la siguiente fórmula:

$$\beta_1 = 2.45^{\log_{10}(V_1/V_0)}\beta_0$$

donde β_0 es la probabilidad de transmisión de VIH-1 de una persona seropositiva con una carga viral basal $\mathbf{V_0}$ y β_1 es la probabilidad correspondiente a otra carga viral.

En este modelo la carga viral basal asumida es de 10 copias por mililitro la cual tiene una probabilidad de transmisión (β_0) estimada de 4,3 x 10^{-5} (IC 95%; 1,6 x 10^{-5} - 11,6 x 10^{-5}).

Dado que la ecuación de Wilson utilizada está basada en el riesgo de transmisión del VIH-1 en parejas heterosexuales serodiscordantes, para utilizarlos en el modelo esta probabilidad ha sido modificada en función del tipo de relación sexual (relaciones anales insertivas o receptivas) a partir de los datos de la revisión sistemática de Patel (90) tal y como muestra la **tabla 11**.

Tabla 11. Probabilidad estimada de adquirir VIH-1 por acto sexual con una pareja serodiscordante

Tipo de relación	Riesgo por 10,000 exposiciones
Sexo anal receptivo	138
Sexo anal insertivo	11
Sexo vaginal receptivo	8
Sexo vaginal insertivo	4

De forma que utilizando el sexo vaginal receptivo como valor de referencia, el riesgo de transmisión es 17,25 veces mayor para el caso de sexo anal receptivo (138/8) y de 1,375 veces superior para el caso del sexo anal insertivo (11/8).

Dada la incertidumbre en el parámetro de probabilidad basal (β_0) de la ecuación de Wilson en las comparaciones se han realizado análisis tanto con el valor medio como con los valores superior e inferior del intervalo de confianza.

4.2.5. Parámetros de resultado (*Outcomes*)

En el caso de las simulaciones para determinar las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento, para cada ensayo clínico SINGLE, SPRING2 y FLAMINGO el modelo nos muestra los siguientes parámetros de resultados:

- Número total de parejas y de parejas que mantienen relaciones de riesgo simuladas.
- Número total de relaciones de riesgo simuladas.
- Número de transmisiones de VIH-1 en el clon que no recibe tratamiento.
- Número de transmisiones de VIH-1 en el clon que recibe tratamiento con DTG como tercer agente.
- Número de transmisiones de VIH-1 en el clon que recibe tratamiento con el tratamiento con el tercer agente comparador del ensayo clínico (EFV en el caso del ensayo SINGLE, RAL en el estudio SPRING2 y DRV/r en el FLAMINGO)

A partir de estos resultados directos se obtienen los siguientes parámetros calculados:

- Proporción de eventos de transmisión en la simulación de los brazos de tratamiento en comparación con el brazo de no tratamiento para cada ensayo (SINGLE, SPRING2 o FLAMINGO).
- Número de pacientes necesarios a tratar con DTG frente a su comprador (EFV en el caso del ensayo SINGLE, RAL en el estudio SPRING2 y DRV/r en el FLAMINGO) para prevenir una infección adicional (NNT). El NNT es una estimación del número de pacientes que un clínico necesita tratar con una

alternativa de tratamiento frente a otra considerada como control para prevenir un evento adverso adicional o conseguir uno beneficios (97-99).

El NNT es un número entero ya que se trata de pacientes y se calcula como la inversa de la reducción absoluta de riesgo entre las alternativas evaluadas (100).

Este parámetro es de uso frecuente en la comparación de tratamientos, siendo común su uso cuando se realizan comparaciones de coste efectividad entre distintas alternativas de tratamiento (101-103). En España el NNT es una herramienta utilizada por el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (104) en la sección de evaluación económica de sus informes.

Así, el NNT va a ser un valor dependiente de la situación clínica, las alternativas de tratamiento, el beneficio a lograr y la duración del seguimiento. Este último punto es importante pues al incorporar el número de eventos en un período determinado y no el tiempo transcurrido a cada evento observado un aumento de la duración del período de observación puede conllevar diferentes valores de NNT.

En el caso de la determinación de las transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento el modelo nos muestra los siguientes parámetros de resultados:

- Número total de parejas y de parejas que mantienen relaciones de riesgo simuladas.

- Número total de relaciones de riesgo simuladas
- Número de transmisiones de VIH-1 producidas por cada clon desde que se inicia tratamiento (días 0 a 28) para las tres alternativas evaluadas (uso de EFV, de DRV/r o de INI como tercer agente).

A partir de estos resultados directos se obtienen como parámetro calculado:

- Reducción relativa de los eventos de transmisión de VIH-1 por día de iniciación respecto a las transmisiones alcanzadas cuando el tratamiento se instaura a los 28 días del diagnóstico.

4.3. Escenarios de análisis:

El modelo de simulación de eventos discretos (DES) desarrollado se caracteriza por realizar un análisis estocástico en el que la mayoría de las variables vienen definidas por una función de distribución probabilística (105). Así cada variable viene definida por un conjunto de los posibles valores que esta puede tomar de forma que si este valor ser asigna aleatoriamente y se simula un número suficiente de pacientes la incertidumbre inherente a la asignación de cada variable estará incluida en el análisis (106).

4.3.1. Escenarios para evaluar las transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento

Además de un caso base se ha optado por desarrollar 8 análisis de sensibilidad adicionales en función del horizonte temporal, de cómo se distribuyen las parejas y las relaciones a lo largo de este período, y de la probabilidad basal utilizada en la fórmula de Wilson.

- **Caso Base:**

Para la implementación de este análisis se ha utilizado un enfoque conservador. De esta forma se ha utilizado una duración de 8 semanas ya que este es el período sobre el que disponemos de información de actividad sexual de los pacientes incluidos en el estudio START del que proceden los datos sobre las parejas y número y tipo de las relaciones. Así la simulación de estas se realiza conforme a las distribuciones obtenidas del este estudio y minimizamos la incertidumbre al no requerir realizar ninguna asunción sobre ellas.

Por otro lado para este análisis se ha utilizado el valor medio estimado por Wilson (95) para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad I:**

Análisis que mantiene lo establecido en el caso base en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor inferior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad II:**

Análisis que mantiene lo establecido en el caso base en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor superior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad III:**

En este análisis se ha establecido la duración en 24 semanas. Sin embargo, al no disponer de datos directos sobre actividad sexual para ese período, se ha asumido que el número de parejas se mantiene constante en aquellos pacientes que reportaron una o dos en la encuesta de 8 semanas (se consideran relaciones estables). Además, se ha aplicado una regla de tercios a aquellos que reportaron más de tres parejas en la encuesta de 8 semanas de forma que en un primer tercio de pacientes el número de parejas se mantiene constante a lo largo de las 24 semanas, en un segundo tercio se duplica el número de parejas y en un último tercio se triplica. En cuanto al número de relaciones estas se han multiplicando por

tres ya que la duración ha sido triplicada desde las 8 semanas del estudio START hasta las 24 simuladas.

El parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0), se ha fijado en el valor medio estimado por Wilson (95)

- **Análisis de sensibilidad IV:**

Análisis que mantiene lo establecido en el análisis de sensibilidad III en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor inferior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad V:**

Análisis que mantiene lo establecido en el análisis de sensibilidad III en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor superior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad VI:**

En este análisis se ha establecido la duración en 24 semanas y que el número de parejas permanece inalterado (distribución de parejas conforme a los resultados del estudio START), multiplicando por tres el número de relaciones (ya que la duración ha sido triplicada desde las 8 semanas del estudio START hasta las 24 simuladas).

En cuanto al parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0), se ha utilizado el valor medio estimado por Wilson (95).

- **Análisis de sensibilidad VII:**

Análisis que mantiene lo establecido en el análisis de sensibilidad VI en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor inferior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad VIII:**

Análisis que mantiene lo establecido en el análisis de sensibilidad VI en cuanto a duración, parejas y relaciones y en el que el se ha utilizado el valor superior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

4.3.2. Transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento

Además de un caso base se ha optado por desarrollar 2 análisis de sensibilidad adicionales en función de la probabilidad basal utilizada en la fórmula de Wilson.

- **Caso Base:**

Para la implementación de este análisis se ha utilizado un enfoque conservador, así se ha utilizado el valor medio estimado por Wilson (95) para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad I:**

Análisis en el que el se ha utilizado el valor inferior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

- **Análisis de sensibilidad II:**

Análisis en el que el se ha utilizado el valor superior del intervalo de confianza al 95% de la estimación de Wilson para el parámetro de probabilidad de transmisión para el nivel de carga basal (β_0).

5. Resultados

5. Resultados

5.1. Curvas de caída de la carga viral

Las **figuras 15, 16 y 17** muestran las curvas de caída de la carga viral obtenidas para las primeras 8 semanas de tratamiento de los tres ensayos clínicos de los que se dispuso de los datos. En todos ellos se puede ver una caída más pronunciada de la carga viral en aquellos pacientes que utilizan DTG, siendo ligeramente menor cuando se utiliza RAL, mientras los tratamientos con EFV y con DRV/r como tercer agente muestran una caída de la carga viral más lenta.

Figura 15. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes estudio SPRING2)

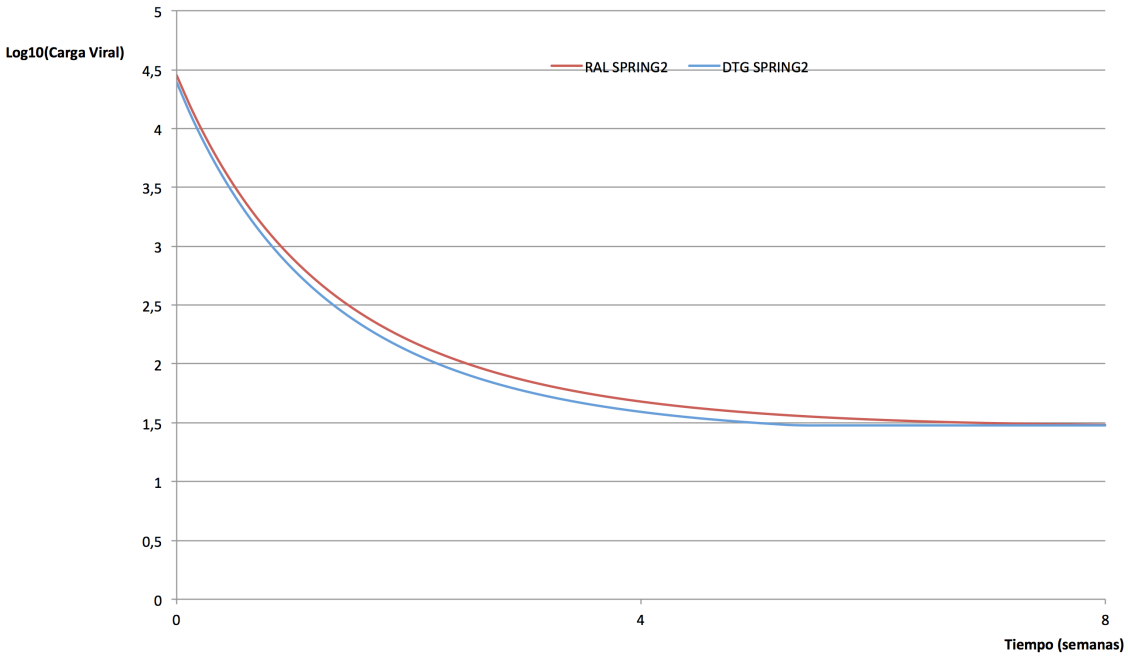


Figura 16. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes del estudio SINGLE)

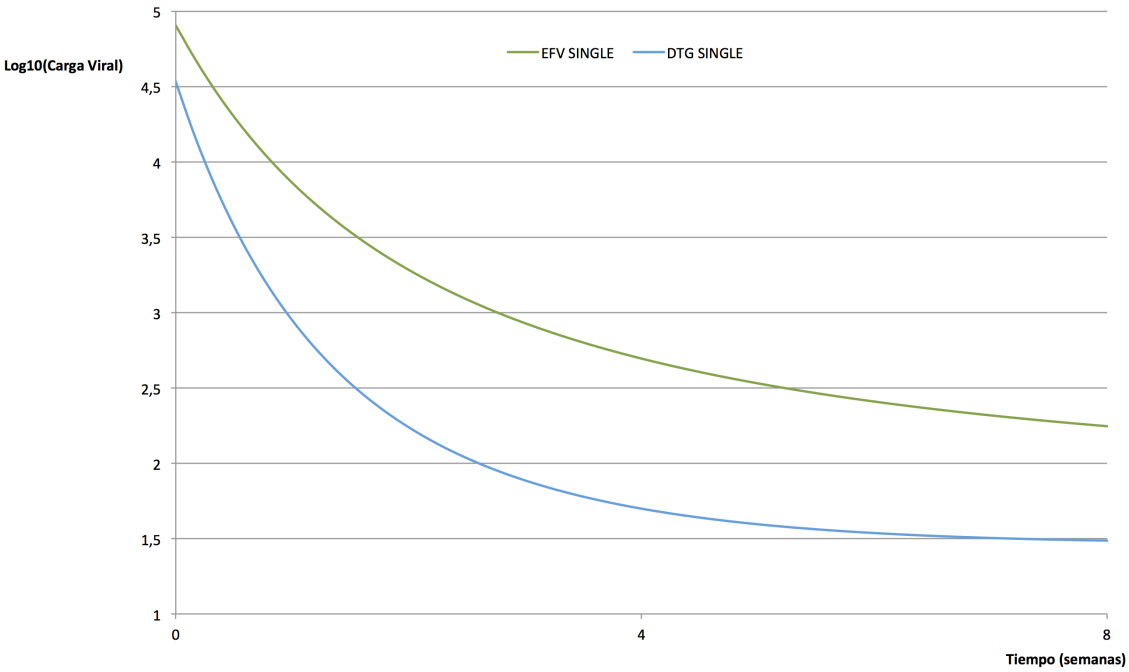
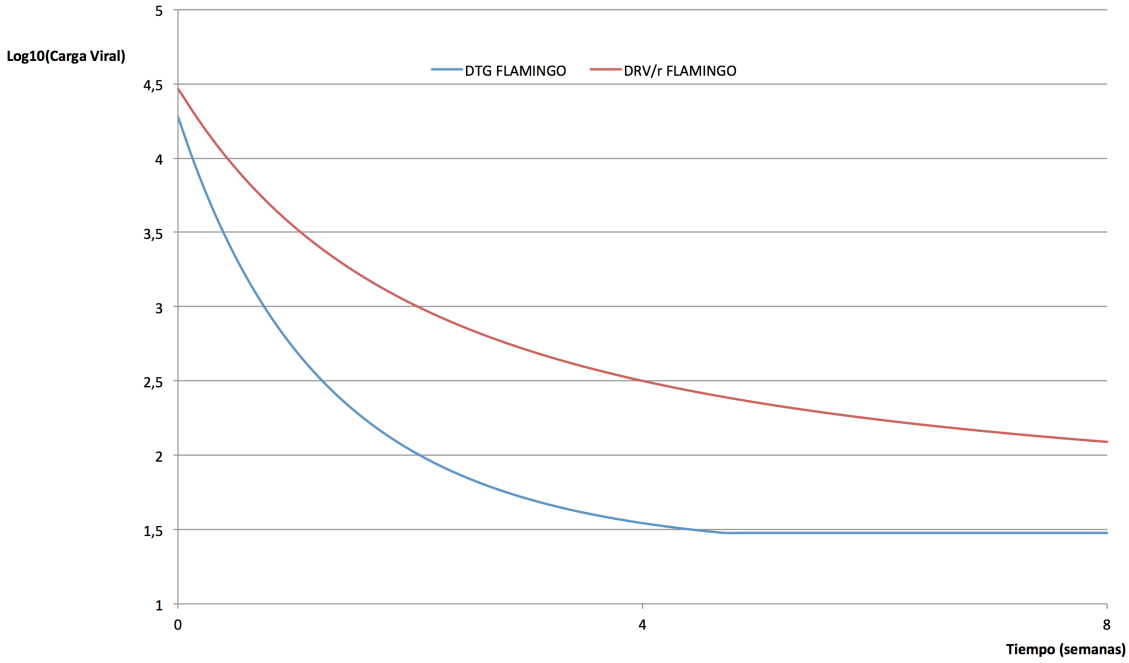


Figura 17. Curvas de caída de carga viral en las primeras 8 semanas de DTG y RAL (curvas de regresión obtenidas a partir de los datos de todos los pacientes del estudio FLAMINGO)



5.2. Transmisiones evitadas cuando los individuos son tratados con las distintas alternativas de tratamiento

Los resultados de las simulaciones tanto en el caso base como en aquellos en los que se utilizó el horizonte de 8 semanas y los datos procedentes del estudio START el número de parejas simuladas por paciente que mantuvo relaciones de riesgo (el 20%) se estableció entre 1,78 y 1,83 mientras el número de relaciones por pareja fue de entre 7,6 y 7,9. Siendo de entre 4,2 y 4,4 el número de relaciones de riesgo por paciente simulado. Los resultados del escenario base se muestran en la **tabla 12**, mientras que los resultados de los análisis de sensibilidad 1 y 2, que mantienen esta duración variando únicamente el parámetro de probabilidad basal estimado por Wilson, se muestran en las **tablas 13 y 14**.

En el caso de los análisis de sensibilidad a 24 semanas cuando se realizan asunciones sobre el número de parejas a partir de los datos del estudio START y se triplica el número de relaciones de riesgo las parejas simuladas se sitúan entre 2,6 y 2,72 y las relaciones por pareja en 24 semanas entre 7,83 y 8,44. En las **tablas 15 a 17** se describen los resultados de estos análisis.

Por último, en los análisis de sensibilidad a 24 semanas utilizando las mismas parejas del estudio START y triplicando el valor de relaciones el número de parejas simuladas por paciente se estableció entre 1,80 y 1,84 mientras el número de relaciones por pareja fue de entre 12,07 y 12,75. Los resultados de estos escenarios se muestran en las **tablas 18 a 20**.

Todos los tratamientos evaluados produjeron una disminución de las transmisiones respecto a no tratamiento en todos los escenarios analizados. En el escenario base, cuando evaluamos la reducción relativa respecto a no tratamiento de cada ensayo clínico fue siempre mayor en DTG, siendo un 22,72% frente a EFV (SINGLE), un 0,52% frente a RAL (SPRING2) y un 38,67% frente a DRV/r (FLAMINGO) (**Figura 18**). Este comportamiento es similar en todos los análisis de sensibilidad (**Figuras 19 a 26**).

Respecto a la evolución en el tiempo de la reducción, esta es más importante en las primeras 8 semanas de tratamiento en especial en los tratamientos con inhibidores de la integrasa (DTG y RAL).

Tabla 12. Resultados del caso base (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	1.787.964	1.810.363	1.826.137
Número de parejas simuladas	7.812.258	7.876.108	7.641.026
Media de parejas por paciente	1,79	1,81	1,83
Media de relaciones de riesgo por pareja	4,37	4,35	4,18
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	11.823	6.905	7.135
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,24	0,14	0,14
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	1,18	0,69	0,71
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,66	0,38	0,39
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,01	0,01	0,01
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	195.797		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	3,92		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	19,58		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	10,95		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,24		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		10.910	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,22	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		1,09	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,60	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,01	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			290.614
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			5,81
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			29,06
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			15,91
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,40
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	809.773	771.996	733.166
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	16,20	15,44	14,66
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	80,98	77,20	73,32
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	45,29	42,64	40,15
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**48**	**2.194**	**31**

Figura 18. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados caso base

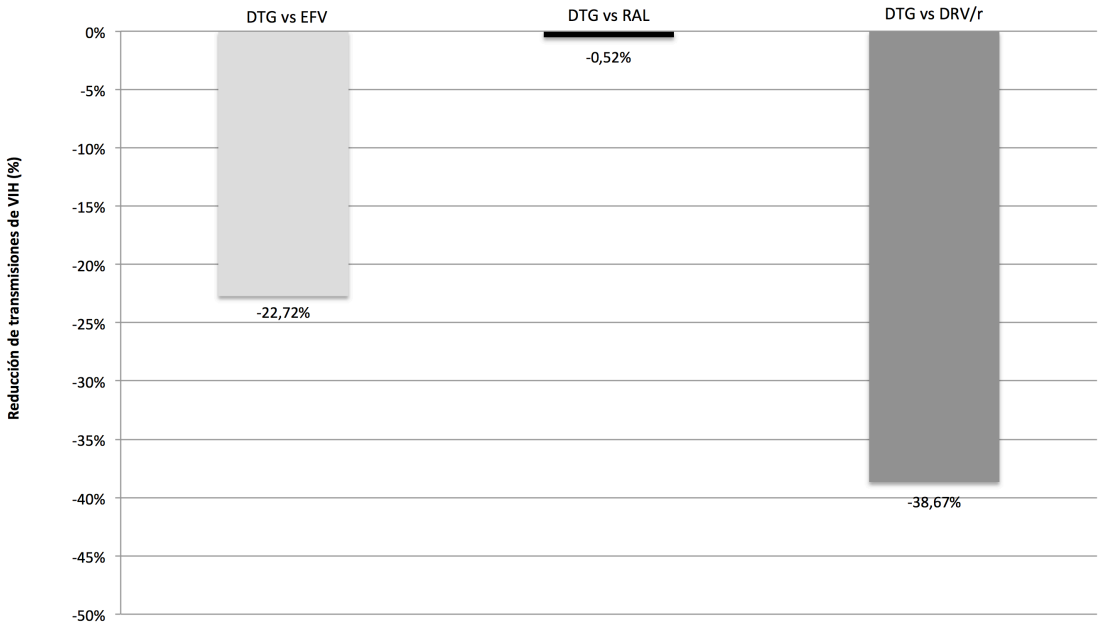


Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad 1 (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	1.782.200	1.802.297	1.832.544
Número de parejas simuladas	7.808.892	7.849.296	7.637.826
Media de parejas por paciente	1,78	1,80	1,83
Media de relaciones de riesgo por pareja	4,38	4,36	4,17
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	4.144	2.350	2.751
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,08	0,05	0,06
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	0,41	0,24	0,28
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,23	0,14	0,15
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,01	<0,01	<0,01
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	97.073		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	1,94		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	9,71		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	5,45		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,15		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		4.006	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,08	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		0,40	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,22	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,01	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			174.954
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			3,50
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			17,50
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			9,55
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,31
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	655.940	617.982	561.346
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	13,12	12,36	11,23
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	65,59	61,80	56,13
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	36,81	34,29	30,63
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**95**	**5.952**	**52**

