



Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Facultad de Medicina

**Evolución clínica y de marcadores analíticos de inflamación, coagulación y activación inmune en pacientes VIH que reciben un régimen antirretroviral con dos fármacos.**

Tesis doctoral presentada por

**Marta Monsalvo Hernando**

Alcalá de Henares,

Año 2021

# Evolución clínica y de marcadores analíticos de inflamación, coagulación y activación inmune en pacientes VIH que reciben un régimen antirretroviral con dos fármacos.

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Facultad de Medicina

Universidad de Alcalá de Henares

Marta Monsalvo Hernando

Tutor: Santiago Moreno Guillén

Directores: Santiago Moreno Guillén/ José Luis Casado Osorio

*A mi familia, a Raúl y a mis amigas (de aquí y de allí, ya sabéis), por haber estado siempre y haberme cuidado tanto. Por todo el cariño y los ánimos recibidos estos años que han sido tan difíciles.*

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo del Doctor José Luis Casado Osorio, a quien agradezco su paciencia y asesoría. Gracias por aportarme tu extenso conocimiento de la materia.

También me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento al Doctor Santiago Moreno Guillén, por su disponibilidad y cercanía, así como por sus amplios conocimientos, que pone a disposición de todos nosotros.

Finalmente, mi agradecimiento a todo el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, por su profesionalidad y extensa experiencia en el ámbito de estudio de las enfermedades infecciosas

## **Resumen**

El actual tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en el que se emplea una combinación de 3 fármacos, generalmente dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIAN) y un inhibidor de la proteasa (IP), un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótidos (ITINN) o un inhibidor de la integrasa (INI), ha probado ser una terapia altamente eficaz, que consigue estabilizar la replicación viral hasta obtener una viremia indetectable de forma mantenida. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de nuevos fármacos más potentes y eficaces ha permitido que nos planteemos la opción de simplificar el tratamiento antirretroviral a dos fármacos. El objetivo es disminuir la toxicidad e interacciones potenciales del tratamiento, pero manteniendo la eficacia, durabilidad y adherencia de los pacientes a este.

Para ampliar nuestro conocimiento en esta opción terapéutica, hemos realizado un estudio de cohortes longitudinal y retro -prospectivo, de tipo observacional y sin intervención en el que analizamos 352 nuevos tratamientos duales iniciados en 292 pacientes. En ellos evaluamos el mantenimiento de la supresión virológica y la tasa de toxicidad a 48, 96 semanas y a largo plazo, determinamos los cambios en diferentes comorbilidades tales como pérdida de masa ósea, deterioro de la función renal o dislipemia, valoramos la evolución de los marcadores inflamatorios y de activación inmune e identificamos si existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de una mala evolución de la terapia dual.

Como características principales, los pacientes estudiados tuvieron una edad media de 53 años, fueron en un 30% mujeres y hasta un 59% presentaron coinfección por VHC. Eran pacientes con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH de 247 meses y habían recibido una media de 7,2 tratamientos previos. Obtuvimos una eficacia global del 95%, similar entre los 6 subgrupos de terapias duales. 19 pacientes presentaron fracaso virológico, aunque solo uno de ellos fue un fracaso real. Contabilizamos 102 discontinuaciones, la mayoría de las cuales se debieron a interacciones entre fármacos y simplificaciones. En cuanto a los cambios en comorbilidades, debemos tener en cuenta que más de la mitad de los pacientes procedía de terapias con TDF (53%). Observamos un empeoramiento del filtrado glomerular en todos los subgrupos, aunque con mejoría de los parámetros tubulares renales: aumento de la reabsorción tubular de fosfato y disminución de la proteinuria. El subgrupo en el que se produce mejoría renal es el que recibió DRV/r 9 3TC, y aquellos en los que el deterioro de la función renal es mayor son los que recibieron DTG + RPV y DRV/r + DTG. Además, existe un aumento de las cifras de colesterol total, aunque sin que se refleje en un aumento del cociente colesterol total/HDL. En cuanto a los marcadores inflamatorios y de actividad inmune, se produjo un aumento general del cociente cd4/cd8 del 3% a las 48 semanas, siendo del 8% y estadísticamente significativo en el subgrupo de DRV + 3TC. También se observó un descenso de IL-6, CD14s y CD116s, que fue estadísticamente significativo en el caso de los dos primeros. En el caso de los subgrupos de riesgo, observamos que en el caso de los pacientes con cociente cd4/cd8 inferior a 0,3, se produjo un mayor número de fracasos terapéuticos a expensas de abandono del tratamiento (20% vs 5% en el análisis global). Por otro lado, con la doble terapia se redujo el número de individuos que pertenecían a este subgrupo al 6% a las 48 semanas. También observamos un mayor número de discontinuaciones entre las mujeres y los mayores de 50 años frente a la población general de estudio (39 y 38%, respectivamente, frente a 29%), en gran parte debido a interacciones y simplificación. Asimismo, observamos un mayor número de fracasos terapéuticos en el subgrupo de coinfección por VHC (6,8 vs 5% en análisis general) y un aumento del cociente CD4/CD8 en este subgrupo que fue estadísticamente significativo.

## **Palabras clave:**

VIH, antirretrovirales, terapia dual, simplificación, eficacia, inflamación, activación inmune.