Figura 19. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 1

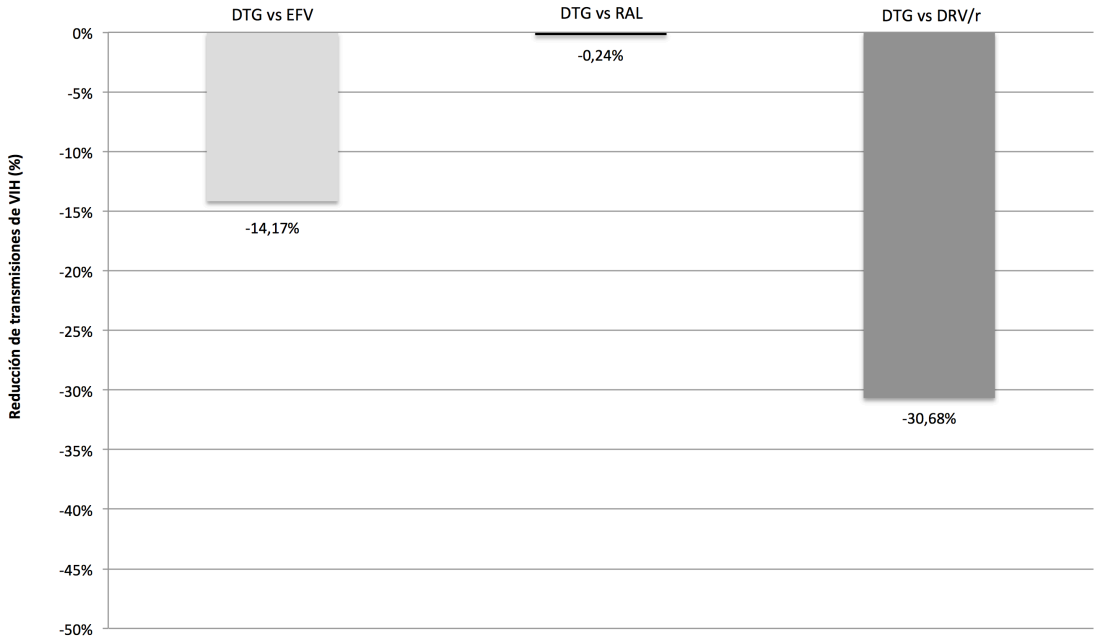


Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad 2 (duración de 8 semanas a partir de los datos de los ensayos clínicos, del estudio START y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	1.784.271	1.802.0,13	1.834.088
Número de parejas simuladas	7.816.255	7.867.745	7.642.580
Media de parejas por paciente	1,78	1,80	1,83
Media de relaciones de riesgo por pareja	4,38	4,37	4,17
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	32.965	18.453	18.976
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,66	0,37	0,38
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	3,30	1,85	1,90
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,85	1,02	1,03
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,04	0,02	0,02
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	311.538		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	6,23		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	31,15		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	17,46		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,35		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		27.372	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,55	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		2,74	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		1,52	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,03	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			424.170
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			8,48
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			42,44
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			23,13
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,50
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	892.542	871.906	855.448
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	17,85	17,44	17,11
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	89,25	87,19	85,54
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	50,02	48,39	46,64
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**32**	**984**	**22**

Figura 20. Diminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 2

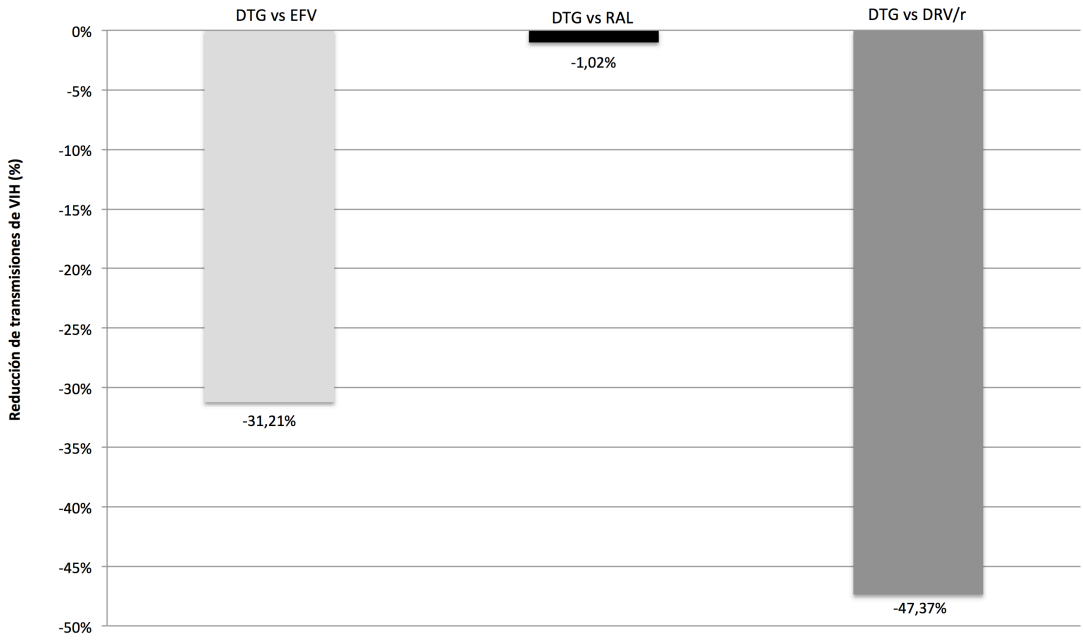


Tabla 15. Resultados del análisis de sensibilidad 3 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	2.598.025	2.673.620	2.658.511
Número de parejas simuladas	21.915.417	21.299.208	21.603.651
Media de parejas por paciente	2,60	2,67	2,66
Media de relaciones de riesgo por pareja	8,44	7,97	8,13
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	25.995	21.029	22.965
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,52	0,42	0,46
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	1,00	0,79	0,86
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,03	0,02	0,02
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,02	0,01	0,02
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	215.605		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	4,31		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	8,30		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,22		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,15		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		25.772	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,51	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		0,96	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,03	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,02	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			340.007
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			6,80
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			12,79
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,34
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,25
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.463.825	1.405.224	1.351.224
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	29,28	28,12	27,02
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	56,34	52,56	50,84
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,46	1,41	1,35
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**67**	**2.741**	**40**

Figura 21. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 3

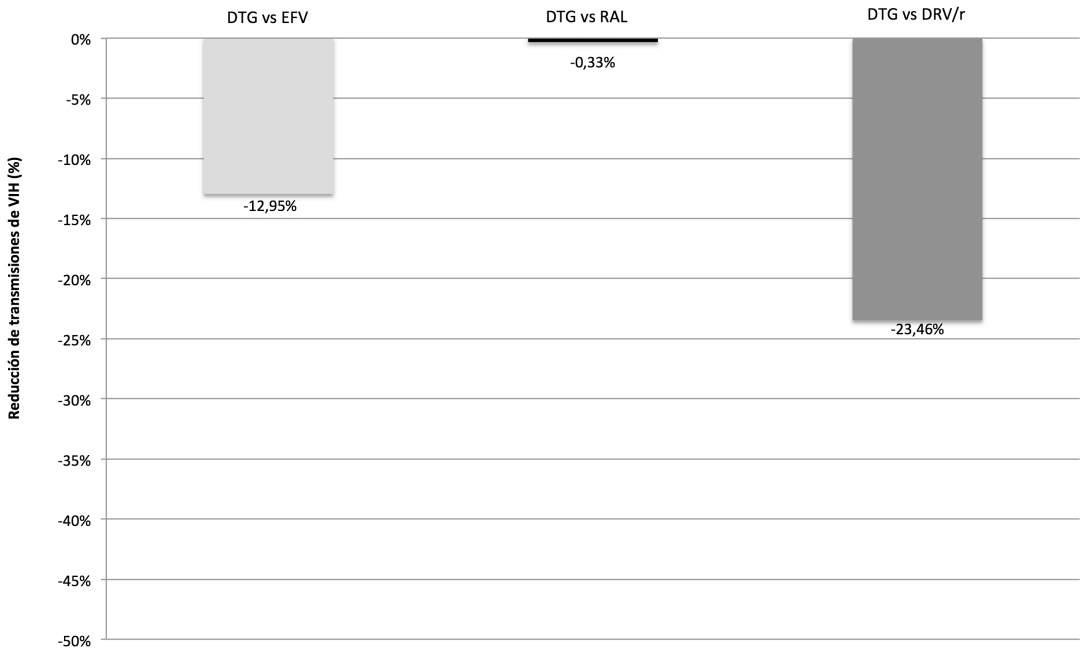


Tabla 16. Resultados del análisis de sensibilidad 4 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	2.611.100	2.724.651	2.663.960
Número de parejas simuladas	21.892.955	21.323.595	21.640.506
Media de parejas por paciente	2,61	2,72	2,66
Media de relaciones de riesgo por pareja	8,38	7,83	8,12
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	9.944	7.495	8.414
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,20	0,15	0,17
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	0,38	0,28	0,32
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,01	0,01	0,01
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,01	0,01	0,01
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	105.488		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	2,11		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	4,04		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,11		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,09		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		8.885	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,18	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		0,33	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,01	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,01	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			197.236
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			3,94
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			7,40
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,20
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,18
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.186.779	1.170.695	197.236
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	23,74	23,41	21,82
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	45,45	42,97	7,40
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,19	1,17	0,20
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**133**	**9300**	**67**

Figura 22. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 4

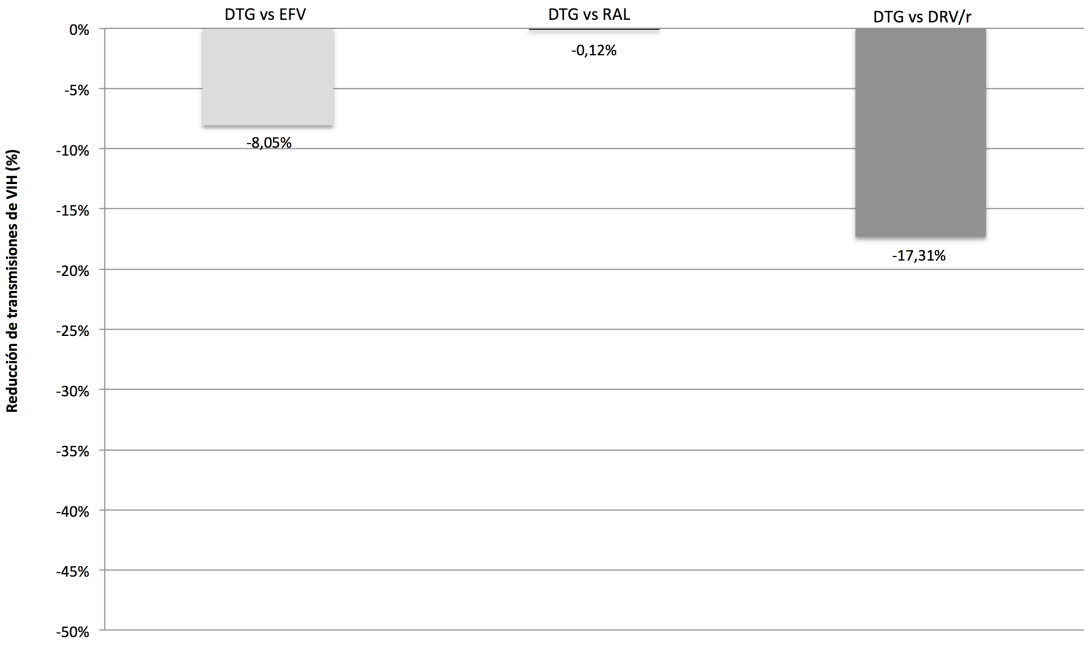


Tabla 17. Resultados del análisis de sensibilidad 5 (duración en 24 semanas, con asunciones para número de parejas, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	2.645.184	2.636.735	2.640.660
Número de parejas simuladas	22.022.190	21.607.188	21.738.984
Media de parejas por paciente	2,65	2,64	2,64
Media de relaciones de riesgo por pareja	8,33	8,19	8,23
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	69.999	59.543	61.793
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	1,40	1,19	1,24
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	2,65	2,26	2,34
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,07	0,06	0,06
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,04	0,04	0,04
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	371.391		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	7,43		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	14,04		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,37		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,23		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		73.438	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		1,47	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		2,79	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,07	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,05	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			535.557
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			10,71
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			20,28
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,54
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,35
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.618.000	1.532.087	1.532.087
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	32,36	31,27	30,64
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	61,17	58,02	58,02
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,62	1,53	1,53
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**42**	**923**	**27**

Figura 23. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 5

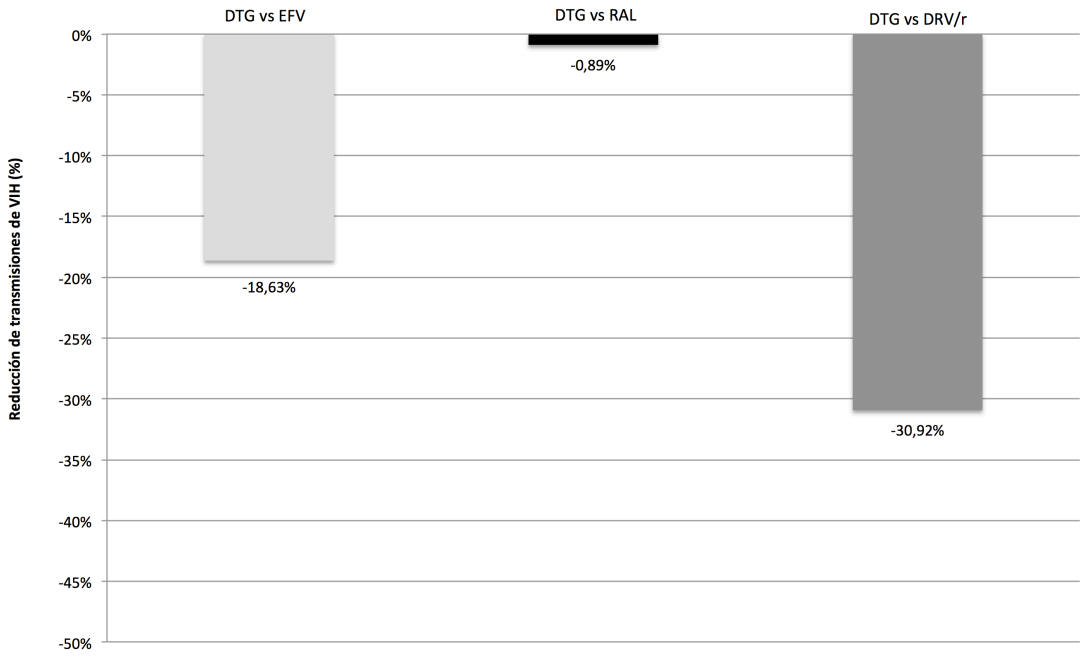


Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad 6(duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor medio de probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	1.795.761	1.810.485	1.823.474
Número de parejas simuladas	22.892.166	21.997.701	22.045.167
Media de parejas por paciente	1,80	1,81	1,82
Media de relaciones de riesgo por pareja	12,75	12,15	12,09
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	30.346	24.021	25.372
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,61	0,48	0,51
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	1,69	1,33	1,39
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,03	0,02	0,03
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,02	0,02	0,02
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	231.037		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	4,62		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	12,87		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,23		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,16		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		29.768	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,60	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		1,64	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,03	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,02	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			350.396
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			7,01
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			19,22
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,35
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,26
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.465.824	1.410.904	1.366.836
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	29,32	28,22	27,34
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	81,63	77,93	74,96
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,47	1,41	1,37
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**44**	**1.533**	**27**

Figura 24. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 6

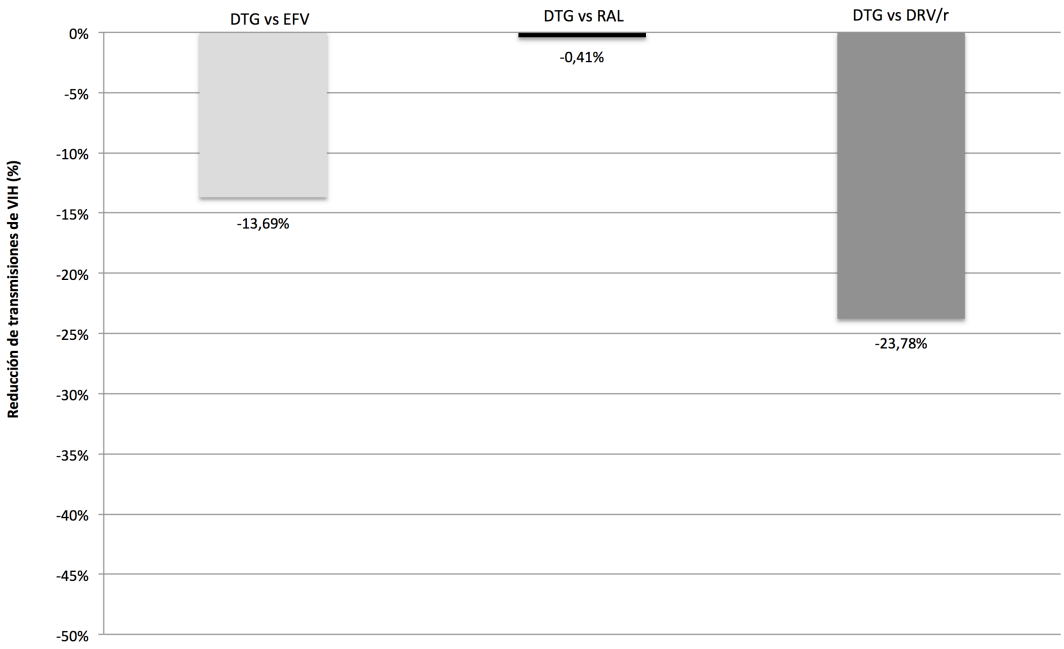


Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad 7 (duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral inferior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de relaciones de riesgo simuladas	1.806.516	1.838.562	1.827.142
Número de parejas simuladas	22.974.378	22.723.509	22.213.269
Media de parejas por paciente	1,81	1,84	1,83
Media de relaciones de riesgo por pareja	12,72	12,36	12,16
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	11.001	9.161	9.530
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	0,22	0,18	0,19
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	0,61	0,50	0,52
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,01	0,01	0,01
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,01	0,01	0,01
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	113.533		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	2,27		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	6,28		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,11		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,09		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		11.494	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		0,23	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		0,63	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,01	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,01	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			206.933
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			4,14
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			11,33
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,21
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,19
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.248.795	1.182.508	1.064.757
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	24,98	23,65	21,30
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	69,13	64,32	58,27
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,25	1,18	1,06
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**87**	**3.790**	**45**

Figura 25. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 7

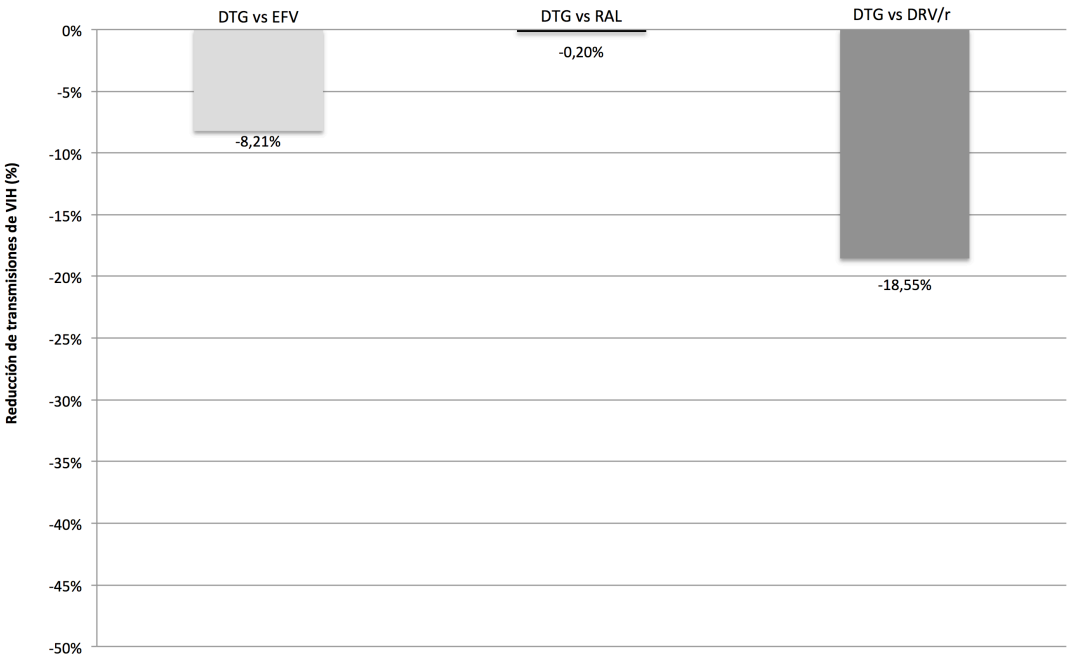
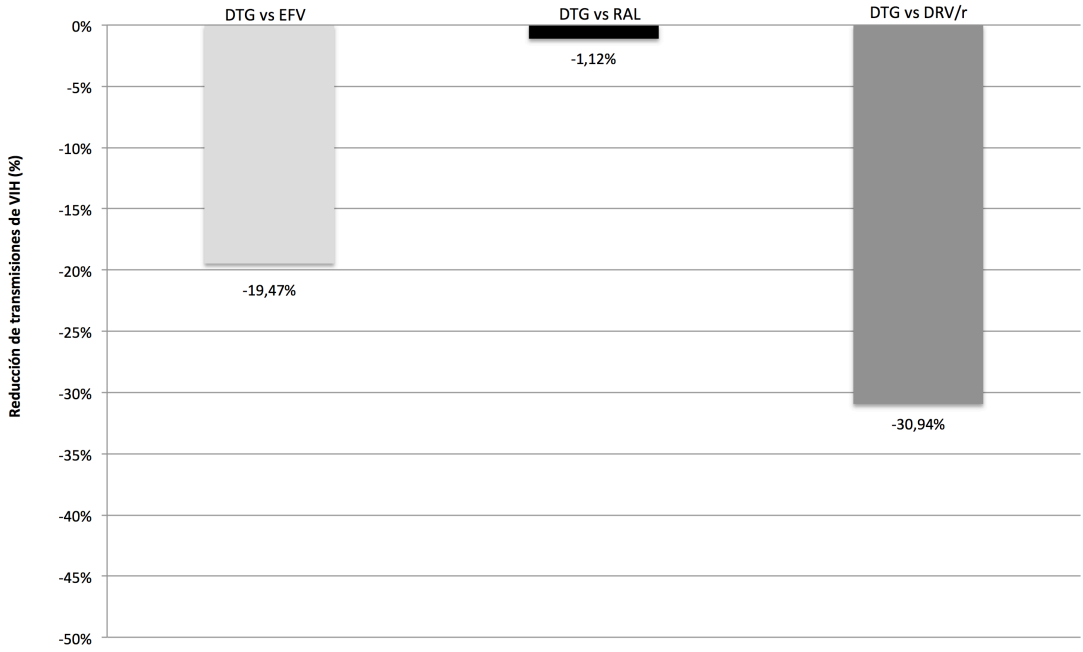


Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad 8 (duración en 24 semanas, número de parejas del estudio START, número de relaciones triplicado y con el valor del umbral superior del intervalo de confianza al 95% de la probabilidad basal estimada por Wilson)

ENSAYO CLÍNICO	SINGLE	SPRING-2	FLAMINGO
Número de pacientes simulados	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de parejas de riesgo simuladas	1.798.109	1.811.083	1.838.550
Número de relaciones de riesgo simuladas	22.684.062	22.036.893	22.182.246
Media de parejas por paciente con relaciones de riesgo	1,80	1,81	1,84
Media de relaciones de riesgo por pareja	12,62	12,17	12,07
Tratamiento con DTG como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	77.497	64.568	67.334
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	1,55	1,29	1,35
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	4,31	3,57	3,66
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,08	0,06	0,07
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,05	0,04	0,04
Tratamiento con EFV como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas	386.714		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	7,73		
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	21,51		
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	0,39		
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento	0,24		
Tratamiento con RAL como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas		81.877	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)		1,64	
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)		4,52	
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo		0,08	
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento		0,05	
Tratamiento con DRV/r como tercer agente			
Número de nuevas transmisiones producidas			543.383
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)			10,87
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)			29,55
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo			0,54
Reducción relativa en transmisiones frente a no tratamiento			0,35
Pacientes que no reciben tratamiento			
Número de nuevas transmisiones producidas	1.588.500	1.548.513	1.538.711
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR (%)	31,77	30,97	30,77
Transmisiones por cada 100 pacientes iniciando TAR con relaciones de riesgo (%)	88,34	85,50	83,69
Transmisiones por cada 100 parejas con relaciones de riesgo	1,59	1,55	1,54
NNT	**DTG Vs. EFV**	**DTG Vs. RAL**	**DTG Vs. DRVr**
NNT para prevenir una transmisión de DTG frente al	**29**	**509**	**19**

Figura 26. Disminución de la reducción relativa de transmisiones respecto a no tratamiento de DTG frente al resto de terceros agentes. Resultados análisis sensibilidad 8



5.3. Transmisiones evitadas cuando existe un aplazamiento temporal en la instauración del tratamiento.

El número de parejas simuladas por paciente en el caso base se estableció en 1,92 para los tres tratamientos y el número de relaciones por pareja fue de entre 3,08 y 3,09. (**Tabla 21**).

Tabla 21 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Escenario Base

	INSTI	EFV	DRV/r
Número de pacientes simulados que inician TRA	5,000,000	5,000,000	5,000,000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo*	1,000,000	1,000,000	1,000,000
Número de parejas de riesgo simuladas	9,613,268	9,598,679	9,621,582
Número de relaciones de riesgo simuladas	29,599,902	29,642,836	29,615,359
Media de parejas por paciente con relaciones de riesgo	1.92	1.92	1.92
Media de relaciones de riesgo por pareja	3.08	3.09	3.08

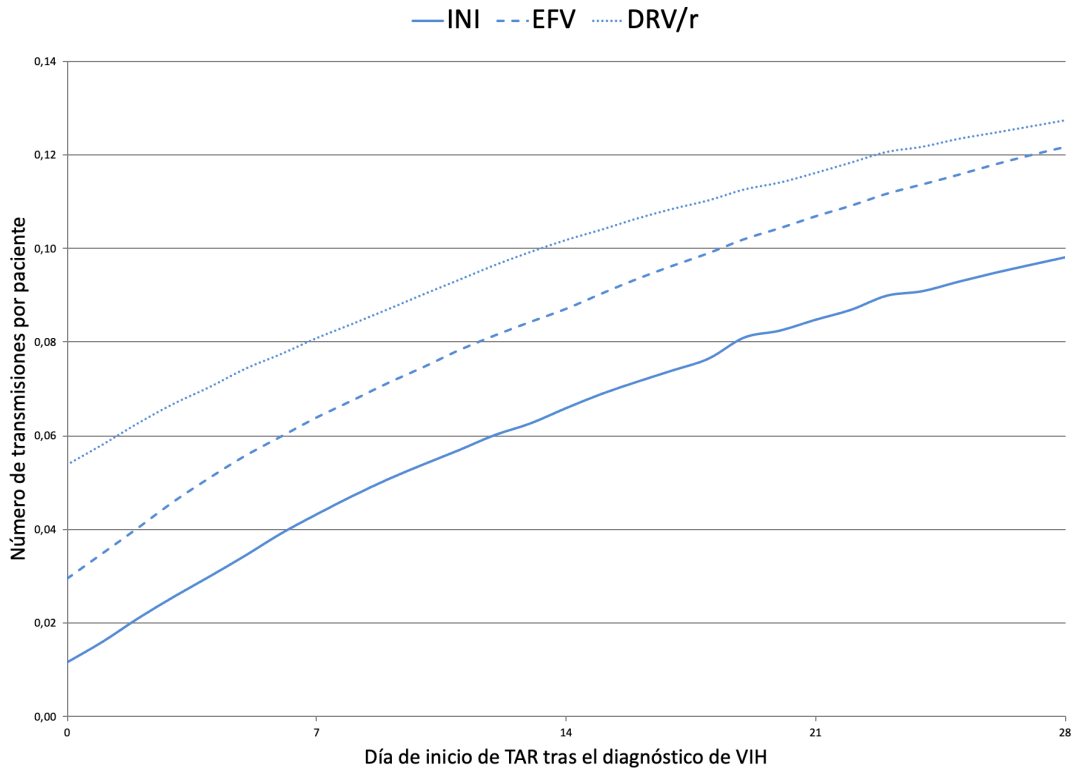
** El Número de pacientes simulados que inician TRA y que mantienen relaciones de riesgo es un 20% del total.*

En todos los casos las transmisiones por paciente son menores cuanto antes se inicie el tratamiento siendo los INI en los que se dan menos transmisiones, seguidos de EFV y DRV/r (**Tabla 22 y Figura 27)**.

Tabla 22 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Escenario Base

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA			EFAVIRENZ			DARUNAVIR/R		
Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión	
	Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente
0	57.706	0,012	0	147.665	0,030	0	269.531	0,054
1	79,775	0,016	1	174.808	0,035	1	291.075	0,058
2	104.878	0,021	2	202.115	0,040	2	314.032	0,063
3	127.845	0,026	3	230.117	0,046	3	334.778	0,067
4	149.426	0,030	4	255.250	0,051	4	352.437	0,070
5	171.706	0,034	5	278.773	0,056	5	371.994	0,074
6	195.214	0,039	6	299.177	0,060	6	387.636	0,078
7	215.748	0,043	7	319.526	0,064	7	404.692	0,081
8	235.180	0,047	8	337.693	0,068	8	419.823	0,084
9	253.149	0,051	9	356.311	0,071	9	435.446	0,087
10	269.112	0,054	10	373.307	0,075	10	451.493	0,090
11	284.396	0,057	11	391.423	0,078	11	466.917	0,093
12	300.448	0,060	12	407.062	0,081	12	482.665	0,097
13	312.869	0,063	13	421.531	0,084	13	496.647	0,099
14	329.169	0,066	14	435.441	0,087	14	509.495	0,102
15	344.417	0,069	15	451.762	0,090	15	520.553	0,104
16	357.394	0,071	16	467.410	0,093	16	532.523	0,107
17	369.594	0,074	17	481.529	0,096	17	542.835	0,109
18	382.050	0,076	18	494.844	0,099	18	551.827	0,110
19	404.588	0,081	19	509.778	0,102	19	563.455	0,113
20	411.950	0,082	20	521.473	0,104	20	570.839	0,114
21	423.557	0,085	21	534.132	0,107	21	581.116	0,116
22	434.252	0,087	22	545.484	0,109	22	592.219	0,118
23	449.265	0,090	23	558.214	0,112	23	603.557	0,121
24	454.064	0,091	24	568.180	0,114	24	609.038	0,122
25	464.047	0,093	25	578.295	0,116	25	617.414	0,123
26	473.358	0,095	26	589.100	0,118	26	623.836	0,125
27	481.894	0,096	27	598.991	0,120	27	630.528	0,126
28	490.207	0,098	28	608.037	0,122	28	637.288	0,127

Figura 27. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados caso base



Dado que el mayor número de transmisiones se produce al posponer 28 días el inicio de tratamiento con DRV/r usamos este como referencia para calcular el porcentaje de reducción de transmisiones frente a este.

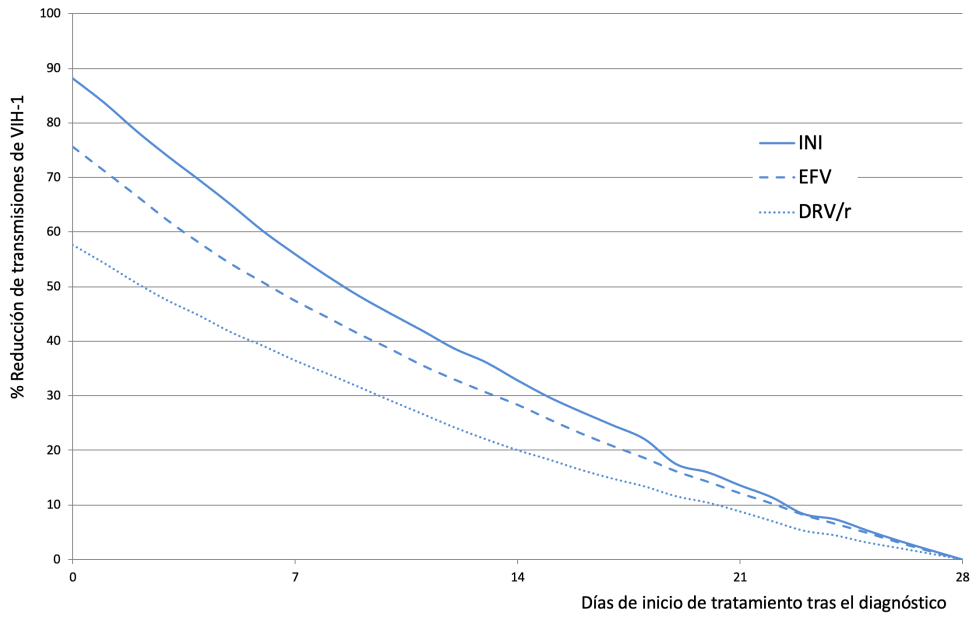
De esta forma frente a iniciar el tratamiento a los 28 días el uso de INI al diagnóstico reduce las nuevas transmisiones en un 88%. Esta reducción es del 76% cuando es EFV y del 58% con DRV/r (**Tabla 23 y Figura 28)**.

Este cálculo nos muestra que tratar inmediatamente tras el diagnóstico a un paciente con un tratamiento que incluye un INI reduce un 91% el número de transmisiones frente a tratarlo a los 28 días con DRV/r. Esta reducción baja al 77% cuando el tratamiento contiene EFV y a un 58% cuando el tercer agente es DRV/r

Tabla 23 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Escenario base.

Día de inicio de tratamiento	% reducción de transmisiones		
	INSTI	EFV	DRV/r
0	88	76	58
1	84	71	54
2	79	67	51
3	74	62	47
4	70	58	45
5	65	54	42
6	60	51	39
7	56	47	36
8	52	44	34
9	48	41	32
10	45	39	29
11	42	36	27
12	39	33	24
13	36	31	22
14	33	28	20
15	30	26	18
16	27	23	16
17	25	21	15
18	22	19	13
19	17	16	12
20	16	14	10
21	14	12	9
22	11	10	7
23	8	8	5
24	7	7	4
25	5	5	3
26	3	3	2
27	2	1	1
28	0	0	0

Figura 28. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados caso base



En el caso del **análisis de sensibilidad** realizado utilizando el valor inferior del intervalo de confianza del parámetro β_0 de la ecuación de Wilson, el número de parejas simuladas por paciente fue de entre 1,92 y 1,93 y el número de relaciones por parejas fue de entre 3,08 y 3,09.

Tabla 24 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Análisis de sensibilidad (umbral inferior)

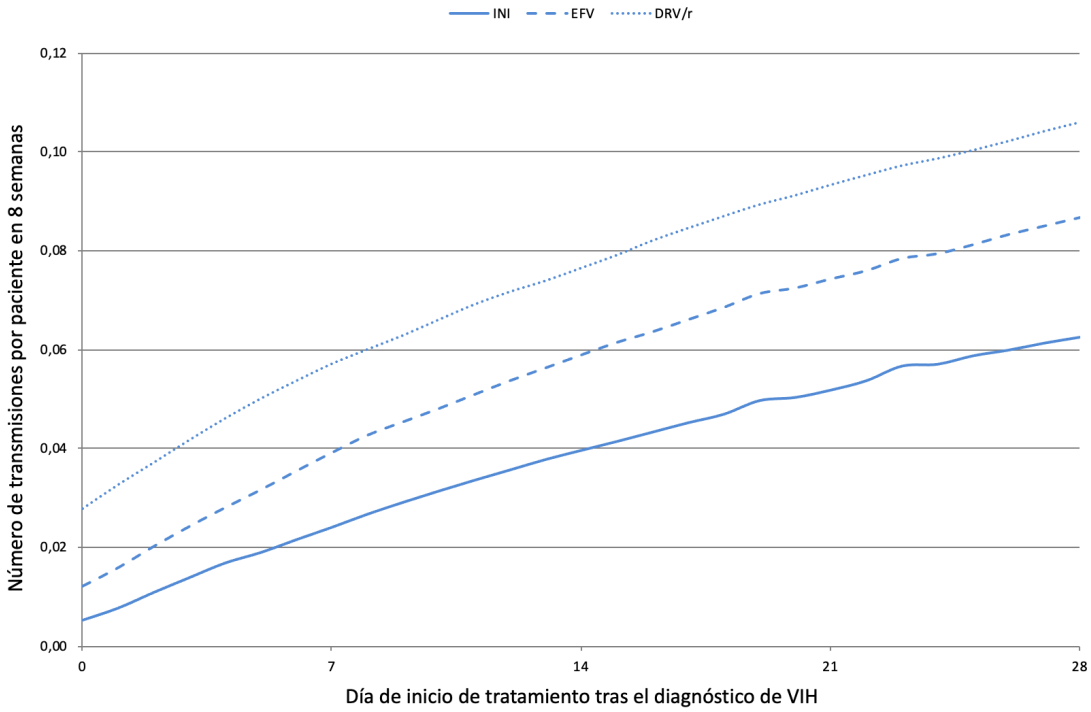
	INSTI	EFV	DRV/r
Número de pacientes simulados que inician TRA	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo*	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de parejas de riesgo simuladas	9.650.035	9.619141	9.622.978
Número de relaciones de riesgo simuladas	29.610.838	29.599.497	29.741.982
Media de parejas por paciente con relaciones de riesgo	1,92	1,92	1,92
Media de relaciones de riesgo por pareja	3,08	3,09	3,08

Al igual que en el escenario principal, las transmisiones por paciente son menores cuanto antes se inicie el tratamiento siendo los INI en los que se dan menos transmisiones, seguidos de EFV y DRV/r (**Tabla 25 y Figura 29)**.

Tabla 25 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA			EFAVIRENZ			DARUNAVIR/R		
Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Eventos de transmisión	
	Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente
None	57.706	0,005	None	147.665	0,012	None	269.531	0,028
1	79.775	0,008	1	174.808	0,016	1	291.075	0,033
2	104.878	0,011	2	202.115	0,020	2	314.032	0,037
3	127.845	0,014	3	230.117	0,024	3	334.778	0,042
4	149.426	0,017	4	255.250	0,028	4	352.437	0,046
5	171.706	0,019	5	278.773	0,032	5	371.994	0,050
6	195.214	0,021	6	299.177	0,035	6	387.636	0,054
7	215.748	0,024	7	319.526	0,039	7	404.692	0,057
8	235.180	0,027	8	337.693	0,043	8	419.823	0,060
9	253.149	0,029	9	356.311	0,045	9	435.446	0,063
10	269.112	0,031	10	373.307	0,048	10	451.493	0,066
11	284.396	0,034	11	391.423	0,051	11	466.917	0,069
12	300.448	0,036	12	407.062	0,054	12	482.665	0,072
13	312.869	0,038	13	421.531	0,056	13	496.647	0,074
14	329.169	0,040	14	435.441	0,059	14	509.495	0,076
15	344.417	0,041	15	451.762	0,061	15	520.553	0,079
16	357.394	0,043	16	467.410	0,064	16	532.523	0,082
17	369.594	0,045	17	481.529	0,066	17	542.835	0,085
18	382.050	0,047	18	494.844	0,069	18	551.827	0,087
19	404.588	0,050	19	509.778	0,071	19	563.455	0,089
20	411.950	0,050	20	521.473	0,072	20	570.839	0,091
21	423.557	0,052	21	534.132	0,074	21	581.116	0,093
22	434.252	0,054	22	545.484	0,076	22	592.219	0,095
23	449.265	0,057	23	558.214	0,078	23	603.557	0,097
24	454.064	0,057	24	568.180	0,079	24	609.038	0,099
25	464.047	0,059	25	578.295	0,081	25	617.414	0,100
26	473.358	0,060	26	589.100	0,083	26	623.836	0,102
27	481.894	0,061	27	598.991	0,085	27	630.528	0,104
28	490.207	0,062	28	608.037	0,087	28	637.288	0,106

Figura 29. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson

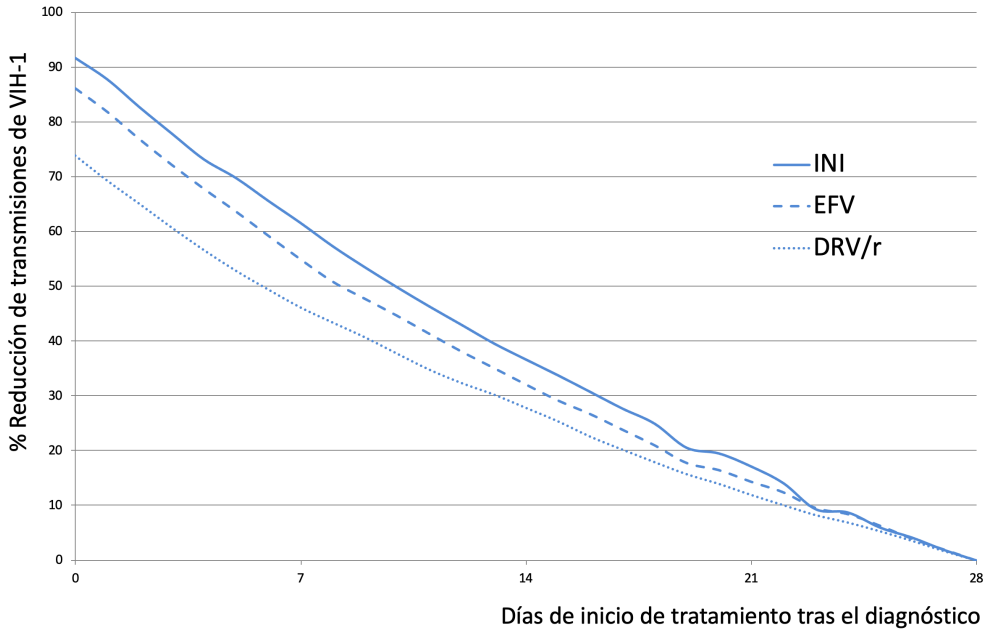


Así mismo, el mayor número de transmisiones también se produce al posponer 28 días el inicio de tratamiento con DRV/r. El porcentaje de reducción de transmisiones vemos que tratar inmediatamente tras el diagnóstico a un paciente con un tratamiento que incluye un INI reduce un 92% el número de transmisiones frente a tratarlo a los 28 días. Mientras la reducción baja al 73% cuando el tratamiento contiene EFV y al 56% cuando el tercer agente es DRV/r (**Tabla 26 y Figura 30)**.

Tabla 26 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Análisis de sensibilidad umbral inferior parámetro β_0 de Wilson

Día de inicio de tratamiento	% reducción de transmisiones		
	INSTI	EFV	DRV/r
0	92	86	74
1	88	82	69
2	83	77	65
3	78	72	61
4	73	68	57
5	70	64	53
6	66	59	49
7	62	55	46
8	57	51	43
9	54	48	41
10	50	45	38
11	46	41	35
12	43	38	32
13	40	35	30
14	37	32	28
15	34	29	25
16	31	27	23
17	28	24	20
18	25	21	18
19	21	18	16
20	20	16	14
21	17	14	12
22	14	12	10
23	9	10	8
24	9	8	7
25	6	6	5
26	4	4	4
27	2	2	2
28	0	0	0

Figura 30. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad 1



Por último, el **análisis de sensibilidad** realizado utilizando el valor superior del intervalo de confianza del parámetro β_0 de la ecuación de Wilson, el número de parejas simuladas por paciente fue de entre 1,92 y 1,93 y el número de relaciones por parejas fue de entre 3,05 y 3,09.