## Tabla de contenido

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABREVIATURAS:</b>   | <b>12</b> |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>14</b> |
| <b>1.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)</b>         | <b>14</b> |
| 1.1.1. BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD                         | 14        |
| 1.1.2. ESTRUCTURA  | 14        |
| 1.1.3. CICLO REPLICATIVO                                       | 16        |
| 1.1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH-1              | 17        |
| <b>1.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL</b>                         | <b>18</b> |
| 1.2.1. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.                             | 19        |
| 1.2.2. COMBINACIONES DE FÁRMACOS                               | 21        |
| <b>1.3. USO ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.</b>        | <b>22</b> |
| <b>1.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH</b>           | <b>23</b> |
| <b>1.5. LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.</b>      | <b>26</b> |
| 1.5.1. TOXICIDAD   | 26        |
| 1.5.2. TOLERABILIDAD   | 31        |
| 1.5.3. DURABILIDAD.  | 31        |
| 1.5.4. COSTES  | 32        |
| 1.5.5. RESISTENCIAS  | 32        |
| 1.5.6. ADHERENCIA  | 32        |
| 1.5.7. INTERACCIONES   | 33        |
| 1.5.8. ENVEJECIMIENTO Y MAYOR RIESGO DE COMORBILIDADES.        | 34        |
| 1.5.9. OTRAS LIMITACIONES.                                     | 35        |
| <b>1.6. HACIA DÓNDE VAMOS: SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO.</b> | <b>36</b> |
| 1.6.1. MONOTERAPIA CON IPS                                     | 37        |
| 1.6.2.   | 38        |
| TRATAMIENTO DUAL EN PACIENTES NÁIVE                            | 38        |
| 1.6.3. TRATAMIENTO DUAL EN SIMPLIFICACIÓN                      | 41        |
| <b>1.7. VENTAJAS E INCONVENIENTES</b>                          | <b>47</b> |
| 1.7.1. VENTAJAS DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS.              | 47        |
| 1.7.2. LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS           | 47        |
| <b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>                                | <b>49</b> |
| <b>2.1. HIPÓTESIS</b>  | <b>49</b> |
| <b>2.2. OBJETIVOS</b>  | <b>49</b> |
| <b>3. METODOLOGÍA Y DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN</b>         | <b>50</b> |
| <b>3.1. DISEÑO</b>   | <b>50</b> |
| <b>3.2. LUGAR DE ESTUDIO</b>                                   | <b>50</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.3. PACIENTES</b>   | <b>50</b> |
| <b>3.4. VARIABLES ESTUDIADAS.</b>   | <b>51</b> |
| 3.4.1. VARIABLES DE LABORATORIO, MEDIDAS Y OTRAS TÉCNICAS:  | 51        |
| <b>3.5. DEFINICIONES</b>  | <b>52</b> |
| <b>3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>  | <b>54</b> |
| <br>  |           |
| <b>4. RESULTADOS</b>  | <b>55</b> |
| <hr/>   |           |
| <b>4.1. POBLACIÓN EN ESTUDIO</b>  | <b>55</b> |
| 4.1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES  | 55        |
| 4.1.2. DIFERENTES REGÍMENES DUALES  | 55        |
| <b>4.2. MANTENIMIENTO DE LA SUPRESIÓN VIROLÓGICA Y LA TASA DE TOXICIDAD A 48, 96 SEMANAS Y A LARGO PLAZO EN PACIENTES VIH QUE CAMBIAN A DIFERENTES TERAPIAS DUALES.</b> | <b>58</b> |
| <b>4.3. CAMBIOS EN DIFERENTES COMORBILIDADES TALES COMO DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL, PÉRDIDA DE MASA ÓSEA O DISLIPEMIA.</b>   | <b>61</b> |
| <b>4.4. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y DE ACTIVACIÓN INMUNE EN PACIENTES EN TERAPIA DUAL.</b>  | <b>65</b> |
| <b>4.5. IDENTIFICAR SI EXISTEN SUBGRUPOS DE PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE UNA MALA EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA DUAL.</b>  | <b>67</b> |
| <br>  |           |
| <b>5. DISCUSIÓN</b>   | <b>71</b> |
| <hr/>   |           |
| <b>5.1. MANTENIMIENTO DE LA SUPRESIÓN VIROLÓGICA Y LA TASA DE TOXICIDAD A 48, 96 SEMANAS Y A LARGO PLAZO EN PACIENTES VIH QUE CAMBIAN A DIFERENTES TERAPIAS DUALES.</b> | <b>71</b> |
| <b>5.2. CAMBIOS EN DIFERENTES COMORBILIDADES TALES COMO DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL, PÉRDIDA DE MASA ÓSEA O DISLIPEMIA.</b>   | <b>74</b> |
| FUNCIÓN RENAL   | 74        |
| METABOLISMO ÓSEO  | 75        |
| METABOLISMO LIPÍDICO  | 77        |
| <b>5.3. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y DE ACTIVACIÓN INMUNE EN PACIENTES EN TERAPIA DUAL FRENTE A TRIPLE TERAPIA</b>                                       | <b>78</b> |
| <b>5.4. IDENTIFICAR SI EXISTEN SUBGRUPOS DE PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE UNA MALA EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA DUAL.</b>  | <b>81</b> |
| <b>5.5. LIMITACIONES</b>  | <b>82</b> |
| <b>5.6. FORTALEZAS</b>  | <b>83</b> |
| <br>  |           |
| <b>6. CONCLUSIONES</b>  | <b>84</b> |
| <hr/>   |           |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>   | <b>85</b> |
| <hr/>   |           |

## ABREVIATURAS:

- 3TC: Lamivudina
- $\alpha$ TNF: Factor de necrosis tumoral alfa
- ABC: Abacavir
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- APV: Amprenavir
- ATV: Atazanavir
- AZT: Zidovudina
- BTG: Bictegravir
- CBG: Cabotegravir
- DD: Dímero D
- ddc: Zalcitabina
- ddl: Didanosina
- DMO: Densidad mineral ósea
- DRV: Darunavir
- DTG: Dolutegravir
- EA: Efectos adversos
- EVG: Elvitegravir
- FARV: Fármaco antirretroviral
- FPV: Fosamprenavir
- hsCRP: Proteína C ultrasensible
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- IDV: Indinavir
- $\gamma$ IFN: Interferón gamma
- INI o INSTI: Inhibidores de la integrasa
- IL4: Interleuquina 4
- IL-6: interleuquina 6
- IP10: Interferón  $\gamma$  inducido por proteína 10



- IP: Inhibidor de la proteasa
- ITIAN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos
- ITINN: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no Análogo de nucleósido
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- LPV: Lopinavir
- MVC: Maraviroc
- RAL: Raltegravir
- RTV: Ritonavir
- sCD14: Cluster of diferenciation (o grupo de diferenciación) soluble 14.
- sCD163: Cluster of diferenciation (o grupo de diferenciación) soluble 163
- Sida: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- SNC: Sistema nervioso central
- SQV: Saquinavir
- STR: Single tablet regimen
- TAF: Tenofovir alafenamida
- TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran eficacia
- TDF: Tenofovir disoproxil fumarato
- TPV: Tipranavir
- VHB: Virus de la hepatitis B
- VHC: Virus de la hepatitis C
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

### 1.1.1. Breve historia de la enfermedad

Los primeros datos de la enfermedad surgen hace más de 30 años, cuando a finales de 1970 empezaron a detectarse casos esporádicos de una rara patología. La mayoría de los pacientes se presentaban con el mismo conjunto de síntomas: infección por *Candida albicans* en la boca y el esófago, acompañada de erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo que correspondían a una forma agresiva de sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antiguamente *Pneumocystis carinii*) y en algunos casos, daños neurológicos y una supresión del sistema inmunitario inexplicable.