Tabla 27 Actividad sexual simulada en los tres brazos de tratamiento (INSTI, EFV y DRV/r). Análisis de sensibilidad (umbral inferior)

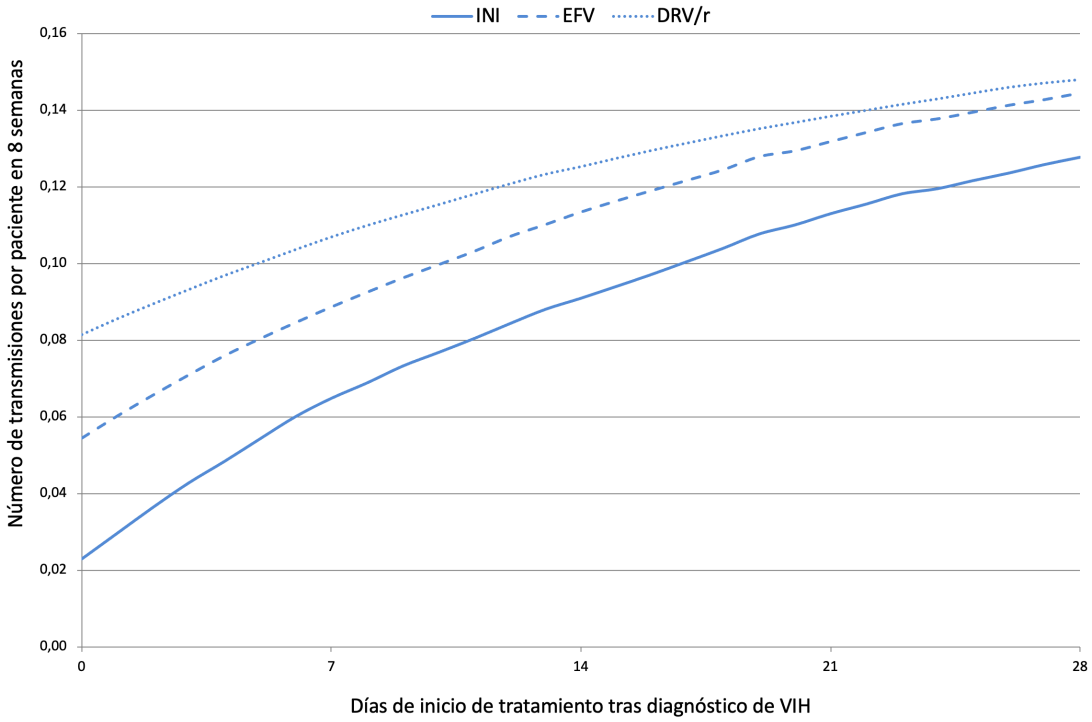
	INSTI	EFV	DRV/r
Número de pacientes simulados que inician TRA	5.000.000	5.000.000	5.000.000
Número de pacientes simulados con relaciones de riesgo*	1.000.000	1.000.000	1.000.000
Número de parejas de riesgo simuladas	9.581.413	9.602.331	9.651.335
Número de relaciones de riesgo simuladas	29.650.777	29.622.436	29.463.500
Media de parejas por paciente con relaciones de riesgo	1,92	1,92	1,93
Media de relaciones de riesgo por pareja	3,09	3,09	3,05

Al igual que en el escenario principal, las transmisiones por paciente son menores cuanto antes se inicie el tratamiento siendo los INI en los que se dan menos transmisiones, seguidos de EFV y DRV/r (**Tabla 28 y Figura 31)**.

Tabla 28 Número de transmisiones por días de retraso de tratamiento y TAR. Análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA			EFAVIRENZ			DARUNAVIR/R		
Retraso de inicio de tratamiento (días)	Transmitted infections		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Transmitted infections		Retraso de inicio de tratamiento (días)	Transmitted infections	
	Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente		Total (5 millones pacientes)	Por paciente
0	57.706	0,023	0	147.665	0,054	0	269.531	0,082
1	79.775	0,030	1	174.808	0,060	1	291.075	0,086
2	104.878	0,036	2	202.115	0,066	2	314.032	0,090
3	127.845	0,043	3	230.117	0,071	3	334.778	0,093
4	149.426	0,048	4	255.250	0,076	4	352.437	0,097
5	171.706	0,054	5	278.773	0,080	5	371.994	0,100
6	195.214	0,060	6	299.177	0,085	6	387.636	0,104
7	215.748	0,065	7	319.526	0,089	7	404.692	0,107
8	235.180	0,069	8	337.693	0,092	8	419.823	0,110
9	253.149	0,073	9	356.311	0,096	9	435.446	0,113
10	269.112	0,077	10	373.307	0,100	10	451.493	0,115
11	284.396	0,080	11	391.423	0,103	11	466.917	0,118
12	300.448	0,084	12	407.062	0,107	12	482.665	0,121
13	312.869	0,088	13	421.531	0,110	13	496.647	0,123
14	329.169	0,091	14	435.441	0,113	14	509.495	0,125
15	344.417	0,094	15	451.762	0,116	15	520.553	0,127
16	357.394	0,097	16	467.410	0,119	16	532.523	0,129
17	369.594	0,101	17	481.529	0,122	17	542.835	0,131
18	382.050	0,104	18	494.844	0,124	18	551.827	0,133
19	404.588	0,108	19	509.778	0,128	19	563.455	0,135
20	411.950	0,110	20	521.473	0,129	20	570.839	0,137
21	423.557	0,113	21	534.132	0,132	21	581.116	0,138
22	434.252	0,116	22	545.484	0,134	22	592.219	0,140
23	449.265	0,118	23	558.214	0,136	23	603.557	0,141
24	454.064	0,120	24	568.180	0,138	24	609.038	0,143
25	464.047	0,122	25	578.295	0,139	25	617.414	0,144
26	473.358	0,124	26	589.100	0,141	26	623.836	0,146
27	481.894	0,126	27	598.991	0,143	27	630.528	0,147
28	490.207	0,128	28	608.037	0,144	28	637.288	0,148

Figura 31. Transmisiones por paciente a las 8 semanas del diagnóstico según día de inicio de tratamiento tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad 2

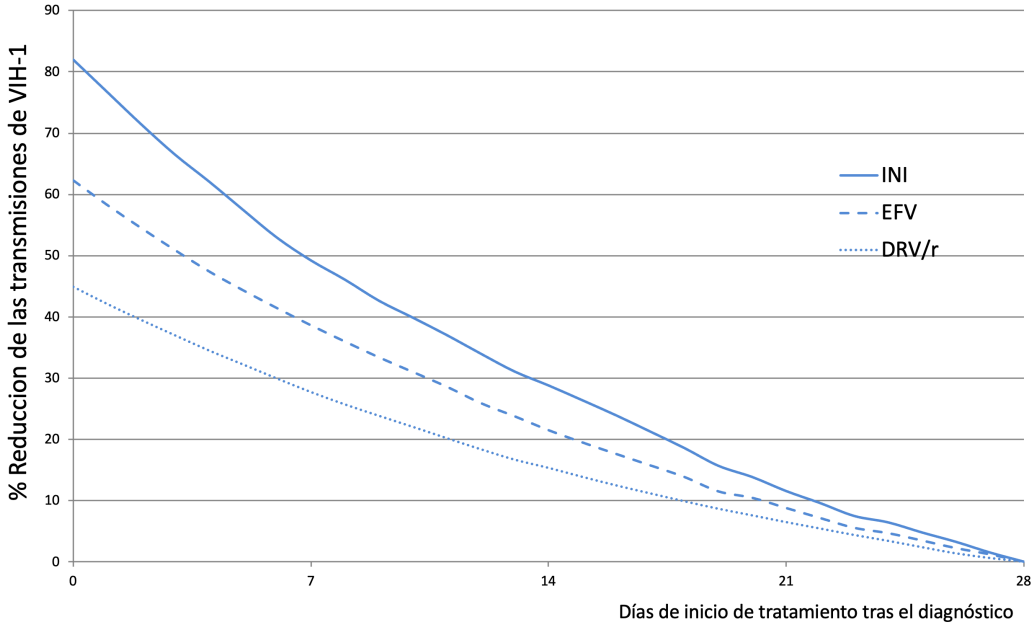


Al igual que en los anteriores análisis, el mayor número de transmisiones también se produce al posponer 28 días el inicio de tratamiento con DRV/r. El porcentaje de reducción de transmisiones de tratar inmediatamente tras el diagnóstico a un paciente con un tratamiento que incluye un INI reduce un 82% el número de transmisiones frente a tratarlo a los 28 días. Esta reducción baja al 62% cuando el tratamiento contiene EFV y a un 45% cuando el tercer agente es DRV/r (**Tabla 29 y Figura 32)**.

Tabla 29 Reducción relativa se transmisiones de acuerdo con el día de inicio de tratamiento usando como valor de referencia el inicio de DRV/r en el día 28. Análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson

Día de inicio de tratamiento	% reducción de transmisiones		
	INSTI	EFV	DRV/r
0	82	62	45
1	77	58	42
2	71	55	39
3	66	51	37
4	62	47	34
5	57	44	32
6	53	41	30
7	49	39	28
8	46	36	26
9	43	33	24
10	40	31	22
11	37	29	20
12	34	26	18
13	31	24	17
14	29	21	15
15	26	19	14
16	24	18	12
17	21	16	11
18	19	14	10
19	16	11	9
20	14	10	8
21	12	9	6
22	10	7	5
23	7	6	4
24	6	5	3
25	5	3	2
26	3	2	1
27	1	1	1
28	0	0	0

Figura 32. Reducción relativa de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico respecto al día de inicio de tratamiento tomando como referencia el día 28 tras el diagnóstico. Resultados análisis de sensibilidad umbral superior parámetro β_0 de Wilson



6. Discusión

6. Discusión

Los paradigmas de la prevención del VIH se han visto modificados gracias a los datos aportados por los estudios Rakai, Partner y Opposites (96, 107, 108) que han mostrado que la supresión virológica producida por el tratamiento TAR, hace que el riesgo transmisión sexual de la infección por VIH-1 sea muy baja convirtiendo en la práctica a las personas infectadas en prácticamente no infecciosas y haciendo recomendable el tratamiento de todos los pacientes diagnosticados para prevenir la transmisión de la enfermedad. Estos estudios han sido realizados en población heterosexual (96), en HSH (107) o con ambas poblaciones (108), nuestros datos hacen referencia a HSH.

Dado que la supresión virológica no se produce de forma inmediata al inicio del TAR, existe un período en el que la transmisión sexual continua hasta que se alcanza dicha supresión. De esta forma, nuestro modelo ha pretendido dimensionar las implicaciones en cuanto a transmisiones que suponen este período.

Los resultados obtenidos confirman la importancia de esta estrategia de prevención teniendo en cuenta que todos los regímenes utilizados redujeron substancialmente el número de nuevas infecciones de VIH-1 transmitidas sexualmente cuando se los compara con los pacientes que no recibían tratamiento. En este sentido, como medida de salud pública debería asegurarse el tratamiento de los pacientes diagnosticados, en especial cuando se aplica a grupos de población HSH sexualmente activos que mantienen prácticas de riesgo.

Los datos publicados muestran que la caída de la carga viral plasmática del VIH-1 tiene una dependencia directa con el tratamiento empleado (92) y que esta es más rápida en los INI (73, 109). Así, la utilización de un horizonte temporal de 8 semanas empledas

en el escenario base no sólo se justifica por ser el período del que tenemos los datos procedentes del estudio START (88) sino que además la literatura publicada nos muestra que la caída de la carga viral es más significativa en las primeras semanas tras la instauración del TAR (73, 92, 109, 110).

Los resultados del estudio confirman todo lo anterior y puede observarse que en las curvas de caída de la carga viral obtenidas (**figuras 15, 16 y 17**). Las escasas diferencias mostradas entre DTG y RAL podrían estar indicando que el efecto producido es común a la familia farmacológica. Esta hipótesis debería ser estudiada mediante el análisis de los datos de caída carga viral de estudios que realizaran, en poblaciones similares, una comparación directa de regímenes con DTG y/o RAL frente a tratamientos que incluyeran otros INI.

Teniendo en cuenta que la supresión viral no es un suceso instantáneo una vez se instaura el tratamiento, sino que la transmisibilidad por vía sexual de la infección por VIH va a depender de la carga viral en el momento de la relación de riesgo y de otros factores como el tipo de relación o la presencia de enfermedades de transmisión sexual, hemos considerado oportno formular la hipótesis de que habría diferencias cuantificables en relación a la transmisión sexual atribuible al uso los distintos terceros agentes presentes en los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO.

De esta forma, es de interés que para cinco millones de HSH infectados con VIH simulados se produjeran entre 733.166 y 809.773 nuevas infecciones transmitidas en las primeras 8 semanas si estos no recibieran ningún tratamiento mientras los regímenes que contenían un INI (DTG o RAL) los eventos de transmisión resultados de la simulación se redujeron en un 99%. Como consecuencia de una más lenta caída de

la carga viral, los tratamientos que incluían EFV produjeron una reducción del 73% y los regímenes con DRV/r los reducían un 60%. Siendo los NNT de los regímenes con EFV, RAL y DRV/r frente a DTG de 48, 2194 y 31 respectivamente. Lo que significa que, en cuanto a evitar transmisiones en las primeras 8 semanas, el tratamiento que incluye RAL es ligeramente inferior a DTG mientras que esta diferencia es más marcada frente a los regímenes con EFV y DRV/r, en especial frente a este último.

En una era de cambios constantes en la actualización de las pautas de tratamiento de primera línea las recomendaciones han evolucionado desde las formuladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) en 2016 (111) en las que la pauta preferente era la combinación de 2 ITIAN (TDF + [3TC o FTC]) con un ITINN (EFV), pasando por las pautas europeas de la EACS (European AIDS Clinical Society) en 2017 (112) en las que entre las pautas preferentes incluyen la combinación de 2 ITIAN (ABC + 3TC; TAF + FTC ; o TDF + FTC) con un INI (DTG, RAL o EVC/cob), o con un ITINN (RPV) o un IP/p (DRV/r o DRV/cob), a las formuladas por GESIDA en 2019 (34) en las que las pautas preferentes establecidas son la combinación de 2 ITIAN (ABC/3TC; TAF/FTC) con un INI (DTG, RAL,BIC). Los resultados obtenidos pueden ayudar a reforzar la decisión de las guías españolas para recomendar como tratamiento de primera línea una terapia basada en INI, ya que al componente de eficacia clínica y tolerabilidad de los mismos puede añadirse el preventivo de la salud pública al disminuir las transmisiones sexuales mediante una reducción inmediata de la carga viral plasmática. En el caso de regiones como Europa Occidental, Central y América del Norte, donde el componente sexual predomina en las transmisiones del VIH, el uso de estos

tratamientos tras el diagnóstico en grupos como los HSH que mantienen relaciones de riesgo podría tener impacto en la reducción de la incidencia poblacional.

Debido al interés de los resultados esta parte del estudio ha sido publicada en julio de 2019 (113). Estos hallazgos han sido corroborados posteriormente por otro modelo matemático canadiense (114).

En relación al inicio temprano del tratamiento, el estudio HPTN 052 ha mostrado que este, entendido como instaurar el TAR una vez diagnosticada la infección por VIH-1, se asociaba a una disminución del 97% en el riesgo de transmisión sexual de la enfermedad mientras que una estrategia de retardo del tratamiento, definido como comenzar el tratamiento tras dos recuentos consecutivos en los que los CD4 fueran iguales o inferiores a 250 células por mililitros o diagnóstico de SIDA, estaba asociado a una disminución del 93% (115, 116), los investigadores del estudio START concluyeron también que el inicio temprano del tratamiento produce beneficios clínicos a largo plazo y mejora de la calidad de vida (117, 118).

Los resultados de la simulación matemática respaldan el dato de que, en el caso de HSH seropositivos que mantienen relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes, la instauración rápida del tratamiento tras el diagnóstico tiene el potencial de producir un importante impacto en la transmisión horizontal del VIH-1 cuando se compara con la práctica clínica actual de retrasar el tratamiento a un mes tras el diagnóstico. La evaluación de las transmisiones a las 8 semanas del diagnóstico en el caso del régimen con INI mostró una reducciones de las transmisiones del 88%, 56%, 32% y 14% cuando respectivamente se iniciaba el tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico, o con retrasos de 7, 14 y 21 días tras diagnóstico. Cuando se compran las transmisiones

respecto al inicio de tratamiento a los 28 días tras el diagnóstico con régimen de DRV/r las reducciones de tratar al inicio de tratamiento serían del 88% para los INI, 76% para tratamientos con EFV y 58% cuando el tercer agente es DRV/r.

Uno de los factores que afectan al éxito del tratamiento antirretroviral es la adherencia al mismo por lo que debe evaluarse la necesidad de un aconsejamiento previo que predisponga y motive al paciente a ser adherente al TAR. En este sentido existen numerosas intervenciones que han demostrado su eficacia en la adherencia al tratamiento (119) mostrando beneficios en cuanto a la carga viral plasmática del paciente (120). Así mismo, los pacientes que reciben asesoramiento adecuado sobre el mayor riesgo de transmisión del VIH en el momento del diagnóstico o antes del inicio del TAR pueden disminuir las parejas y/o aumentar el uso del preservativo disminuyendo así los eventos de transmisión.

Además, a veces es necesaria la realización de pruebas complementarias previas como la determinación del alelo HLA-B *5701 cuando el régimen seleccionado contiene ABC.

Por todo esto, la inmediatez en la instauración del tratamiento debe sopesarse considerando individualizadamente la decisión de cuando empezarlo en base a todos estos factores (34).

Los resultados de los análisis de sensibilidad muestran la consistencia del modelo. Así, cuando los parámetros modificados suponen un menor riesgo de transmisión de la infección el número de nuevas transmisiones producidas disminuye y, al contrario, cuando este riesgo aumenta, se produce un incremento de las transmisiones. De la

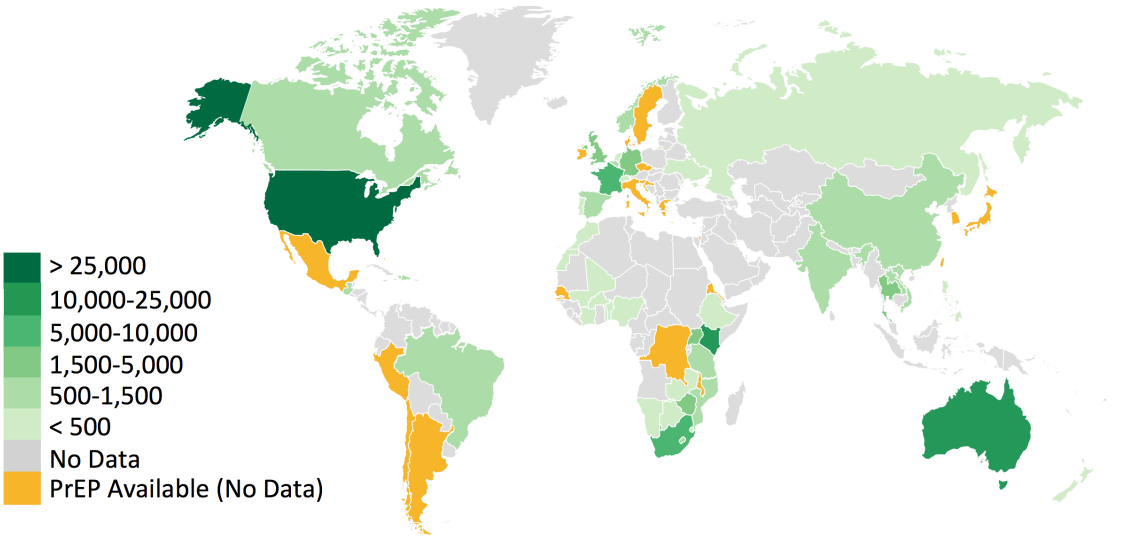
misma forma, conforme avanza el tiempo, se puede percibir la tendencia a igualar las transmisiones en la medida en que los distintos TAR consiguen la supresión viral.

Todas estas variaciones se producen sin alterar el orden de forma que los regímenes que contienen DTG son, en todos los casos, los que más transmisiones evitan, seguidos de aquellos que incorporan RAL, luego los que utilizan EFV y por último los que tienen como tercer agente DRV/r.

El estudio se ha basado en asunciones que pueden considerarse limitaciones. Una de ellas es que, aunque el diseño del modelo matemático permite la introducción de datos sobre enfermedades de transmisión sexual (ETS), estas no han sido tenidas en cuenta para poblarlo. Debe tenerse en cuenta que, aunque estas aumentan el riesgo de transmisión, este incremento afecta de igual manera a todos los tratamientos por lo que se ha considerado que su inclusión o no inclusión, no afectaría a las comparativas entre los distintos regímenes. Así mismo solo se modelaron las parejas VIH negativas a partir de los datos del ensayo START, no teniéndose en cuenta la prevalencia del VIH en la población.

Otra de las limitaciones del estudio es no haber considerado el uso de profilaxis PrEP por parte de las parejas seronegativas simuladas. La eficacia de la PrEP ha sido establecida en diversos grupos de pacientes incluidos los HSH (55, 57, 59, 75) y ha demostrado ser coste-efectiva en diversos estudios (121, 122). La no inclusión de esta se debe a que, tal y como puede verse en la **figura 33**, la implantación de esta a nivel global es muy variable lo cual dificulta la integración de esta en un modelo global. En el caso español la PrEP ha sido incluida en la financiación del Sistema Nacional de Salud el 1 de noviembre de 2019.

Figura 33. Inicios de PrEP por País - Abril 2018.



Fuente: AVAC Global PrEP Initiation Tracker 2018
Disponible en: https://www.prepwatch.org/wp-content/uploads/2018/07/Oral_PrEP_Enrollment_Snapshot_June2018.pptx

La inclusión de la PrEP, sobre todo en entornos donde el uso apropiado de dicha profilaxis se encuentre extendida, haría disminuir considerablemente el número de transmisiones atenuando el beneficio relativo aportado por el inicio temprano del tratamiento para individuos infectados por VIH a aquellos que mantienen relaciones de riesgo cuando la pareja seronegativa no utiliza este tipo de profilaxis. A su vez, es factible que el despliegue de servicios de PrEP hiciera aumentar las tasas de diagnóstico y tratamiento de las ETS bacterianas, disminuyendo su efecto en el riesgo de transmisión.