En 1983 el profesor Luc Montagnier, del Instituto Pasteur de Francia, identifica el virus que causa la enfermedad y que conocemos desde entonces como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

En 1985 vio la luz la primera prueba para detectar anticuerpos contra el VIH en la sangre. En el año 1987 se producen dos hitos importantes: se aprueba el Retrovir® (zidovudina) como primer tratamiento contra el VIH y se presenta una prueba de diagnóstico del VIH más específico, llamado Western blot.

En junio de 1995 se presenta el primer inhibidor de la proteasa, una nueva familia de fármacos. Esto marca el comienzo de una nueva era del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) basado en la combinación de tres fármacos (2,3).

Hoy en día tenemos un amplio conocimiento de la estructura del VIH, su ciclo replicativo y la historia natural de la infección por VIH.

### 1.1.2. Estructura

El VIH es un retrovirus ARN perteneciente a la subfamilia de los lentivirus. Los lentivirus son retrovirus exógenos no oncogénicos que causan infecciones persistentes, dando lugar a enfermedades con largos periodos de incubación. Una característica importante, carente en otros retrovirus, es su habilidad para infectar a células quiescentes.

El VIH se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida mientras que el VIH-2, aunque también puede producir sida, se considera menos patogénico y transmisible. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE. UU.

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120nm (Figura 1). Al igual que en todos los virus envueltos, la envoltura consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana. Como cualquier otro retrovirus, posee un genoma de ARN de cadena simple (ss) que depende de una sola enzima, la retrotranscriptasa, para convertir su ARN genómico en ADN (provirus) que es posteriormente integrado en el genoma celular.

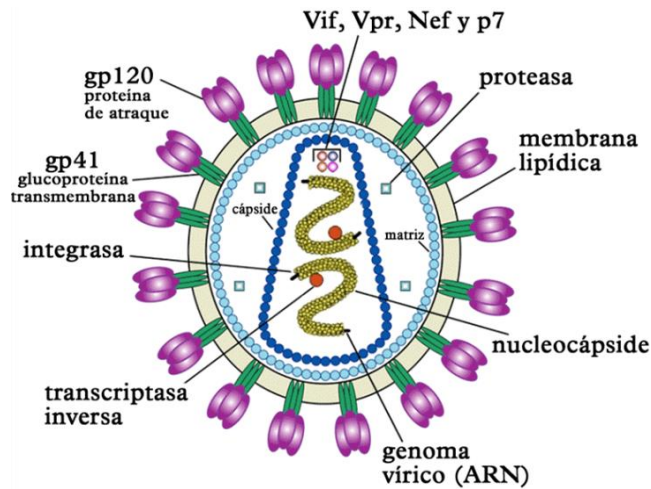


Figura 1: Estructura de la partícula viral

En su genoma encontramos tres regiones codificantes, *gag*, *pol* y *env* (Figura 2). De forma respectiva codifican las proteínas de la cápside (Gag), las enzimas necesarias para la replicación (Pol) y la glicoproteína externa (Env), responsable de la infectividad de la partícula viral a través de la unión a receptores específicos de la célula. Esta glicoproteína externa se encuentra anclada en la membrana y consiste en un hetero-trímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41).

El gen *gag* codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24. El gen *pol* codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (RT) y la integrasa (IN). Además, el VIH-1 contiene otros seis genes denominados inicialmente accesorios: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*, que dan lugar a sus correspondientes proteínas con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus (4,5).

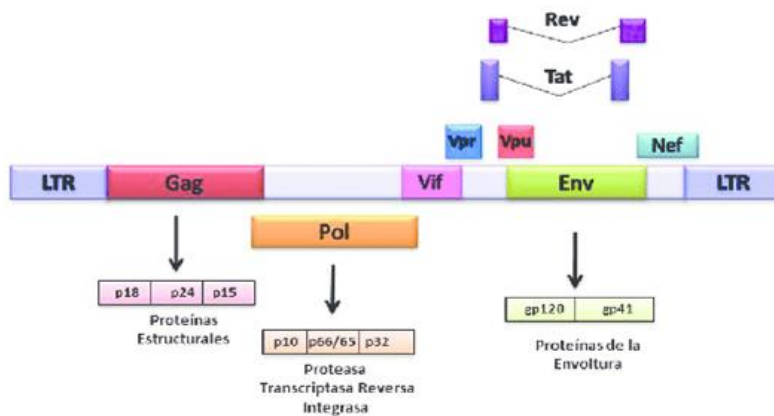


Figura 2: Organización genómica del VIH-1.

### 1.1.3. Ciclo replicativo

La célula diana principal del virus es el linfocito T CD4+, que expresa en la superficie los dos receptores necesarios para la entrada: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, generalmente CCR5 en las primeras fases de la infección. En algunos pacientes el virus puede utilizar un receptor alternativo, CXCR4, en fases avanzadas de su evolución, en lo que se conoce como cambio de tropismo (Figura 3). La molécula gp120 experimenta un cambio conformacional al interactuar con CD4 y se produce entonces una segunda interacción con el receptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4. Este doble reconocimiento de receptores induce la exposición de la zona fusogénica amino-terminal de gp41, el otro componente de la envoltura, que permite la fusión de la membrana viral con la celular y la entrada de la partícula (6).

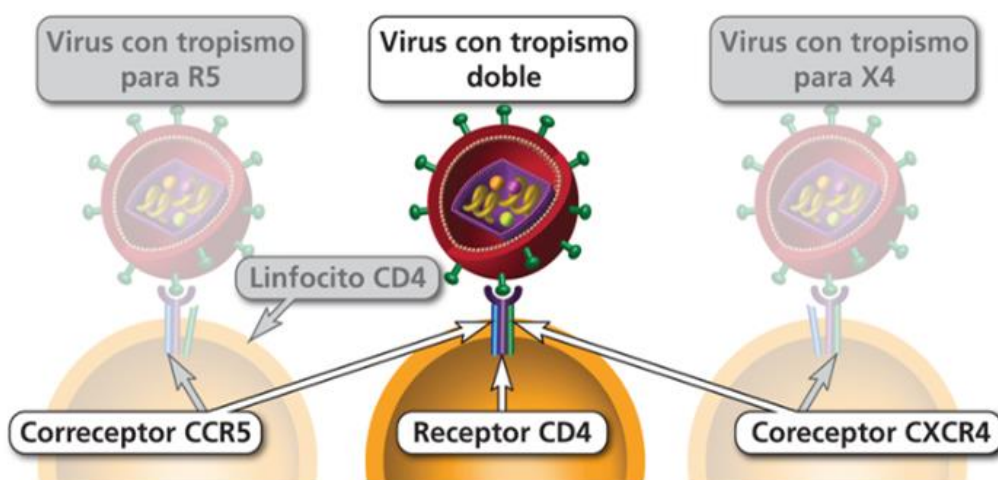


Figura 3. Interacción entre el virus y la célula diana.