Por último, el modelo no ha incluido consideraciones de compensación de riesgos tras el inicio del TAR y la consecución de la supresión virológica. Así, los individuos que experimentan las caídas rápidas de la carga viral plasmática podrían modificar sus conductas como consecuencia de conocer los resultados de sus pruebas de laboratorio, pudiendo de esta forma incrementar las relaciones de riesgo

disminuyendo el uso de preservativos y/o aumentando el número de parejas sexuales. De esta forma podrían aumentar los eventos de transmisión atenuando o incluso anulando los efectos protectores de la caída temprana de la carga viral.

En el presente trabajo se ha desarrollado un modelo matemático para analizar la transmisión de HSH seropositivos que mantienen relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes. En este sentido, el uso de los datos del estudio START en lugar de la utilización de datos de prevalencia de la enfermedad no es una limitación sino que se trata de un estudio de distinto ámbito. De esta forma solo se simularon las parejas serodiscordantes con relaciones de riesgo tal y como describe el mencionado estudio START.

En este sentido, para dar continuidad al presente modelo, podrían realizarse futuros estudios focalizados en ámbitos más locales que permitieran la inclusión de datos de incidencia/prevalencia de VIH, de ETS y uso de PrEP en la población HSH. En estos casos, además de la medición del impacto clínico en transmisiones evitadas podría incorporarse la determinación su impacto económico.

Otra de las futuras acciones a realizar sería la determinación de la caída de la carga viral plasmática producida por otros INI no estudiados en nuestro modelo para verificar si la abrupta caída de esta observada en DTG y RAL es o no un efecto común a toda la familia de INI.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

Adicionalmente a la eficacia y seguridad específicas de cada tratamiento, y a factores de acceso al TAR de primera línea de personas infectadas por el VIH específicos de cada país como son el coste, la aceptabilidad o las pautas regionales. Los resultados del modelo aportan evidencia para reforzar la recomendación de las últimas guías que abogan por el inicio de tratamiento basado en regímenes basados en INI (especialmente en DTG) ya que, desde el punto de vista de la Salud Pública, van a disminuir el número de transmisiones en poblaciones de HSH que tienen relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes.

Así mismo, se muestra el efecto beneficioso que el inicio temprano del TAR tiene sobre la disminución de las transmisiones en las primeras 8 semanas de tratamiento. Reforzando la recomendación de instaurar el inicio del TAR tan pronto como sea posible.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. (CDC) CfDC. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
2. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature. 2008;455(7213):661-4.
3. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 1998;391(6667):594-7.
4. Kanki PJ, Hopper JR, Essex M. The origins of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2. Ann N Y Acad Sci. 1987;511:370-5.
5. Zhao K, Ishida Y, Oleksyk TK, Winkler CA, Roca AL. Evidence for selection at HIV host susceptibility genes in a West Central African human population. BMC Evol Biol. 2012;12:237.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
7. Najera R, Herrera MI, de Andres R. Human immunodeficiency virus and related retroviruses. West J Med. 1987;147(6):702-8.
8. (CDC) CfDC. Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1983;35(32):465-7.
9. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, Danquet C, Vilmer E, Griscelli C, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. Science. 1984;225(4657):59-63.
10. Silberner J. AIDS blood screen approved. Sci News. 1985;127(10):148.
11. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. Cell. 1985;40(1):9-17.
12. FDA. HIV/AIDS Historical Time Line 1981-1990 1987 [Available from: https://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/history/ucm151074.htm.
13. (CDC) CfDCaP. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;47(No. RR-5):1-83.
14. UNAIDS. Hoja de ruta de prevención del VIH para 2020. 2017.
15. UNAIDS. GLOBAL HIV STATISTICS. FACT SHEET JULY 2019. 2019.
16. Epidemiología CN. Area de vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018. Actualizacion 30 Junio 2019. Madrid (Spain): ISCIII; 2019.
17. UNAIDS. Country factsheets - SPAIN 2108. 2019.
18. ECDC/WHO. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe; 2017.
19. Sida. CNdESGdPdlsyePNse. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2017. Evolución 1981 - 2017. 2019 Noviembre 2019.
20. CentroNacionalEpidemiología. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2015. Evolución 1981 - 2015. Subdirección General de Promoción de la salud y epidemiología. Plan Nacional sobre el Sida.; 2017.

21. Ministerio de Sanidad SSeI, PLan Nacional sobre SIDA. Cascada de diagnostico y tratamiento de la infección por VIH en España. 2017.
22. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. 2011;29(1):58-65.
23. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Revista de Diagnóstico Biológico. 2003;52:07-18.
24. Services UDoHaH. AIDSinfo. Understanding HIV/AIDS 2018 [Available from: https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle/.
25. Diseases NIoAaI. HIV Replication Cycle 2018 [Available from: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle.
26. Mindel A, Tenant-Flowers M. ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection. Bmj. 2001;322(7297):1290-3.
27. (CDC) CfDC. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992 / 41(51);961-962. 1993.
28. Region WE. Scaling up HIV testing and counseling in the WHO European Region as an essential component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support. 2010.
29. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. Aids. 2006;20(10):1447-50.
30. Ministerio de Sanidad SSeI, PLan Nacional sobre SIDA. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario, 2014. 2014.
31. Beelaert G, Fransen K. Evaluation of a rapid and simple fourth-generation HIV screening assay for qualitative detection of HIV p24 antigen and/or antibodies to HIV-1 and HIV-2. (1879-0984 (Electronic)).
32. Manlutac ALM, Giesick JS, McVay PA. Identification of early HIV infections using the fourth generation Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo chemiluminescent microparticle immunoassay (CIA) in San Diego County. Journal of Clinical Virology. 2013;58:e44-e7.
33. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011;29(4):297-307.
34. GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiendia humana (actualización enero 2019). 2019.
35. GESIDA Pded. Documento de consenso de GESIDA sobre el control y monitorización de la infección por el VIH. 2018.
36. GESIDA. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con ifección por VIH. 2015.
37. Jacobs RJ, Fernandez MI, Ownby RL, Bowen GS, Hardigan PC, Kane MN. Factors associated with risk for unprotected receptive and insertive anal intercourse in men aged 40 and older who have sex with men. AIDS Care. 2010;22(10):1204-11.

38. Seng R, Rolland M, Beck-Wirth G, Souala F, Deveau C, Delfraissy JF, et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. Aids. 2011;25(7):977-88.
39. Starks TJ, Gamarel KE, Johnson MO. Relationship characteristics and HIV transmission risk in same-sex male couples in HIV serodiscordant relationships. Arch Sex Behav. 2014;43(1):139-47.
40. Goedel WC, Mitchell JW, Krebs P, Duncan DT. Willingness to Use Mobile Phone Apps for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men in London: Web-Based Survey. JMIR Mhealth Uhealth. 2017;5(10):e153.
41. Mitchell J, Torres MB, Asmar L, Danh T, Horvath KJ. Developing Sustainable and Impactful Mobile Phone HIV Testing Interventions for Spanish-Speaking Men Who Have Sex With Men in the United States: Lessons Learned From Informative Interviews. JMIR Public Health Surveill. 2018;4(2):e45.
42. GESIDA. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. 2018.
43. Marotta PL, McCullagh CA. A cross-national analysis of the effects of methadone maintenance and needle and syringe program implementation on incidence rates of HIV in Europe from 1995 to 2011. (1873-4758 (Electronic)).
44. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Yan SB, Yang L, Song TR, et al. Circumcision Status and Risk of HIV Acquisition during Heterosexual Intercourse for Both Males and Females: A Meta-Analysis. (1932-6203 (Electronic)).
45. Wiysonge CS, Kongnyuy Ej Fau - Shey M, Shey M Fau - Muula AS, Muula As Fau - Navti OB, Navti Ob Fau - Akl EA, Akl Ea Fau - Lo Y-R, et al. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. (1469-493X (Electronic)).
46. Eaton LA, Kalichman Sc Fau - O'Connell DA, O'Connell Da Fau - Karchner WD, Karchner WD. A strategy for selecting sexual partners believed to pose little/no risks for HIV: serosorting and its implications for HIV transmission. (1360-0451 (Electronic)).
47. Lociciro S, Jeannin A, Dubois-Arber F. Men having sex with men serosorting with casual partners: who, how much, and what risk factors in Switzerland, 2007-2009. BMC Public Health. 2013;13:839.
48. Jin F, Crawford J Fau - Prestage GP, Prestage Gp Fau - Zablotska I, Zablotska I Fau - Imrie J, Imrie J Fau - Kippax SC, Kippax Sc Fau - Kaldor JM, et al. Unprotected anal intercourse, risk reduction behaviours, and subsequent HIV infection in a cohort of homosexual men. (1473-5571 (Electronic)).
49. (CDC) CfDC. Vital signs: HIV prevention through care and treatment--United States. 2011(1545-861X (Electronic)).
50. Hull M, Lange J, Montaner JS. Treatment as prevention--where next? Current HIV/AIDS reports. 2014;11(4):496-504.
51. Nachega JB, Uthman Oa Fau - Mills EJ, Mills Ej Fau - Quinn TC, Quinn TC. Adherence to Antiretroviral Therapy for the Success of Emerging Interventions to Prevent HIV Transmission: A Wake up Call. LID - 007 [pii]. (2155-6113 (Print)).
52. Goedel WC, Hagen D, Halkitis PN, Greene RE, Griffin-Tomas M, Brooks FA, et al. Post-exposure prophylaxis awareness and use among men who have sex with men in London who use geosocial-networking smartphone applications. AIDS Care. 2017;29(5):579-86.
53. Jain S, Oldenburg CE, Mimiaga MJ, Mayer KH. Subsequent HIV infection among men who have sex with men who used non-occupational post-exposure

prophylaxis at a Boston community health center: 1997-2013. AIDS Patient Care STDS. 2015;29(1):20-5.
54. GESIDA. Documento de consenso sobre profilaxis post-exposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños (actualización marzo 2015). 2015.
55. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. The New England journal of medicine. 2012;367(5):399-410.
56. GESIDA. Recomendaciones sobre la profilaxis Pre-Exposición en adultos para la prevención de la infección por VIH en España. 2016.
57. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. The New England journal of medicine. 2010;363(27):2587-99.
58. Qu D, Zhong X, Xiao G, Dai J, Liang H, Huang A. Adherence to pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men: A prospective cohort study. Int J Infect Dis. 2018;75:52-9.
59. Riddell Jt, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. Jama. 2018;319(12):1261-8.
60. EMA. Ficha Técnica Truvada. 2018.
61. SIDA PNse. Profilaxis Preexposición al VIH en España. PrEP.; 2017.
62. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science (New York, NY). 2010;329(5996):1168-74.
63. Abdool Karim SS, Baxter C. Microbicides for prevention of HIV infection: clinical efficacy trials. Current topics in microbiology and immunology. 2014;383:97-115.
64. Zhang W, Hu M, Shi Y, Gong T, Dezzutti CS, Moncla B, et al. Vaginal Microbicide Film Combinations of Two Reverse Transcriptase Inhibitors, EFdA and CSIC, for the Prevention of HIV-1 Sexual Transmission. Pharmaceutical research. 2015;32(9):2960-72.
65. Ensoli B, Cafaro A, Monini P, Marcotullio S, Ensoli F. Challenges in HIV Vaccine Research for Treatment and Prevention. Front Immunol. 2014;5:417.
66. Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Shehadeh N, Appunni S. HIV Vaccine: Recent Advances, Current Roadblocks, and Future Directions. J Immunol Res. 2015;2015:560347.
67. Smith RJ, Blower SM. Could disease-modifying HIV vaccines cause population-level perversity? Lancet Infect Dis. 2004;4(10):636-9.
68. Verma R, Khanna P, Chawla S, Dhankar M. HIV vaccine: Can it be developed in the 21st century? Hum Vaccin Immunother. 2016;12(1):222-4.
69. Moran Arribas M, Rivero A, Fernandez E, Poveda T, Cayla JA. Burden of HIV infection, vulnerable populations and access barriers to healthcare. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36 Suppl 1:3-9.
70. UNAIDS. GLOBAL HIV STATISTICS. FACT SHEET JULY 2018. 2018.
71. Deimel D, Stover H, Hosselbarth S, Dichtl A, Graf N, Gebhardt V. Drug use and health behaviour among German men who have sex with men: Results of a qualitative, multi-centre study. Harm Reduct J. 2016;13(1):36.

72. Rosinska M, Gios L, Nostlinger C, Vanden Berghe W, Marcus U, Schink S, et al. Prevalence of drug use during sex amongst MSM in Europe: Results from a multi-site bio-behavioural survey. Int J Drug Policy. 2018;55:231-41.
73. Andrade A, Guedj J, Rosenkranz SL, Lu D, Mellors J, Kuritzkes DR, et al. Early HIV RNA decay during raltegravir-containing regimens exhibits two distinct subphases (1a and 1b). Aids. 2015;29(18):2419-26.
74. Cardozo EF, Andrade A, Mellors JW, Kuritzkes DR, Perelson AS, Ribeiro RM. Treatment with integrase inhibitor suggests a new interpretation of HIV RNA decay curves that reveals a subset of cells with slow integration. PLoS pathogens. 2017;13(7):e1006478.
75. Hoffman RM, Jaycocks A, Vardavas R, Wagner G, Lake JE, Mindry D, et al. Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners. J Infect Dis. 2015;212(10):1534-43.
76. Caro JJ, Möller J, Karnon J, Stahl J, J I. Discrete Event Simulation for Health Technology Assessment: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2016. 354 p.
77. Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Möller J. Modeling Using Discrete Event Simulation:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–4. Medical Decision Making. 2012;32(5):701-11.
78. Salleh S, Thokala P, Brennan A, Hughes R, Dixon S. Discrete Event Simulation-Based Resource Modelling in Health Technology Assessment. Pharmacoeconomics. 2017;35(10):989-1006.
79. Pan F, Reifsnider O, Zheng Y, Proskorovsky I, Li T, He J, et al. Modeling Clinical Outcomes in Prostate Cancer: Application and Validation of the Discrete Event Simulation Approach. Value Health. 2018;21(4):416-22.
80. Thompson SG, Bown MJ, Glover MJ, Jones E, Masconi KL, Michaels JA, et al. Screening women aged 65 years or over for abdominal aortic aneurysm: a modelling study and health economic evaluation. Health Technol Assess. 2018;22(43):1-142.
81. Deo S, Topp SM, Garcia A, Soldner M, Yagci Sokat K, Chipukuma J, et al. Modeling the impact of integrating HIV and outpatient health services on patient waiting times in an urban health clinic in Zambia. PLoS One. 2012;7(4):e35479.
82. Peng S, Tafazzoli A, Dorman E, Rosenblatt L, Villasis-Keever A, Sorensen S. Cost-effectiveness of DTG+ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19605.
83. Simpson KN, Pei PP, Moller J, Baran RW, Dietz B, Woodward W, et al. Lopinavir/ritonavir versus darunavir plus ritonavir for HIV infection: a cost-effectiveness analysis for the United States. Pharmacoeconomics. 2013;31(5):427-44.
84. Wasserman L. All of Statistics: A concise Course in Statistical Inference. 2nd ed. Media SSB, editor2004 17 sept 2004. 442 p.
85. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013;369(19):1807-18.
86. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 2013;381(9868):735-43.

87. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet. 2014;383(9936):2222-31.
88. Rodger AJ, Lampe FC, Grulich AE, Fisher M, Friedland G, Phanuphak N, et al. Transmission risk behaviour at enrolment in participants in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. HIV Med. 2015;16 Suppl 1:64-76.
89. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. Aids. 2010;24(6):907-13.
90. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. Aids. 2014;28(10):1509-19.
91. Chen R, Huang Y. Mixed-Effects Models with Skewed Distributions for Time-Varying Decay Rate in HIV Dynamics. Commun Stat Simul Comput. 2016;45(2):737-57.
92. Committee UKCHCW. Predicting virological decay in patients starting combination antiretroviral therapy. AIDS. 2016;30(11):1817-27.
93. Doung H, Volding D. Modelling continuous risk variables: Introduction to fractional polynomial regression. VJS. 2014;1(2):5.
94. Royston P, Altman DG. Regression Using Fractional Polynomials of Continuous Covariates: Parsimonious Parametric Modelling. Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics). 1994;43(3):429-67.
95. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet. 2008;372(9635):314-20.
96. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med. 2000;342(13):921-9.
97. Alcaráz; LG. ¿Qué es un NNT? Medicina de Familia (And). 2001;2(2):5.
98. Dowie J. The 'number needed to treat' and the 'adjusted NNT' in health care decision-making. J Health Serv Res Policy. 1998;3(1):44-9.
99. Flechner L, Tseng TY. Understanding results: P-values, confidence intervals, and number need to treat. Indian J Urol. 2011;27(4):532-5.
100. Cordell WH. Number needed to treat (NNT). Ann Emerg Med. 1999;33(4):433-6.
101. Halvorsen PA, Kristiansen IS. Decisions on drug therapies by numbers needed to treat: a randomized trial. Arch Intern Med. 2005;165(10):1140-6.
102. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. BMC Med. 2017;15(1):112.
103. Naing C, Aung K, Mak JW. Reporting 'number needed to treat' in meta-analyses: a cross-sectional study. J Evid Based Med. 2012;5(4):232-7.
104. GENESIS S-. Grupo GENESIS evaluación Medicamentos [Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/.
105. Law AM. Simulation Modelling & Analysis. 4 ed. Education MH, editor2007. 768 p.
106. Baio G. Bayesian Methods in Health Economics. New York2013. 225 p.
107. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male

couples: an international, prospective, observational, cohort study. The lancet HIV. 2018;5(8):e438-e47.
108. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. Jama. 2016;316(2):171-81.
109. Gutierrez-Valencia A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Rivas-Jeremias I, Espinosa N, Trujillo-Rodriguez M, Fernandez-Magdaleno T, et al. Viral Kinetics in Semen With Different Antiretroviral Families in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Randomized Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;65(4):551-6.
110. Andrade A, Rosenkranz SL, Cillo AR, Lu D, Daar ES, Jacobson JM, et al. Three distinct phases of HIV-1 RNA decay in treatment-naive patients receiving raltegravir-based antiretroviral therapy: ACTG A5248. J Infect Dis. 2013;208(6):884-91.
111. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. Geneve: World Health Organization; 2016.
112. EACS. Guía Clínica EACS 2017. 2017.
113. Berenguer J, Parrondo J, Landovitz RJ. Mathematical modeling of HIV-1 transmission risk from condomless anal intercourse in HIV-infected MSM by the type of initial ART. PLoS One. 2019;14(7):e0219802.
114. Zhu J, Rozada I, David J, Moore DM, Guillemi SA, Barrios R, et al. The potential impact of initiating antiretroviral therapy with integrase inhibitors on HIV transmission risk in British Columbia, Canada. EClinicalMedicine. 2019;13:101-11.
115. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. The New England journal of medicine. 2016;375(9):830-9.
116. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. The New England journal of medicine. 2011;365(6):493-505.
117. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. AIDS (London, England). 2017;31(7):953-63.
118. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine. 2015;373(9):795-807.
119. Kanters S, Park JJ, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. The lancet HIV. 2017;4(1):e31-e40.
120. Safren SA, O'Cleirigh C, Tan JY, Raminani SR, Reilly LC, Otto MW, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in HIV-infected individuals. Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association. 2009;28(1):1-10.

121. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. Lancet Infect Dis. 2017.
122. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. Aids. 2018;32(1):95-102.