Tras esto, se libera la cápside viral en el citoplasma de la célula hospedadora. Se produce la retrotranscripción del genoma viral desde ARNs (single stranded o cadena sencilla) a ADNds (double stranded o cadena doble) viral (proviral) por la enzima transcriptasa inversa. El ADNds viral es transportado al núcleo de la célula hospedadora con el resultado de la integración del ADNds viral en el genoma celular. El ADN proviral integrado (provirus) puede permanecer latente, replicarse de forma controlada, o hacerlo masivamente.

Posteriormente se realiza la transcripción del ADN proviral a ARN genómico viral y ARNm (mensajero) viral por la ARN polimerasa II celular y la síntesis de otras moléculas de tamaño subgenómico que se utilizarían como mensajeros. La traducción del ARNm viral por los ribosomas celulares dará lugar a las distintas poliproteínas virales y procesamiento de estas. A continuación se produce el ensamblaje de las proteínas virales de la cápside y la posterior salida del virión de la célula por gemación, con la envuelta del virus debida a la zona de la membrana celular que queda unida a la matriz, que lo protege en el medio extracelular y le permite continuar con el proceso infeccioso (Figura 4). Finalmente, tendrá lugar la maduración del virión fuera de la célula huésped por acción de la proteasa viral, que procesa las poliproteínas precursoras gag y gag-pol para originar las

proteínas estructurales maduras que forman la nucleocápside, la matriz y la cápside, constituyéndose finalmente el virión infeccioso (7).

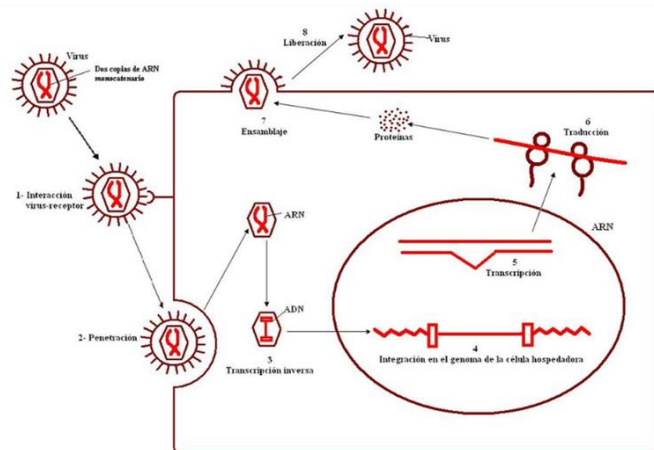


Figura 4: Ciclo replicativo del VIH-1.

#### 1.1.4. Historia natural de la infección por VIH-1

La infección por VIH es fundamentalmente una infección del sistema inmune cuya principal diana son los linfocitos T CD4+, aunque otros tipos celulares como los macrófagos, células dendríticas y células del sistema nervioso central pueden verse infectados con menor eficiencia (7).

Inicialmente, la infección por el VIH cursa con una intensa viremia que se acompaña de una destrucción de linfocitos CD4+, principalmente aquellos localizados en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), a nivel intestinal (GALT), provocando la destrucción de más del 70% de ellos (Figura 5). Esta ruptura de la barrera natural a la entrada de patógenos favorece el mantenimiento de los altos niveles de viremia. La expresión clínica de esta fase se asemeja en hasta en un 80- 90% de los pacientes sintomáticos a un síndrome mononucleósico (8).

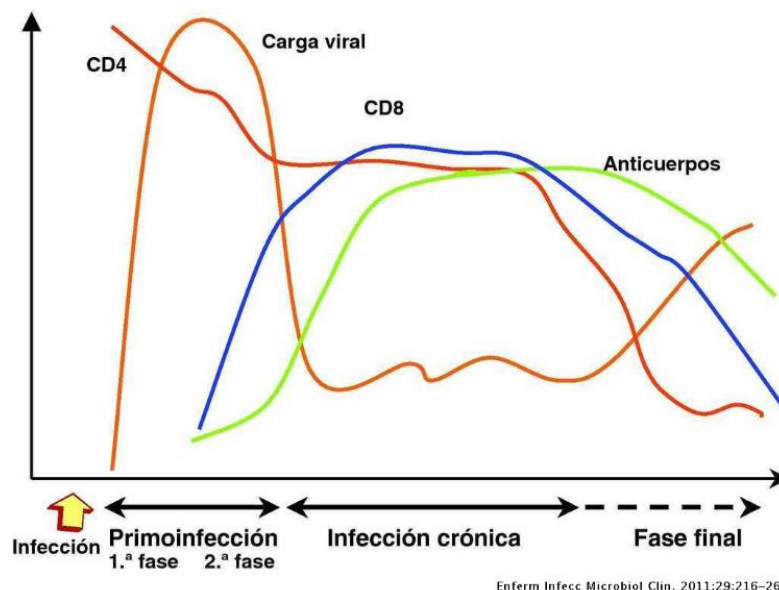


Figura 5. Fases tras la infección por el VIH.

La respuesta inmune generada consigue en unas semanas descender esta viremia, coincidiendo con un nivel creciente de linfocitos T CD8+, que permite que el sujeto infectado entre en una fase asintomática que se puede mantener durante años. En esta fase persiste la replicación vírica y el descenso paulatino de linfocitos T CD4+, hasta que tiene lugar en las fases finales un aumento de la carga vírica y un mayor descenso de los linfocitos T CD4+, con aparición de infecciones oportunistas y tumores defintorios de sida (9) (Tabla 1).

|  |
|--|
| Infecciones oportunistas   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonías adquiridas en la comunidad bacterianas recurrentes (<math>\geq 2</math> durante 12 meses)</li> <li>• Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i></li> <li>• Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar</li> <li>• Micobacteriosis diseminadas (micobacterias atípicas)</li> <li>• Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones</li> <li>• Histoplasmosis extrapulmonar</li> <li>• Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i></li> <li>• Coccidiomicosis extrapulmonar</li> <li>• Criptococosis extrapulmonar</li> <li>• Isosporosis</li> <li>• Criptosporidiosis</li> <li>• Infecciones por virus del herpes simple: ulceraciones crónicas, bronquitis, neumonía o esofagitis</li> <li>• Infecciones por el citomegalovirus (localizadas fuera del hígado, bazo, ganglios linfáticos)</li> <li>• Toxoplasmosis de órganos internos</li> <li>• Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)</li> </ul> |
| Neoplasias   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Linfomas (de Burkitt, cerebrales primarios, inmunoblásticos)</li> <li>• Carcinoma de cervix uterino invasivo</li> </ul>  |
| Conjunto de síntomas   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Encefalopatía asociada al VIH</li> <li>. Síndrome de caquexia progresiva por VIH</li> </ul>   |

Tabla 1. Enfermedades defintorias de sida.