9. Apéndices

9. Apéndices

Apéndice I: Curvas de caída de carga viral según tratamiento en los estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO

Estudio SINGLE

- *Resultados STATA brazo Efavirenz como tercer agente*

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 34. Resultados STATA (SINGLE – EFV - <10.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-1.013512465 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-.5-1.003361132 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	161.091746	2	80.5458731
Residual	43.9137962	302	.145409921
Total	205.005542	304	.674360337

Number of obs	305
F(2, 302)	553.92
Prob > F	0.0000
R-squared	0.7858
Adj R-squared	0.7844
Root MSE	.38133

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.2141933	.0158017	13.56	0.000	.183098	.2452886
IDia__2	-.6514994	.1809557	-3.60	0.000	-1.007593	-.2954057
_cons	1.673038	.0256012	65.35	0.000	1.622658	1.723417

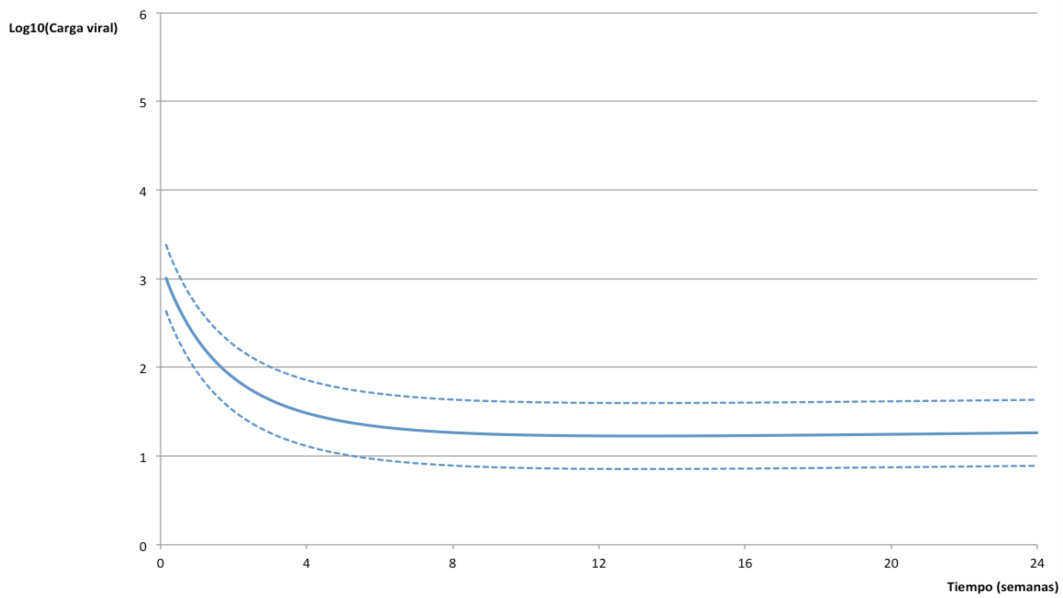
Deviance: 274.44. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -.5.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	744.384	.821194	469.947	0.000	
Linear	1	612.985	.663149	338.548	0.000	1
m = 1	2	287.255	.388781	12.818	0.002	-2
m = 2	4	274.437	.381327	—	—	-2 -.5

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 35. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 36. Resultados STATA (SINGLE – EFV - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
.........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.98688897 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-1-.9934228556 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1117.862	2	558.931
Residual	129.871008	1012	.128331035
Total	1247.73301	1014	1.23050593

Number of obs = 1015
F(2, 1012) = 4355.38
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.8959
Adj R-squared = 0.8957
Root MSE = .35823

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.201266	.0135952	14.80	0.000	.174588	.227944
IDia__2	.13762	.0581169	2.37	0.018	.0235765	.2516635
_cons	1.813176	.0129133	140.41	0.000	1.787836	1.838516

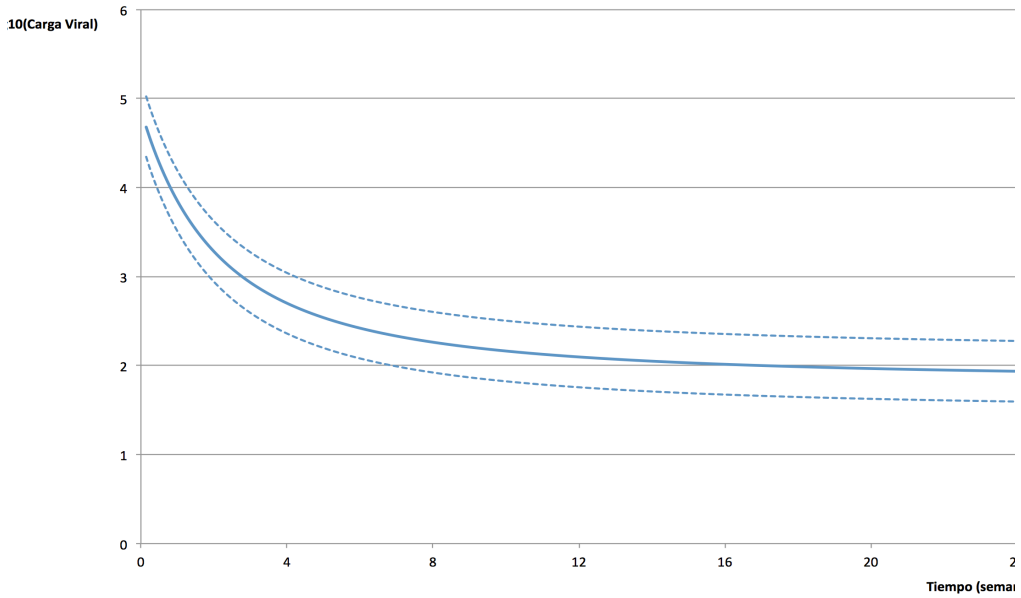
Deviance: 793.50. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -1.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	3089.982	1.10928	2296.480	0.000	
Linear	1	2355.025	.772718	1561.524	0.000	1
m = 1	2	799.110	.359047	5.608	0.061	-2
m = 2	4	793.502	.358233	—	—	-2 -1

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 37. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 38. Resultados STATA (SINGLE – EFV - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9855351831 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^.5-1.003649255 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1105.60784	2	552.803921
Residual	118.411172	648	.18273329
Total	1224.01901	650	1.88310618

Number of obs = 651
F(2, 648) = 3025.20
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9033
Adj R-squared = 0.9030
Root MSE = .42747

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.2445732	.006598	37.07	0.000	.2316172	.2575292
IDia__2	-.7757667	.1047201	-7.41	0.000	-.9813984	-.5701351
_cons	2.176666	.0207223	105.04	0.000	2.135975	2.217357

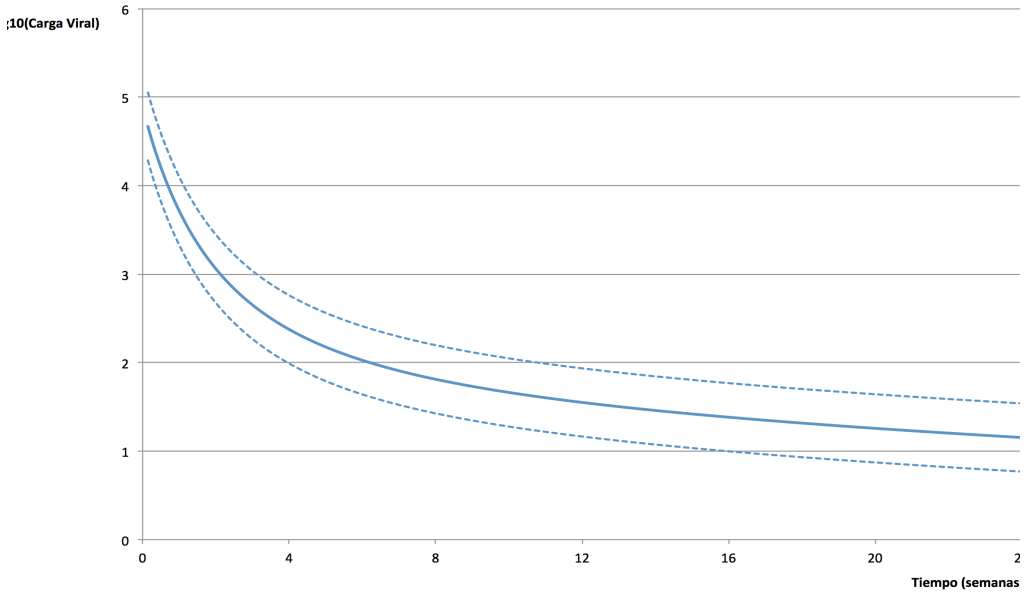
Deviance: 737.93. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 .5.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	2258.490	1.37226	1520.561	0.000	
Linear	1	1679.787	.880522	941.859	0.000	1
m = 1	2	789.860	.444525	51.932	0.000	-1
m = 2	4	737.928	.427473	—	—	-2 .5

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 39. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con EFV (Media ± IC 95%)



- ***Resultados STATA brazo Dolutegravir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 40. Resultados STATA (SINGLE – DTG - <10.000)

```
.......
> gen double IDia__1 = X^-2-.9517600945 if e(sample)
> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0235285934 if e(sample)
  (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS		
Model	214.476756	2	107.238378	Number of obs =	342
Residual	18.1705929	339	.053600569	F(2, 339) =	2000.69
				Prob > F =	0.0000
Total	232.647349	341	.682250291	R-squared =	0.9219
				Adj R-squared =	0.9214
				Root MSE =	.23152

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.145082	.0268571	-5.40	0.000	-.1979095	-.0922546
IDia__2	-.2385268	.0197905	-12.05	0.000	-.2774545	-.1995991
_cons	1.581028	.0140234	112.74	0.000	1.553444	1.608612

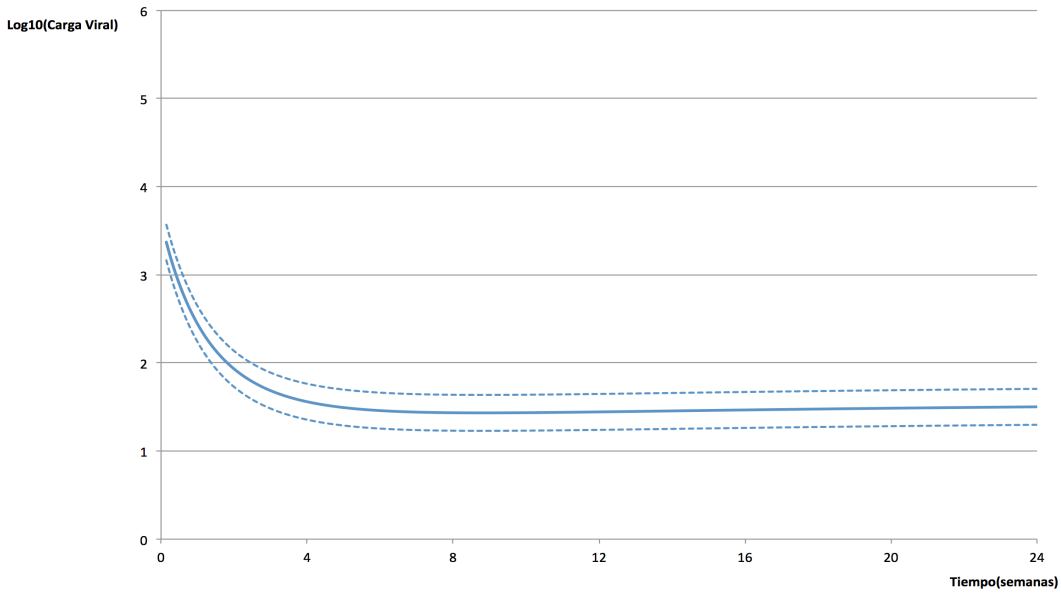
eviance: -33.22. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

ractional polynomial model comparisons:

ia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
ot in model	0	838.786	.825984	872.004	0.000	
inear	1	688.912	.664431	722.130	0.000	1
= 1	2	88.749	.276304	121.968	0.000	-2
= 2	4	-33.218	.231518	—	—	-2 -2

*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 41. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 42. Resultados STATA (SINGLE – DTG - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9616783472 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0187889074 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1228.36405	2	614.182025
Residual	76.3077628	1033	.073870051
Total	1304.67181	1035	1.26055248

Number of obs = 1036
F(2, 1033) = 8314.36
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9415
Adj R-squared = 0.9414
Root MSE = .27179

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2217533	.0182392	-12.16	0.000	-.2575434	-.1859632
IDia__2	-.3419048	.0134322	-25.45	0.000	-.3682623	-.3155473
_cons	1.580898	.0094828	166.71	0.000	1.56229	1.599506

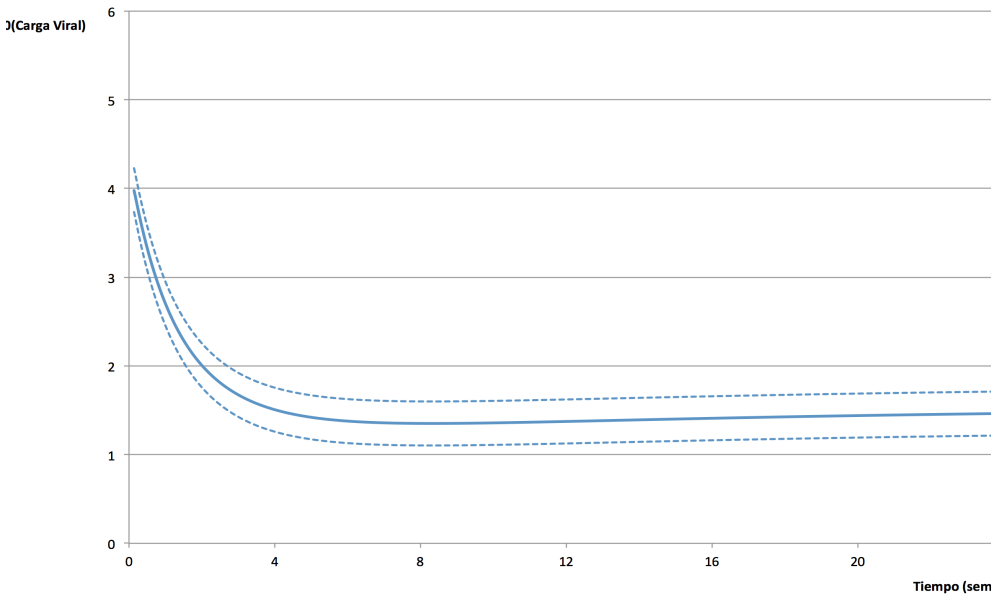
Deviance: 237.79. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	3178.926	1.12274	2941.134	0.000	
Linear	1	2720.578	.900368	2482.786	0.000	1
m = 1	2	742.188	.346534	504.396	0.000	-2
m = 2	4	237.792	.27179	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 43. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 44. Resultados STATA (SINGLE – DTG - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9754382283 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0121288155 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1220.49316	2	610.246581
Residual	64.9039288	630	.103022109
Total	1285.39709	632	2.03385616

```
Number of obs =     633
F(  2,   630) = 5923.45
Prob > F      =  0.0000
R-squared     =  0.9495
Adj R-squared =  0.9493
Root MSE      =  .32097
```

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.0223037	.027488	-0.81	0.417	-.0762829	.0316754
IDia__2	-.2429332	.0202294	-12.01	0.000	-.2826584	-.203208
_cons	1.712245	.0143874	119.01	0.000	1.683992	1.740498

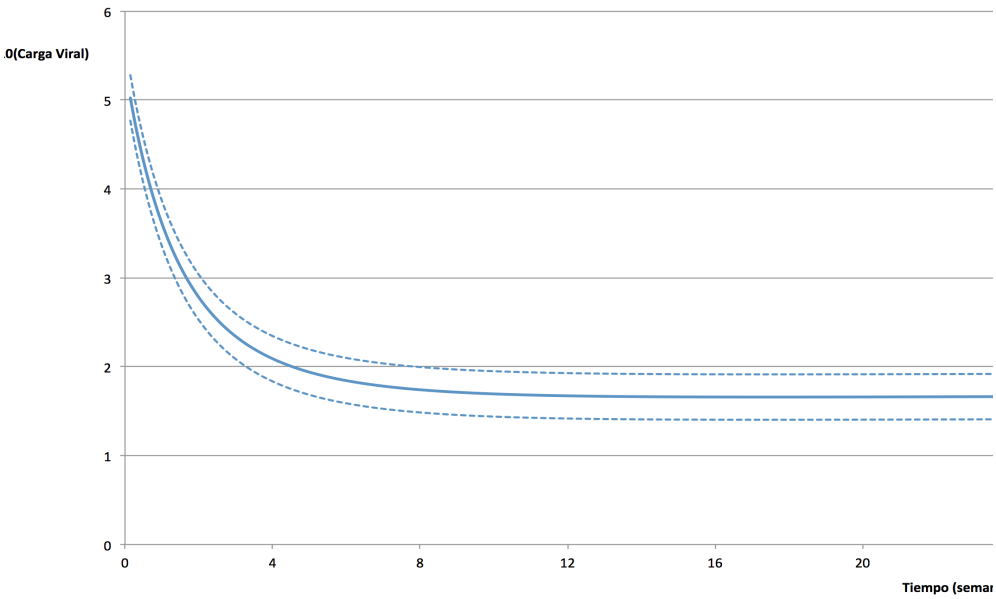
```
Deviance:  354.68. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:
```

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	2244.763	1.42613	1890.084	0.000	
Linear	1	1880.508	1.07041	1525.829	0.000	1
m = 1	2	485.159	.355534	130.480	0.000	-2
m = 2	4	354.679	.320971	—	—	-2 -2

```
(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model
```

Figura 45. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SINGLE con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Estudio SPRING2

- ***Resultados STATA brazo Raltegravir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 46. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - <10.000)

```
......
 gen double IDia__1 = X^-2-.9688638489 if e(sample)
 gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0153231552 if e(sample)
 (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	224.599472	2	112.299736
Residual	32.3648051	406	.079716269
Total	256.964277	408	.629814404

Number of obs	409
F(2, 406)	1408.74
Prob > F	0.0000
R-squared	0.8740
Adj R-squared	0.8734
Root MSE	.28234

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1362184	.0299671	-4.55	0.000	-.1951285	-.0773083
IDia__2	-.2222296	.0220625	-10.07	0.000	-.2656005	-.1788586
_cons	1.578166	.0156793	100.65	0.000	1.547343	1.608988

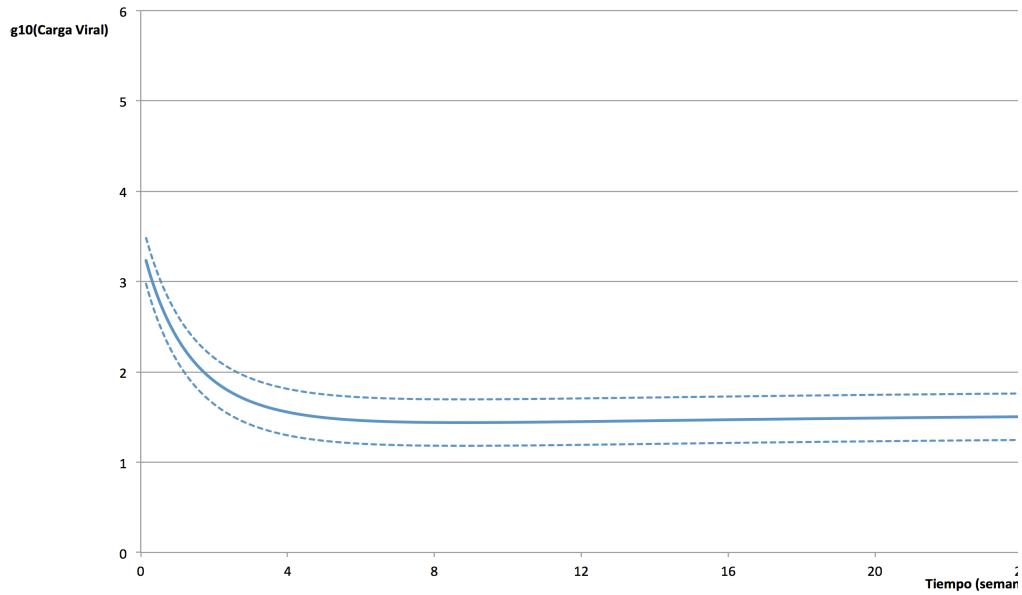
viance: **123.20.** Best powers of **Dia** among **44** models fit: **-2 -2.**

actional polynomial model comparisons:

a	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
t in model	0	970.597	.793608	847.393	0.000	
near	1	799.388	.644526	676.184	0.000	1
= 1	2	214.438	.315266	91.234	0.000	-2
= 2	4	123.204	.282341	—	—	-2 -2

) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 47. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 48. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9685448765 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0154775704 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1334.60645	2	667.303225
Residual	35.033526	1102	.031790858
Total	1369.63998	1104	1.24061592

```
Number of obs =    1105
F(  2,  1102) =20990.41
Prob > F      =  0.0000
R-squared     =  0.9744
Adj R-squared =  0.9744
Root MSE      =   .1783
```

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2164575	.0115906	-18.68	0.000	-.2391997	-.1937154
IDia__2	-.3400545	.0085336	-39.85	0.000	-.3567984	-.3233106
_cons	1.563149	.0060209	259.62	0.000	1.551335	1.574963

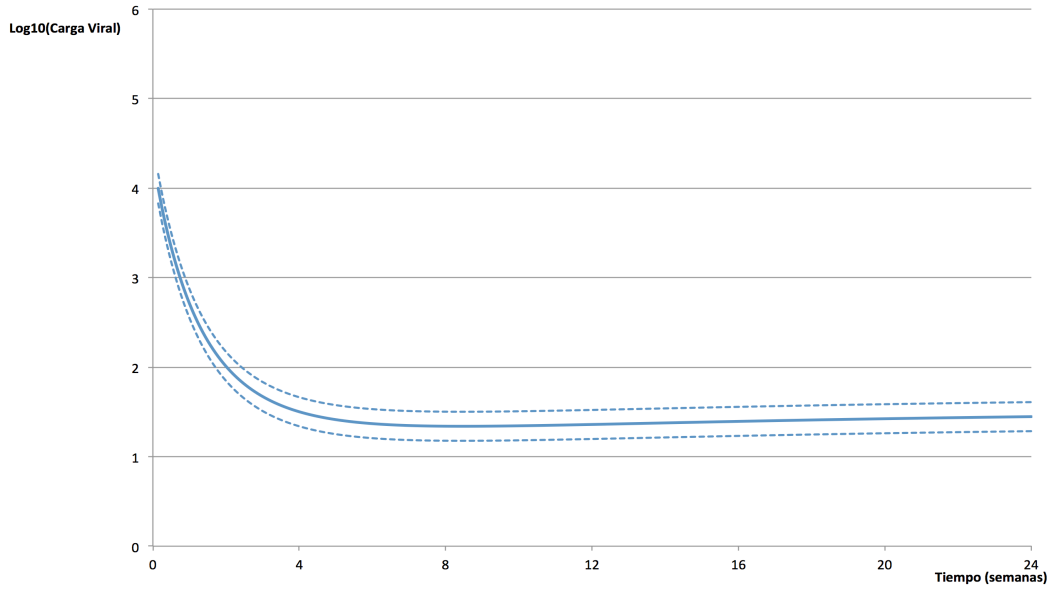
```
Deviance:  -677.83. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:
```

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	3373.101	1.11383	4050.927	0.000	
Linear	1	2852.188	.880338	3530.015	0.000	1
m = 1	2	308.264	.278442	986.091	0.000	-2
m = 2	4	-677.827	.1783	—	—	-2 -2

```
(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model
```

Figura 49. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 50. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
.......
> gen double IDia__1 = X^-2-.9839957658 if e(sample)
> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0079377389 if e(sample)
  (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1053.04223	2	526.521113
Residual	139.248949	560	.248658838
Total	1192.29117	562	2.12151455

```
Number of obs =     563
F(  2,   560) = 2117.44
Prob > F      =  0.0000
R-squared     =  0.8832
Adj R-squared =  0.8828
Root MSE      =  .49866
```

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.0559012	.0451623	-1.24	0.216	-.1446094	.0328069
IDia__2	-.2654652	.0332255	-7.99	0.000	-.3307269	-.2002034
_cons	1.799053	.0236681	76.01	0.000	1.752564	1.845542

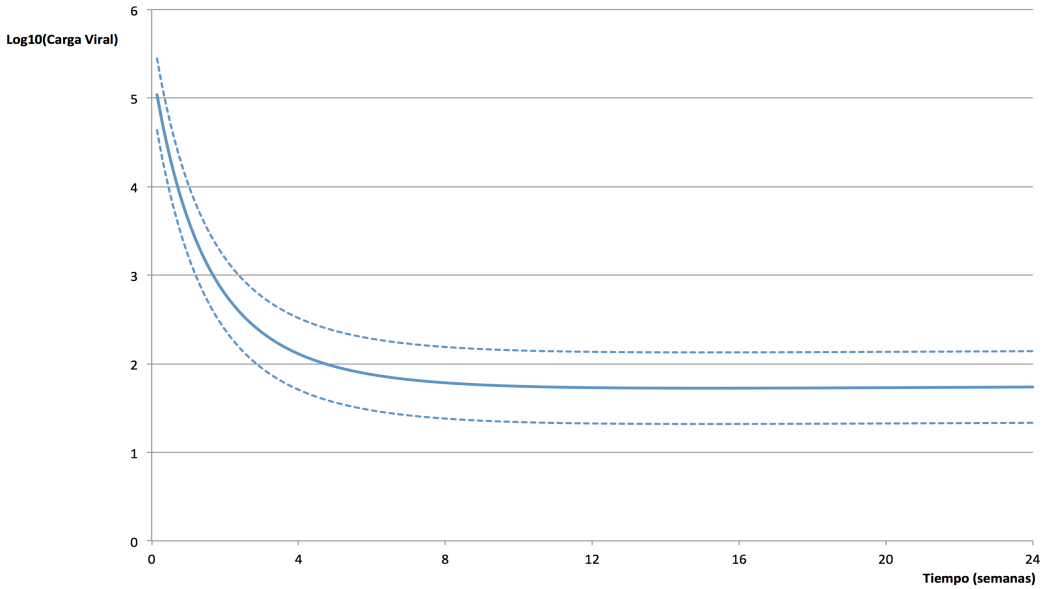
```
eviance:   811.20. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

ractional polynomial model comparisons:
```

ia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
ot in model	0	2020.173	1.45654	1208.969	0.000	
inear	1	1742.148	1.13888	930.943	0.000	1
= 1	2	871.982	.525843	60.777	0.000	-2
= 2	4	811.205	.498657	—	—	-2 -2

```
*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model
```

Figura 51. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con RAL (Media ± IC 95%)



- ***Resultados STATA brazo Dolutegravir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 52. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - <10.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9721221832 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0137427841 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	241.277287	2	120.638644
Residual	7.84800003	410	.019141463
Total	249.125288	412	.604673028

```
Number of obs =     413
F(  2,   410) = 6302.48
Prob > F      =  0.0000
R-squared     =  0.9685
Adj R-squared =  0.9683
Root MSE      =  .13835
```

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1521102	.0146913	-10.35	0.000	-.1809898	-.1232306
IDia__2	-.2367085	.0108152	-21.89	0.000	-.2579687	-.2154483
_cons	1.559375	.0076577	203.63	0.000	1.544322	1.574429

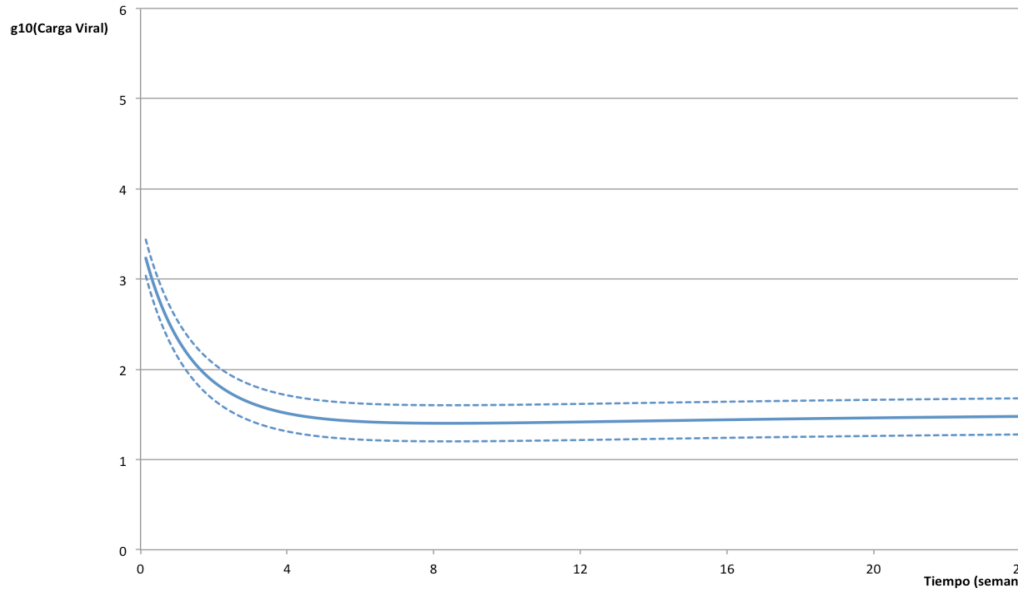
```
Deviance:  -464.75. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:
```

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	963.275	.777607	1428.029	0.000	
Linear	1	768.718	.615168	1233.472	0.000	1
m = 1	2	-145.105	.203481	319.648	0.000	-2
m = 2	4	-464.754	.138353	—	—	-2 -2

```
(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model
```

Figura 53. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 54. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9623717116 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0184556469 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1221.12234	2	610.561172
Residual	40.9313608	1032	.039662171
Total	1262.0537	1034	1.22055484

Number of obs = 1035
F(2, 1032) = 15394.04
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9676
Adj R-squared = 0.9675
Root MSE = .19915

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2225616	.0133923	-16.62	0.000	-.2488408	-.1962823
IDia__2	-.341963	.0098622	-34.67	0.000	-.3613153	-.3226108
_cons	1.558222	.0069519	224.14	0.000	1.54458	1.571863

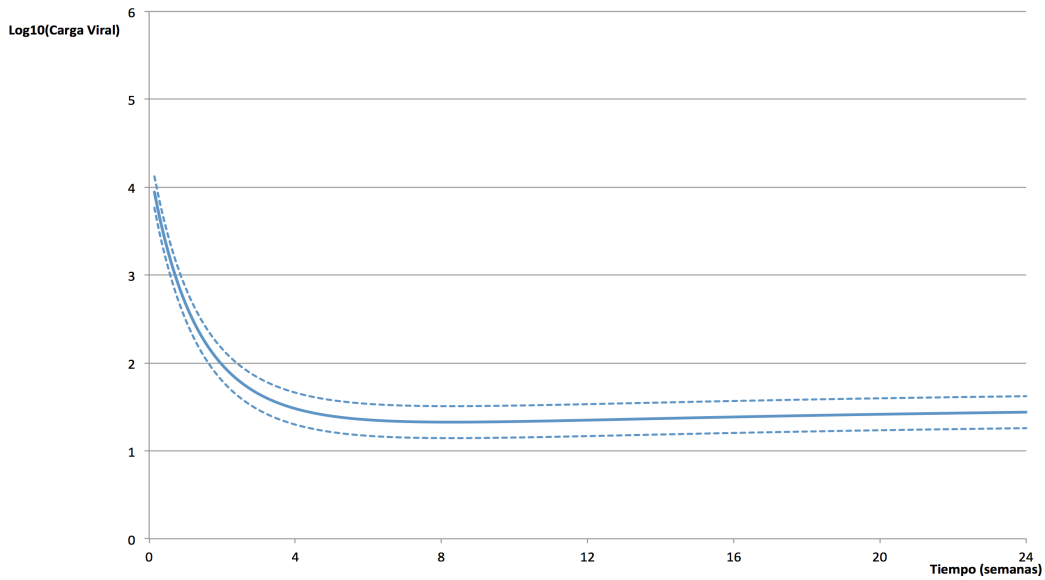
Deviance: -406.12. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	3142.484	1.10479	3548.600	0.000	
Linear	1	2662.149	.876421	3068.266	0.000	1
m = 1	2	393.344	.292892	799.460	0.000	-2
m = 2	4	-406.117	.199154	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 55. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 56. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9722965471 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0136580593 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	1106.12004	2	553.060018
Residual	45.6334903	571	.079918547
Total	1151.75353	573	2.01004106

Number of obs	574
F(2, 571)	6920.30
Prob > F	0.0000
R-squared	0.9604
Adj R-squared	0.9602
Root MSE	.2827

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1366771	.0253657	-5.39	0.000	-.1864987	-.0868556
IDia__2	-.3285402	.0186723	-17.60	0.000	-.365215	-.2918654
_cons	1.673952	.0132746	126.10	0.000	1.647879	1.700025

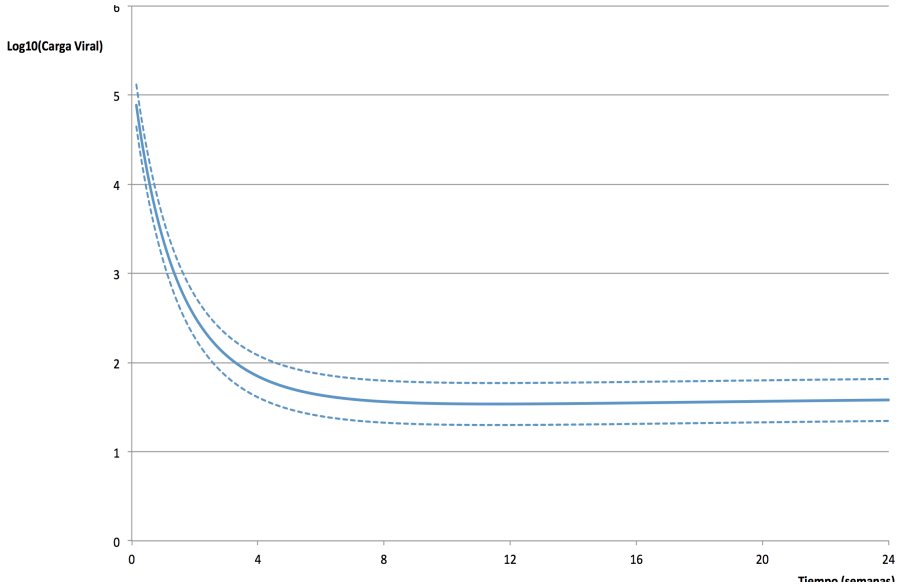
Deviance: 175.58. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	2028.682	1.41776	1853.101	0.000	
Linear	1	1727.007	1.09108	1551.426	0.000	1
m = 1	2	424.236	.350761	248.656	0.000	-2
m = 2	4	175.581	.282699	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 57. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio SPRING2 con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Estudio FLAMINGO

- ***Resultados STATA brazo Darunavir/ritonavir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 58. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - <10.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9602030252 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.019497178 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	143.989777	2	71.9948885
Residual	21.547279	270	.079804737
Total	165.537056	272	.608592118

Number of obs	= 273
F(2, 270)	= 902.14
Prob > F	= 0.0000
R-squared	= 0.8698
Adj R-squared	= 0.8689
Root MSE	= .2825

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.0612654	.0370355	1.65	0.099	-.0116497	.1341804
IDia__2	-.0751618	.0272743	-2.76	0.006	-.128859	-.0214645
_cons	1.681018	.0192009	87.55	0.000	1.643216	1.718821

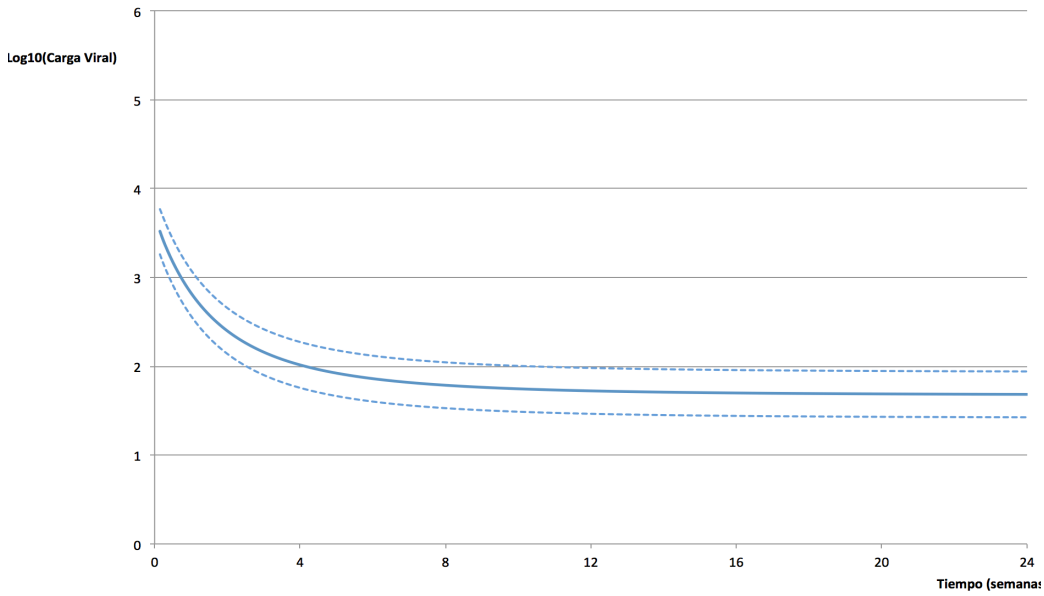
Deviance: 81.53. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	638.165	.780123	556.632	0.000	
Linear	1	481.711	.586837	400.178	0.000	1
m = 1	2	89.105	.285914	7.573	0.024	-2
m = 2	4	81.533	.282497	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 59. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 60. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
.........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9808580473 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-.5-.9951797718 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	613.777054	2	306.888527
Residual	58.6428113	619	.094737983
Total	672.419865	621	1.08280171

Number of obs = 622
F(2, 619) = 3239.34
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9128
Adj R-squared = 0.9125
Root MSE = .3078

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.1658448	.0089581	18.51	0.000	.1482528	.1834368
IDia__2	.6625292	.101984	6.50	0.000	.4622526	.8628057
_cons	1.914079	.0143913	133.00	0.000	1.885817	1.942341

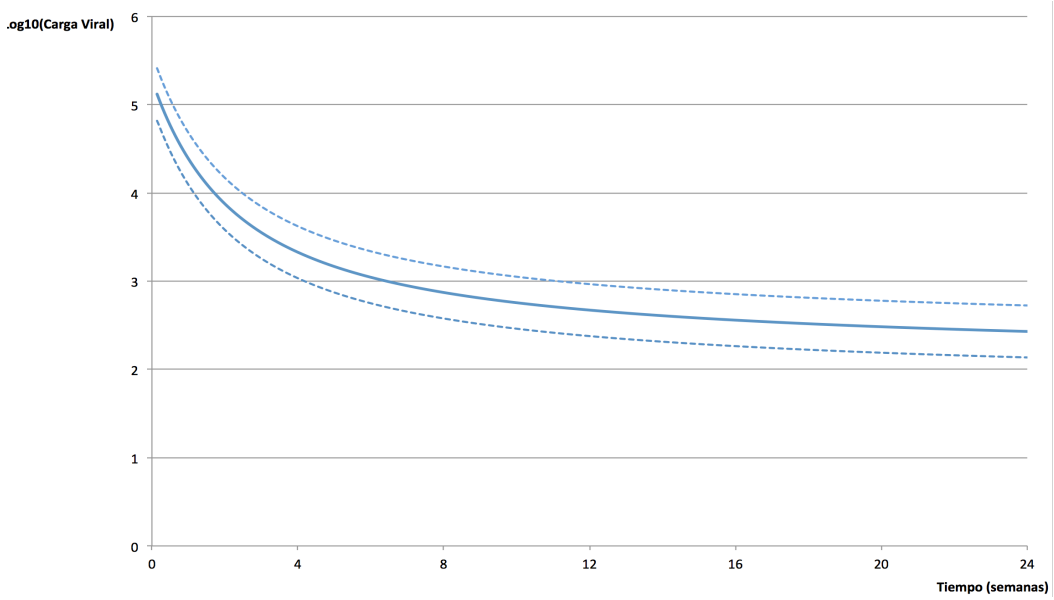
Deviance: 296.32. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -.5.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	1813.640	1.04058	1517.318	0.000	
Linear	1	1285.859	.68135	989.537	0.000	1
m = 1	2	337.347	.317858	41.025	0.000	-2
m = 2	4	296.322	.307795	—	—	-2 -.5

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 61. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 62. Resultados STATA (FLAMINGO – DRVr - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.975207576 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X-1.012631579 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	391.202094	2	195.601047
Residual	50.6352879	263	.192529612
Total	441.837382	265	1.66731087

Number of obs	266
F(2, 263)	1015.95
Prob > F	0.0000
R-squared	0.8854
Adj R-squared	0.8845
Root MSE	.43878

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	.222494	.0089572	24.84	0.000	.2048571	.2401309
IDia__2	-.4862902	.0728658	-6.67	0.000	-.6297648	-.3428156
_cons	2.394596	.0338971	70.64	0.000	2.327852	2.461341

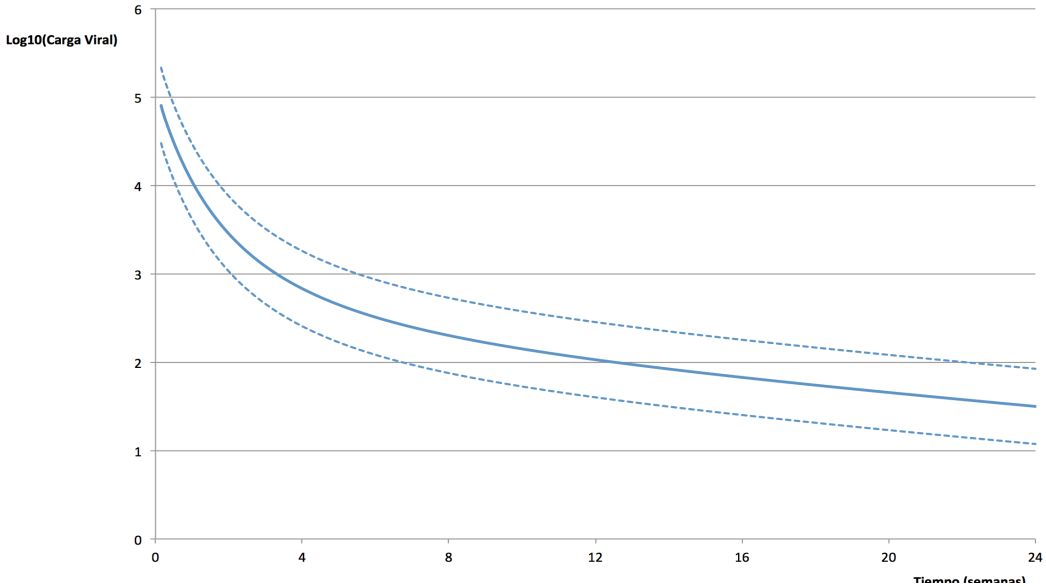
Deviance: 313.62. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 1.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	889.856	1.29124	576.234	0.000	
Linear	1	634.892	.801109	321.271	0.000	1
m = 1	2	323.498	.446156	9.876	0.008	-1
m = 2	4	313.622	.438782	—	—	-2 1

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 63. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DRVr (Media ± IC 95%)



- ***Resultados STATA brazo Dolutegravir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 64. Resultados STATA (SPRING2 – RAL - <10.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9635792349 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0178746636 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	169.151867	2	84.5759335
Residual	3.62262823	279	.012984331
Total	172.774495	281	.614855855

Number of obs	282
F(2, 279)	6513.69
Prob > F	0.0000
R-squared	0.9790
Adj R-squared	0.9789
Root MSE	.11395

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1788471	.0146535	-12.21	0.000	-.2076926	-.1500015
IDia__2	-.2579225	.0107896	-23.90	0.000	-.2791618	-.2366832
_cons	1.550171	.0076292	203.19	0.000	1.535153	1.565189

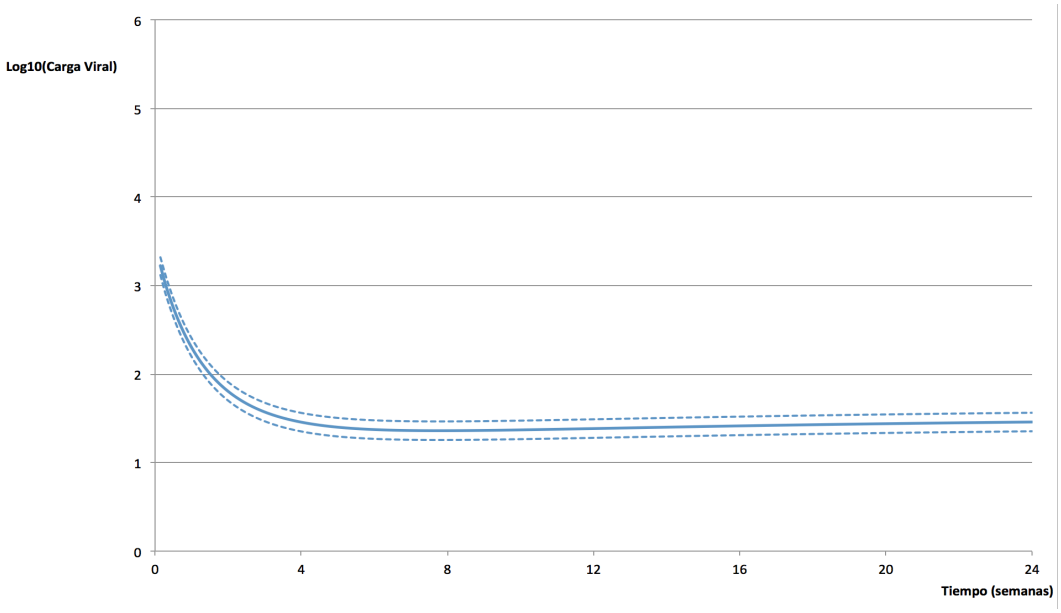
Deviance: -427.75. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	662.124	.784127	1089.870	0.000	
Linear	1	533.670	.62553	961.416	0.000	1
m = 1	2	-113.446	.198588	314.300	0.000	-2
m = 2	4	-427.746	.113949	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 65. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 66. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9577908135 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.020652787 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	798.971109	2	399.485555
Residual	17.169368	687	.024991802
Total	816.140477	689	1.18452899

Number of obs = 690
F(2, 687) = 15984.66
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9790
Adj R-squared = 0.9789
Root MSE = .15809

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2375298	.0129618	-18.33	0.000	-.2629793	-.2120803
IDia__2	-.3521548	.0095478	-36.88	0.000	-.3709012	-.3334083
_cons	1.553314	.006751	230.09	0.000	1.540059	1.566569