## 1.2 Tratamiento antirretroviral

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de sida, se aprobó el uso clínico del primer fármaco aprobado contra la infección por VIH, la zidovudina (AZT). Este fármaco, inicialmente diseñado para su uso en oncología, pertenece a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Aunque inicialmente los resultados de su uso fueron muy prometedores, la publicación en 1994 del estudio Concorde mostró la ausencia de mejoría en la supervivencia en su uso en monoterapia. Había que continuar investigando.

A este primer fármaco antirretroviral (FARV) le siguieron otros ITIAN, como la didanosina o ddi (que empezó a utilizarse en 1989 y se aprobó definitivamente en 1991) y la zalcitabina o ddc (aprobada también en 1991) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron

utilizados a lo largo del siguiente decenio. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos FARV. En el año 1995 se aprueba el primer inhibidor de la proteasa (IP), llamado saquinavir. Es entonces cuando con la unión de tres fármacos: un IP junto a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Pronto aparecieron otros IP como ritonavir e indinavir y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN), la nevirapina. Esta combinación de tres fármacos formada por dos ITIAN y un IP o un ITINN se denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA en español o “highly active antiretroviral regimen”, HAART en inglés) (10).

### 1.2.1. Fármacos antirretrovirales.

Los fármacos antirretrovirales se clasifican en distintas familias atendiendo a su diana farmacológica y mecanismo de acción (Tabla 2):

- Inhibidores de la entrada: Intentan impedir la unión al receptor/correceptor, o la fusión de membranas que permita la entrada del material genético viral. En el momento actual, se encuentran aprobados para su uso clínico un antagonista de la unión con el correceptor CCR5 (maraviroc, Celsentri®), un inhibidor de la fusión que bloquea la acción de gp41 como aproximadora de membranas tras la unión al correceptor (enfurtivide, Fuzeon®) y recientemente, un inhibidor de la entrada del VIH en el linfocito CD4, ibalizumab, un anticuerpo monoclonal de uso intravenoso y comercializado con el nombre de Trogarzo®, aprobado solo para uso como medicación de rescate en caso de fracaso a la medicación habitual (11). La barrera genética de enfurtivide es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia(12).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa: esta clase incluye dos familias de antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido (ITIAN/ ITIAN(T)) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN):
  1. Los ITIAN son profármacos que requieren activación intracelular previa. Se fosforilan en el interior del citoplasma por la acción de enzimas celulares, convirtiéndose en nucleótidos (forma trifosfato). Poseen un mecanismo competitivo con los nucleósidos o nucleótidos fisiológicos, de los que difieren únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa. Los ITIAN se incorporan a la cadena de ADN viral, interrumpiendo la elongación de esta y como consecuencia, inhibiendo la replicación viral. De acuerdo con su estructura molecular se pueden dividir en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina). El único representante de los ITIAN(t) análogo de nucleótido en su uso frente al VIH es el tenofovir, en sus dos moléculas como profármaco: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluiría también al ITIAN(t) TDF cuando se mencionen aspectos generales de esta familia.
  2. ITINAN: A diferencia de los ITIAN, estos se caracterizan por ser drogas activas y actuar a través de un mecanismo no competitivo. En términos moleculares, se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa reversa o en un sitio cercano al mismo, provocando cambios conformacionales en la enzima que inhibe la ADN polimerasa, tanto la dependiente de ADN como de ARN. Actualmente se encuentran disponibles un total de 5 ITINN: dos de primera generación (efavirenz y nevirapina), dos de segunda generación

(etravirina y rilpivirina) (13) y recientemente un nuevo miembro perteneciente a la tercera generación, llamado doravirina, con alta barrera genética y recientemente aprobado para su uso clínico (14).

- Inhibidores de la proteasa (IP): son drogas activas que no requieren ninguna transformación intracelular para su actuación. Inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben de forma potente la replicación viral. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y gag-pol, pero al no fragmentarse no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva. Los primeros IP tenían grandes inconvenientes debido a sus reacciones adversas, por lograr concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico y por una compleja posología que limitaban enormemente su eficacia terapéutica. Con el descubrimiento del uso del ritonavir a dosis bajas como potenciador (booster) de los otros IP, se logró aumentar sus concentraciones plasmáticas por su efecto inhibitorio sobre el citocromo p450, cambiando de forma radical la eficacia de esta familia. Posteriormente se incorporó otro potenciador o booster al mercado, el cobicistat el cual es un potenciador selectivo del citocromo P450 de las isoenzimas CYP3A4, y es un débil inhibidor de CYP2D6, no produce inducción enzimática en comparación con ritonavir, y su impacto en el perfil lipídico es levemente mejor que ritonavir. Una característica importante de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus presente resistencia al fármaco. Cuando ya existen mutaciones de resistencia en la proteasa la barrera genética se reduce y en los fallos virológicos pueden aparecer nuevas mutaciones. En esta situación se ha observado que los IP de última generación, especialmente darunavir, ofrecen una barrera genética más elevada que los otros IP. Actualmente, los inhibidores de la proteasa en uso son: saquinavir (SQV), Indinavir (IDV) y ritonavir (RTV) de primera generación; lopinavir (LPV), amprenavir (APV) y su forma modificada fosamprenavir (FPV) de segunda generación; y finalmente atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV) de tercera generación (15).
- Inhibidores de la integrasa (INI o INSTI): Los inhibidores de la integrasa actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias de FARV, bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula del huésped e incluye 2 cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación para los INSTI. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. Tenemos fármacos de primera generación (raltegravir, elvitegravir), de segunda generación (dolutegravir, bictegravir) y de tercera generación (cabotegravir, de administración parenteral que permite una pauta mensual o bimensual).
- Inhibidores de la maduración: Este grupo es de reciente creación y solo contiene un fármaco, fostemsavir (Rukobia®). Temsavir, la molécula activa del profármaco fostemsavir, se une directamente a la subunidad gp120 de la glicoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 e inhibe selectivamente la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando así la entrada viral a la célula huésped. Por el momento solo está aprobado su uso en rescate (16).