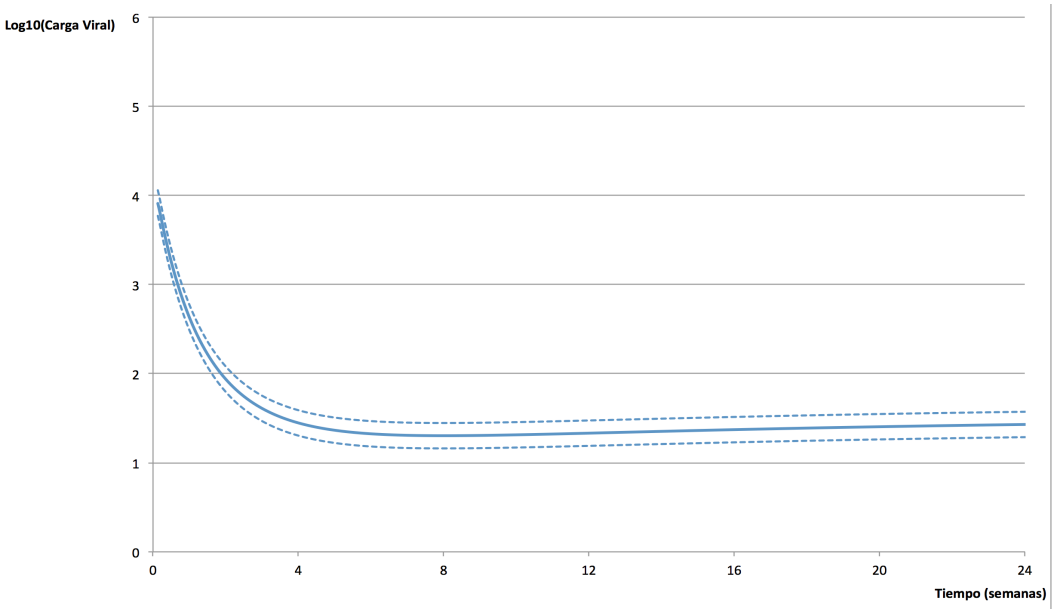
Deviance: -590.42. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	2073.983	1.08836	2664.407	0.000	
Linear	1	1759.355	.867108	2349.780	0.000	1
m = 1	2	163.040	.272711	753.464	0.000	-2
m = 2	4	-590.424	.158088	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 67. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTF (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 68. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9584921189 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0203171281 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	490.576556	2	245.288278
Residual	59.1632285	264	.224103138
Total	549.739784	266	2.06669092

Number of obs	267
F(2, 264)	1094.53
Prob > F	0.0000
R-squared	0.8924
Adj R-squared	0.8916
Root MSE	.4734

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1482599	.0627954	-2.36	0.019	-.2719035	-.0246163
IDia__2	-.3324502	.0462508	-7.19	0.000	-.4235176	-.2413829
_cons	1.748023	.0325365	53.72	0.000	1.683959	1.812087

Deviance: 355.36. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	950.540	1.4376	595.182	0.000	
Linear	1	827.159	1.14317	471.801	0.000	1
m = 1	2	403.081	.516673	47.723	0.000	-2
m = 2	4	355.358	.473395	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

- ***Resultados STATA brazo Dolutegravir como tercer agente***

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 69. Resultados STATA (SPRING2 – DTG - <10.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9635792349 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0178746636 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS		
Model	169.151867	2	84.5759335	Number of obs	= 282
Residual	3.62262823	279	.012984331	F(2, 279)	= 6513.69
				Prob > F	= 0.0000
				R-squared	= 0.9790
				Adj R-squared	= 0.9789
Total	172.774495	281	.614855855	Root MSE	= .11395

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1788471	.0146535	-12.21	0.000	-.2076926	-.1500015
IDia__2	-.2579225	.0107896	-23.90	0.000	-.2791618	-.2366832
_cons	1.550171	.0076292	203.19	0.000	1.535153	1.565189

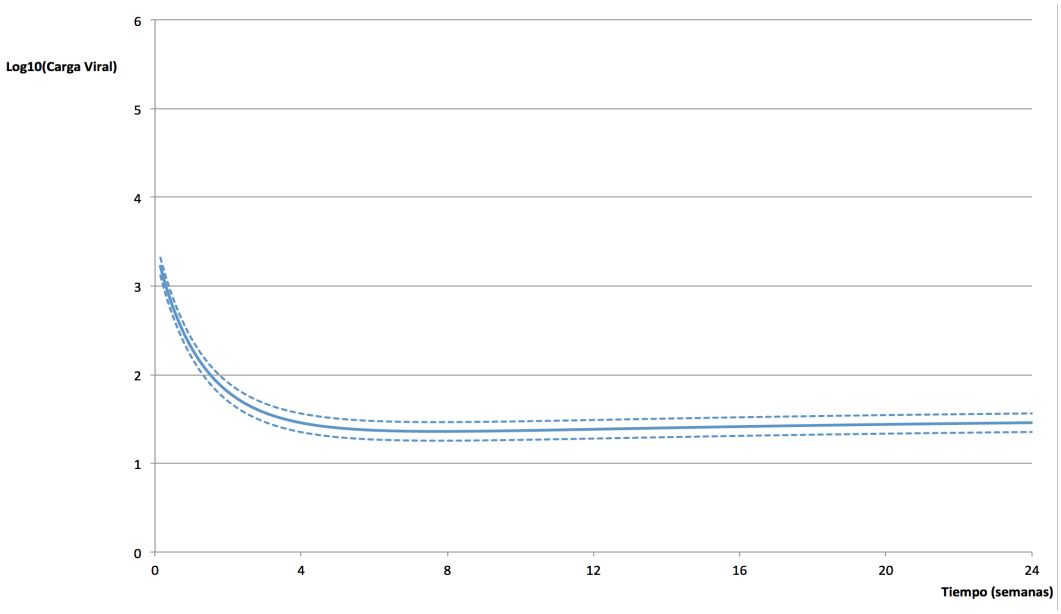
```
Deviance:  -427.75. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:
```

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	662.124	.784127	1089.870	0.000	
Linear	1	533.670	.62553	961.416	0.000	1
m = 1	2	-113.446	.198588	314.300	0.000	-2
m = 2	4	-427.746	.113949	—	—	-2 -2

```
(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model
```

Figura 70. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 71. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9577908135 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.020652787 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	798.971109	2	399.485555
Residual	17.169368	687	.024991802
Total	816.140477	689	1.18452899

Number of obs = 690
F(2, 687) = 15984.66
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9790
Adj R-squared = 0.9789
Root MSE = .15809

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2375298	.0129618	-18.33	0.000	-.2629793	-.2120803
IDia__2	-.3521548	.0095478	-36.88	0.000	-.3709012	-.3334083
_cons	1.553314	.006751	230.09	0.000	1.540059	1.566569

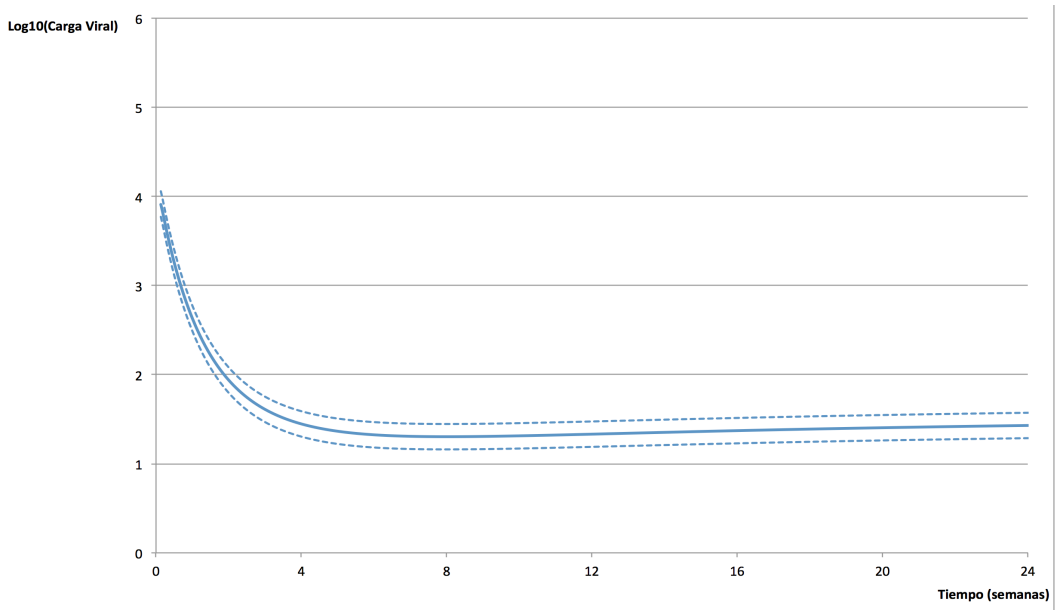
Deviance: -590.42. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	2073.983	1.08836	2664.407	0.000	
Linear	1	1759.355	.867108	2349.780	0.000	1
m = 1	2	163.040	.272711	753.464	0.000	-2
m = 2	4	-590.424	.158088	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 72. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 73. Resultados STATA (FLAMINGO – DTG - ≥100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9584921189 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0203171281 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	490.576556	2	245.288278
Residual	59.1632285	264	.224103138
Total	549.739784	266	2.06669092

Number of obs = 267
F(2, 264) = 1094.53
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.8924
Adj R-squared = 0.8916
Root MSE = .4734

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1482599	.0627954	-2.36	0.019	-.2719035	-.0246163
IDia__2	-.3324502	.0462508	-7.19	0.000	-.4235176	-.2413829
_cons	1.748023	.0325365	53.72	0.000	1.683959	1.812087

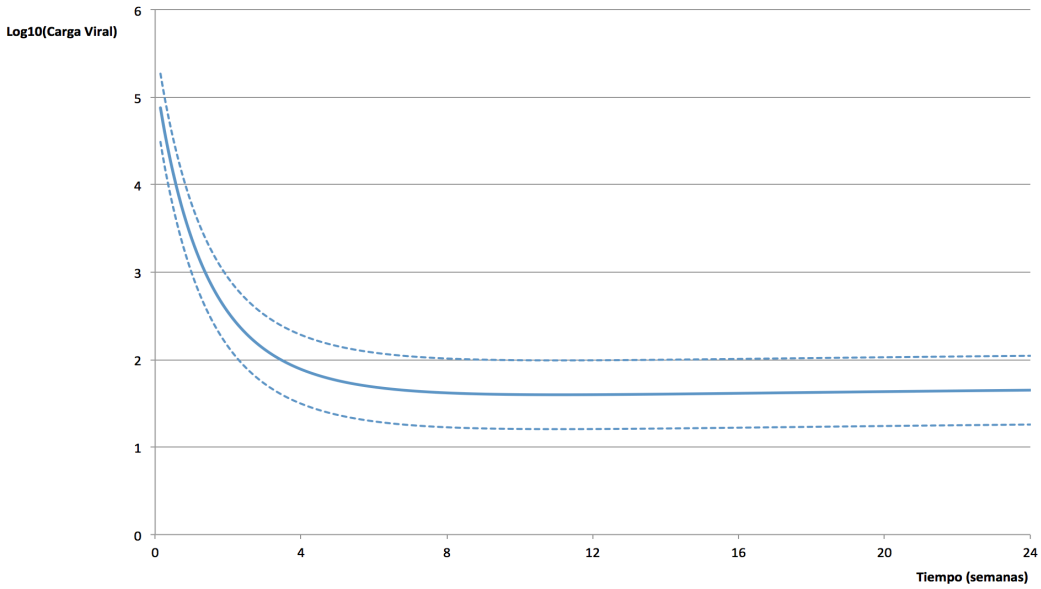
Deviance: 355.36. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	950.540	1.4376	595.182	0.000	
Linear	1	827.159	1.14317	471.801	0.000	1
m = 1	2	403.081	.516673	47.723	0.000	-2
m = 2	4	355.358	.473395	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 74. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes del estudio FLAMINGO con 100.000 ó más copias/ml al screening tratados con DTG (Media ± IC 95%)



Apéndice II: Curvas de caída de carga viral de la combinación de los Inhibidores de la Integrasa (DTG y RAL)

Pacientes con menos de 10.000 copias por mililitro en screening

Figura 75. Resultados STATA (Combinación INI <10.000 copias/ml)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9661525085 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0166340453 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	847.79776	2	423.89888
Residual	62.6434848	1432	.04374545
Total	910.441244	1434	.634896265

Number of obs = 1435
F(2, 1432) = 9690.12
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9312
Adj R-squared = 0.9311
Root MSE = .20915

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.1502278	.0118994	-12.62	0.000	-.1735698	-.1268857
IDia__2	-.2364893	.0087615	-26.99	0.000	-.2536761	-.2193025
_cons	1.56734	.0062052	252.59	0.000	1.555168	1.579513

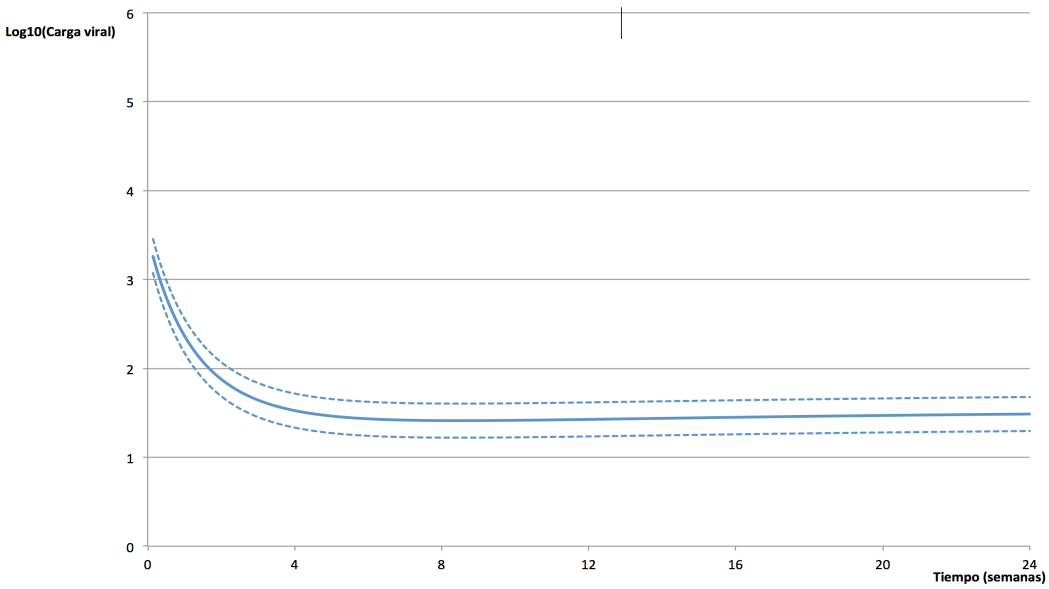
Deviance: -421.29. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	3419.442	.796804	3840.734	0.000	
Linear	1	2776.764	.637164	3198.057	0.000	1
m = 1	2	168.913	.256818	590.205	0.000	-2
m = 2	4	-421.292	.209154	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 76. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con menos de 10.000 copias/ml al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± IC95%)



Pacientes entre 10.000 y menos de 100.000 copias por mililitro en screening

Figura 77. Resultados STATA (Combinación INI - ≥10.000 y <100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9634830674 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0179209611 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	4590.6985	2	2295.34925
Residual	170.408311	3864	.04410153
Total	4761.10682	3866	1.23153306

Number of obs = 3867
F(2, 3864) = 52046.93
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9642
Adj R-squared = 0.9642
Root MSE = .21

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.2233552	.0072954	-30.62	0.000	-.2376585	-.2090519
IDia__2	-.3433239	.0053723	-63.91	0.000	-.3538568	-.3327911
_cons	1.564781	.0037917	412.69	0.000	1.557347	1.572215

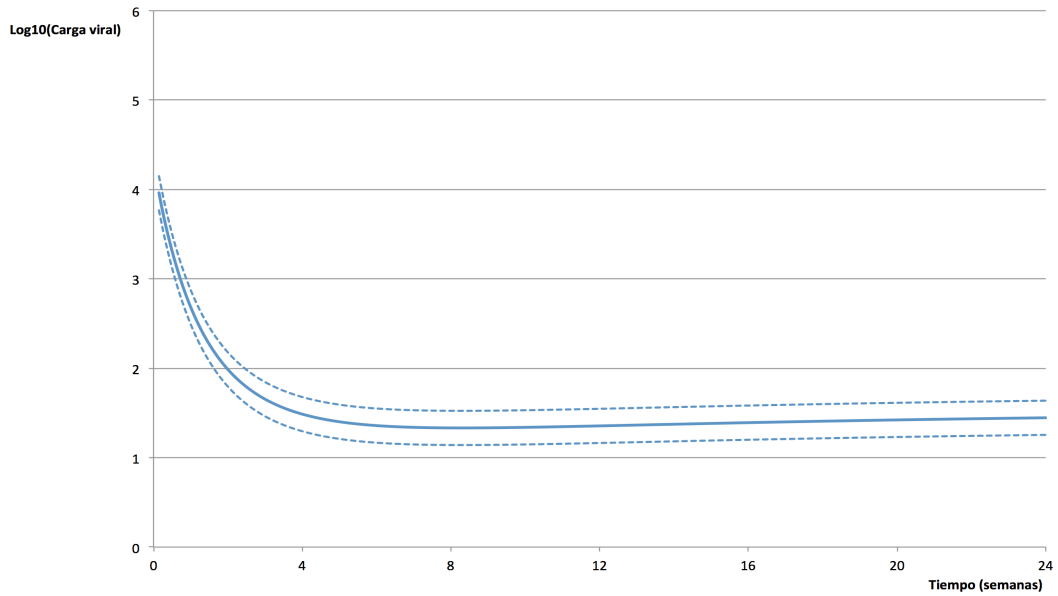
Deviance: -1098.85. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	11778.411	1.10974	1.3e+04	0.000	
Linear	1	10003.191	.882254	1.1e+04	0.000	1
m = 1	2	1690.088	.301148	2788.934	0.000	-2
m = 2	4	-1098.846	.210004	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

Figura 78. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con entre 10.000 y 100.000 copias/ml al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± 95%)



Pacientes con 100.000 o más copias por mililitro en screening

Figura 79. Resultados STATA (Combinación INI ≥ 100.000)

```
. fracpoly: regress Log10Carga Dia , compare
........
-> gen double IDia__1 = X^-2-.9753428867 if e(sample)
-> gen double IDia__2 = X^-2*ln(X)-.0121752985 if e(sample)
   (where: X = (Dia+28)/100)
```

Source	SS	df	MS
Model	3878.50353	2	1939.25177
Residual	314.186563	2035	.154391431
Total	4192.69009	2037	2.05826711

Number of obs = 2038
F(2, 2035) = 12560.62
Prob > F = 0.0000
R-squared = 0.9251
Adj R-squared = 0.9250
Root MSE = .39293

Log10Carga	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
IDia__1	-.0799041	.018746	-4.26	0.000	-.1166674	-.0431408
IDia__2	-.2847215	.0137965	-20.64	0.000	-.3117782	-.2576647
_cons	1.730076	.0098022	176.50	0.000	1.710853	1.749299

Deviance: 1973.07. Best powers of Dia among 44 models fit: -2 -2.

Fractional polynomial model comparisons:

Dia	df	Deviance	Res. SD	Dev. dif.	P (*)	Powers
Not in model	0	7253.753	1.43467	5280.684	0.000	
Linear	1	6188.246	1.10491	4215.177	0.000	1
m = 1	2	2360.349	.431986	387.280	0.000	-2
m = 2	4	1973.069	.392927	—	—	-2 -2

(*) P-value from deviance difference comparing reported model with m = 2 model

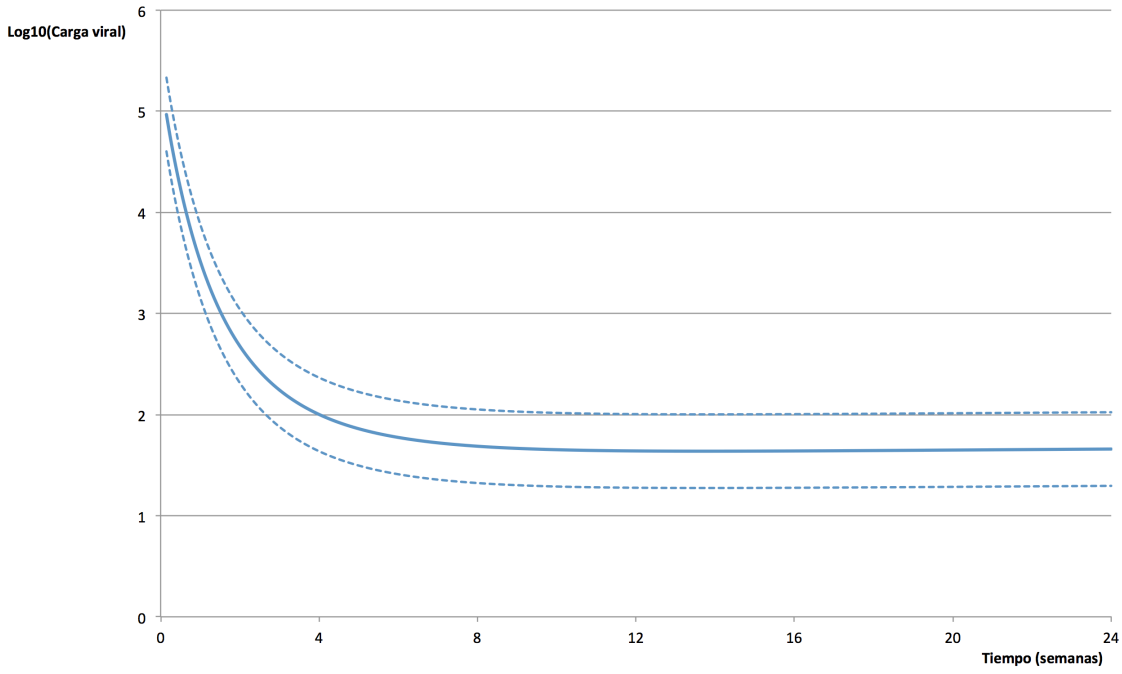



Figura 80. Simulación del logaritmo en base 10 de la carga viral de los pacientes con 100.000copias/ml o más al screening tratados con inhibidores de la integrasa (Media ± IC95%)