| ITIAN<br>(análogos de nucleósidos)  | ITINAN<br>(no nucleósidos)  | Inhibidores de proteasa   | Potenciadores                            | Inhibidores de la entrada   | Inhibidores integrasa  | Inhibidores de la maduración |
|---|---|---|--|---|--|------------------------------|
| - Zidovudina (ZDV)<br>- Didanosina (ddI)<br>- Zalcitabina (ddC)<br>- Estavudina (d4T)<br>- Lamivudina (3TC)<br>- Abacavir (ABC)<br>- Emtricitabina (FTC)<br>- Tenofovir (TDF/TAF) | - Nevirapina (NVP)<br>- Delavirdina (DLV)<br>- Efavirenz (EFV)<br>- Rilpivirina (RPV)<br>- Doravirina (DOR) | - Saquinavir (SQV)<br>- Nelfinavir (NFV)<br>- Indinavir (IDV)<br>- Tipranavir (TPV)<br>- Amprenavir (APV)<br>- Lopinavir/r (LPV/r)<br>- Atazanavir (ATV)<br>- Fosamprenavir (Fos –APV)<br>- Darunavir (DRV) | - Ritonavir (RTV)<br>- Cobicistat (cobi) | - Enfuvirtida (T- 20)<br>- Maraviroc (MVC)<br>- Ibalizumab (Trogarzo) | - Raltegravir (RAL)<br>- Elvitegravir (EVG)<br>- Dolutegravir (DTG)<br>- Cabotegravir (CBG)<br>- Bictegravir (BTG) | - Fostemsavir (Rukobia)      |

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales.

### 1.2.2. Combinaciones de fármacos

El TARGA o triple terapia está conformado por la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales que actúan de manera simultánea en distintas dianas del ciclo biológico del virus, lo que produce una marcada y sostenida reducción de la replicación viral con una indetectabilidad de la viremia a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento. Posteriormente se produce un incremento precoz, sostenido, de los linfocitos T CD4+ muy superior al observado con el uso por separado de los fármacos. El TARGA condiciona de esta manera un importante descenso de la tasa de progresión a sida, la disminución de los ingresos hospitalarios y sus costes asociados, y un aumento en la supervivencia. Desde los años 90 se estableció que la estructura básica del tratamiento antirretroviral de gran actividad es la asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y un llamado “tercer fármaco”: un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la integrasa (INI).

En los últimos años, la aparición de nuevos fármacos ha permitido aumentar la potencia y eficacia de los tratamientos, así como el número de combinaciones terapéuticas. En el año 2000 se introdujeron de forma rutinaria en la clínica los IP potenciados con ritonavir, que al alcanzar mayores niveles de fármaco en sangre, mejoraban la eficacia y eran capaces de vencer las resistencias a otros fármacos de la misma familia, permitiendo recuperar o mantener a muchos pacientes con pocas opciones terapéuticas (17). Con la introducción de raltegravir en 2007, comenzó la era de los Inhibidores de la Integrasa (INI o INSTI), a los que posteriormente se ha unido elvitegravir, dolutegravir y más recientemente, bictegravir y cabotegravir (un análogo estructural de dolutegravir con una vida media en la administración intramuscular de 50 días). Actualmente estos fármacos se encuentran como primera opción de tratamiento en todas las guías terapéuticas debido a su alta eficacia y barrera genética (18). La reformulación del tenofovir disoproxil fumarato (TDF), un ITIAN utilizado en muchas

de las combinaciones farmacológicas, como tenofovir alafenamida (TAF), un profármaco de tenofovir que presenta una reducción del 91% de la concentración plasmática necesaria de fármaco, ha permitido minimizar los efectos adversos, principalmente de tipo óseo y renal (19). Los nuevos tratamientos han permitido el rescate y estabilización de los pacientes en peor situación, por lo que hoy día es posible asegurar el control de la replicación viral y prevenir o revertir el daño al sistema inmune (12).

Finalmente, la búsqueda de una mayor comodidad del paciente y adherencia a un tratamiento que hoy en día es crónico, ha llevado a la unión de distintas moléculas en nuevas formas galénicas que permitan el uso de una única pastilla como tratamiento completo, en las llamadas STR (single tablet regimen o comprimidos en dosis única). Entre estas formulaciones, un campo en constante desarrollo, existen actualmente (Tabla 3):

| Combinaciones                                  | Nombre comercial       |
|--|------------------------|
| <b>ITIAN</b>                                   |                        |
| Zidovudina + Lamivudina                        | Combivir®              |
| Abacavir + Lamivudina                          | Kivexa® y Epzicom®     |
| TDF + Emtricitabina                            | Truvada®               |
| Zidovudina + Lamivudina + Abacavir             | Trizivir®              |
| <b>ITINN</b>                                   |                        |
| TDF + Emtricitabina + Efavirenz®               | Atripla®               |
| TDF + Emtricitabina + rilpivirina®             | Eviplera® y Complera®  |
| TAF + Emtricitabina + rilpivirina®             | Odefsey®               |
| <b>IP</b>                                      |                        |
| Darunavir/cobicistat                           | Rezolsta® y Prezcobix® |
| Atazanavir/cobicistat                          | Evotaz®                |
| Darunavir/cobicistat/emtricitabina/TAF         | Symtuza®               |
| <b>INSTI</b>                                   |                        |
| TDF + Emtricitabina + elvitegravir/cobicistat® | Stribild®              |
| TAF + Emtricitabina + elvitegravir/cobicistat® | Genvoya®               |
| Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir®          | Triumeq®               |
| TAF + Emtricitabina + bictegravir®             | Biktarvy®              |
| Dolutegravir + Lamivudina                      | Dovato®                |
| Dolutegravir + Rilpivirina                     | Juluca®                |

Tabla 3. Combinaciones a dosis fijas de diferentes fármacos antirretrovirales según familias

### 1.3. Uso actual del tratamiento antirretroviral.

Los objetivos primarios del tratamiento son conseguir una supresión de la replicación viral máxima y prolongada, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbimortalidad relacionada con la infección por el VIH.

Quizás uno de los mayores hitos en el manejo de los pacientes fue encontrar una correlación entre los valores de CD4+, la carga viral plasmática del VIH y la progresión clínica y riesgo de infecciones oportunistas (20). De este modo, el uso de la carga viral y la cifra de CD4 como marcador predictivo de la evolución, sustitutivo de los eventos clínicos, permite predecir el beneficio clínico únicamente con la realización de analíticas de sangre durante el seguimiento.

Actualmente, en España todas las recomendaciones están de acuerdo en que el TARGA debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+. Esta recomendación se sustenta en diferentes estudios observacionales (21–24), en algunos sub-análisis de ensayos clínicos (25,26), y en dos grandes ensayos clínicos: el estudio START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment) (27) y el estudio TEMPRANO (28). Ambos estudios favorecen la recomendación de iniciar tratamiento aun con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500/ $\mu$ L. Como excepción se consideran los pacientes que mantienen carga viral plasmática indetectable de forma mantenida sin TARGA (controladores de élite). En estos casos no existen recomendaciones fijas, aunque no se considera adecuado retrasar el inicio del tratamiento para comprobar si efectivamente el paciente es un controlador de élite. En el caso de tratarse de pacientes identificados previamente como controladores de élite se debe monitorizar periódicamente la carga viral y la cifra de CD4 para iniciar tratamiento ante los primeros signos de pérdida de control virológico. Además, se sabe que aquellos pacientes controladores de élite coinfectados por el virus de la hepatitis C o que se vayan a someter a tratamientos inmunodepresores, tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones secundarias al aumento de la actividad inmune que aquellos pacientes con control virológico secundario al empleo de tratamiento antirretroviral (29).

Por otra parte, el inicio del TARGA se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH-1 y de nuevas infecciones (26). Varios ensayos clínicos realizados en países de recursos económicos limitados han mostrado que el inicio rápido del TARGA (el mismo día del diagnóstico o en la primera semana) favorece la retención de los pacientes en la asistencia e incrementa la proporción de pacientes con supresión virológica (30). La implementación de la estrategia de inicio rápido requiere unos procedimientos de coordinación entre los centros donde habitualmente se realiza el diagnóstico (atención primaria, urgencias, centros de infecciones de transmisión sexual o recursos comunitarios), y las unidades de seguimiento de pacientes con infección por VIH, que a menudo no están disponibles. En cualquier caso, se deben evitar demoras innecesarias. En el caso de que por algún motivo se valore posponer el inicio, se debe tener en cuenta que en algunos grupos de pacientes el tratamiento precoz puede aportar ventajas adicionales, como los que presentan una carga viral plasmática  $>50.000$  copias/mL, cociente CD4/CD8  $<0,5$ , edad igual o mayor a 50 años (31), pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH-1 (como cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC), existencia de riesgo cardiovascular elevado, los tumores no relacionados con el sida y los trastornos neurocognitivos) (31), así como en mujeres embarazadas, en la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) subsidiaria de tratamiento antiviral o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

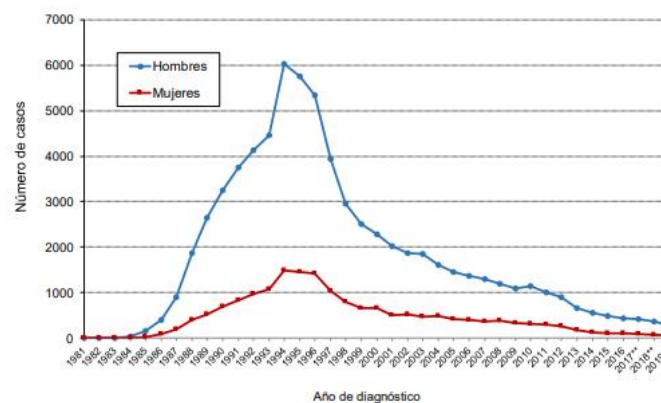
#### **1.4. Situación actual de la infección por VIH**

Los avances realizados en el tratamiento antirretroviral, tanto en cuanto a aparición de nuevos fármacos como nuevas estrategias de tratamiento, han condicionado una disminución progresiva de la mortalidad asociada a VIH y sida. Existen pocos estudios que aporten datos comparativos de esperanza de vida en pacientes VIH frente a población general, teniendo en cuenta los estilos de vida y conductuales de ambos grupos de personas (las personas seropositivas fuman más, consumen más alcohol y drogas de uso recreativo, y tienen mayores tasas de infecciones de transmisión sexual y hepatitis C). Los datos publicados en la Cohorte Nacional Suiza muestran los datos recogidos de la población VIH desde el año 1998 hasta la actualidad. En el período de estudio se aprecia una progresiva

disminución de las tasas de fallecimiento durante el seguimiento realizado desde la monoterapia (1988-1991) al TAR más reciente (2006 a la actualidad) del 65% al 2,4%. En este período, la esperanza de vida en un paciente diagnosticado a los 20 años se ha incrementado, de forma sustancial, desde la época en la que se empleaba monoterapia (años 1987- 1993) que era de +11,8 años; a +54,9 en la época de TAR reciente (32). Estos datos son extrapolables a nuestro país y resto de países desarrollados. Los casos de sida también han mostrado una disminución importante en los países desarrollados. En nuestro país se notificaron 351 casos en el año 2019 (tras corrección de los datos). Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 30 de junio de 2020 se han notificado un total de 88.367 casos de sida. La proporción de casos de sida en personas cuyo país de origen es distinto de España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 32,2% en 2019. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados ha experimentado un progresivo declive desde 1996 (año previo a la generalización del TARGA) hasta 2019 (Figura 6).



**Figura 25**  
**Casos de sida en España\* por sexo, 1981-2019.**  
**Registro Nacional de Sida. Datos corregidos por retraso en la notificación.**



\* Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la Comunidad Valenciana a partir de 2014 ni los de Cataluña entre 2015-2018. Para 2019 no se dispone de datos para Asturias ni Cantabria.  
 \*\* Estimaciones corregidas por retraso que pueden sufrir modificaciones conforme se complete la notificación

**Figura 6. Casos de sida en España por sexo (1981-2019)**

Sin embargo, la epidemia aún se encuentra lejos de considerarse controlada. Según los datos obtenidos del Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social, en el año 2019 en España se notificaron 2.698 nuevos diagnósticos de VIH (Figura 7). El 85,8% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartílico: 28-45). La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 56,6%, seguida de la heterosexual, 32,3%, y la que se produce en personas que se inyectan drogas (PID), 2,6% (Figuras 8 y 9).

**Figura 1**  
Nuevos diagnósticos de VIH. Edad y sexo.  
España, año 2019. Datos no corregidos por retraso de notificación.

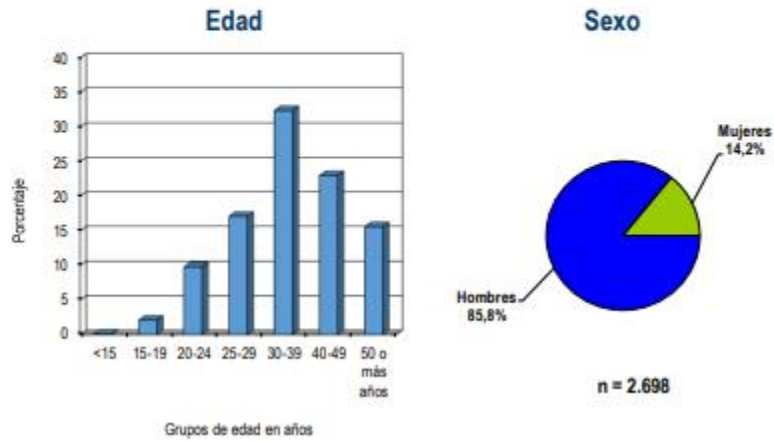
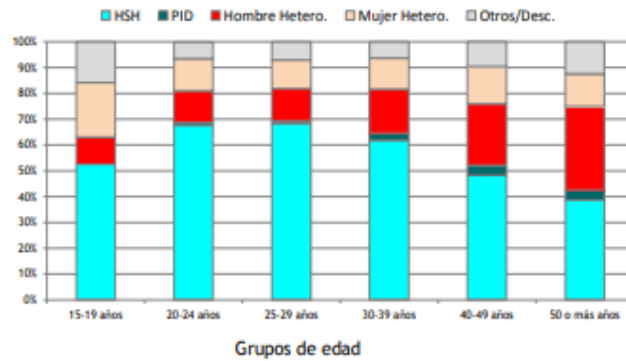


Figura 7. Nuevos diagnósticos de VIH distribuidos por edad y sexo.

**Figura 4**  
Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión según grupos de edad.  
España, año 2019. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



PID: Personas que se inyectan drogas; HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

Figura 8. Nuevos diagnósticos de VIH distribuidos por edad y modo de transmisión

**Figura 14**  
**Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión.**  
**España\*, 2010-2019. Datos corregidos por retraso en la notificación.**



Figura 9. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión y sexo.

Actualmente la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España está en niveles similares a los de otros países de la Región Europea de la OMS. Sin embargo, aunque la mejora respecto a décadas pasadas es indudable, la tasa es superior a la media de la Unión Europea y de los países de Europa Occidental.

## 1.5. Limitaciones del tratamiento antirretroviral.

### 1.5.1. Toxicidad

A pesar de los importantes avances en la formulación de nuevos medicamentos para el tratamiento del VIH más cómodos y seguros, hasta hace poco tiempo, los efectos adversos lideraron las causas de abandono/cambio del TARGA. El retraso en el inicio del tratamiento, problemas de adherencia, cambio de regímenes o incluso la interrupción del tratamiento antirretroviral han sido con frecuencia resultado de la toxicidad farmacológica (33). La cohorte CoRis mostraba en 2010 que aproximadamente un 25% de los pacientes interrumpían el tratamiento en el primer año, especialmente debido a efectos secundarios (34). Los pacientes que refieren efectos secundarios son con frecuencia los menos adherentes a la medicación. De hecho, el miedo a los efectos adversos ha sido hasta fechas recientes la principal razón para negarse a tomar medicación. La cohorte suiza mostró que hasta un 47 y 27% de los pacientes presentaba acontecimientos adversos clínicos y de laboratorio, respectivamente, en un estudio realizado en 2001 (35). La importancia de los efectos adversos es diferente según el paciente y el régimen elegido. Como ejemplo en valor absoluto, los efectos sobre el sistema nervioso central han sido una de las principales causas de cambio debido al amplio uso de efavirenz, aunque los problemas gastrointestinales o tolerancia digestiva han sido proporcionalmente la principal razón para la retirada o cambio del TARGA (36). Con la llegada de nuevos fármacos, principalmente los inhibidores de la integrasa, que en muchos casos sustituyen a

los ITIAN; y la evolución de los primeros IPs hacia otros con menos toxicidades e interacciones, las cifras de abandono del tratamiento o notificación de toxicidad han descendido de manera muy importante. En la actualidad, son las interacciones con otros fármacos que se producen debido a los potenciadores de los IPs y los efectos neuropsiquiátricos de los INIs (en especial del DTG), los efectos secundarios más frecuentes (37).

Entre las distintas toxicidades podemos destacar:

### *Toxicidad renal*

En el grupo de pacientes con infección VIH, la exposición a nefrotóxicos es frecuente, y varios fármacos antirretrovirales (principalmente algunos utilizados con anterioridad y que en la actualidad han sido relegados a tratamientos de segunda línea), poseen un potencial nefrotóxico (38). Por un lado, algunos FARV inhiben a nivel renal determinados transportadores tubulares que incrementan los valores de creatinina sérica, lo cual altera las estimaciones en la tasa de filtración glomerular, sin observarse necesariamente cambios en la tasa real de ésta (39). Esto es lo que ocurre con el uso de potenciadores como ritonavir y cobicistat (40). Cobicistat es un potenciador farmacológico y no es nefrotóxico; es un potente inhibidor del citocromo 3A (CYP3A4), y no tiene ningún efecto anti-VIH inherente. Se utiliza para inhibir el metabolismo de otros ART permitiendo que se dosifiquen en preparaciones únicas diarias (41). Al inhibir las proteínas transportadoras en el túbulo renal proximal, también inhibe la excreción de creatinina por el riñón, sin afectar el filtrado glomerular real. El aumento de la creatinina sérica observada se observa temprano después de comenzar el tratamiento, y no es progresivo; una disminución continua de la función renal plantearía preocupaciones de una causa diferente de disfunción renal (42).

Además, algunos antirretrovirales tienen efectos nefrotóxicos directos. Así, el uso de TDF se asocia con disfunción tubular renal proximal, que suele manifestarse principalmente como proteinuria no nefrótica y fosfaturia; entre el 1 y el 2% de todos los pacientes con TDF tendrán que interrumpir el tratamiento debido a la tubulopatía. En los casos de tubulopatía grave puede haber anomalías bioquímicas graves, como las observadas con el síndrome de Fanconi, osteomalacia y lesión renal aguda (43). Los mecanismos de nefrotoxicidad asociada al TDF son complejos; se asocia con disfunción/necrosis tubular aguda de células tubulares renales proximales y con toxicidad mitocondrial (44). TAF, un profármaco de TDF, mantiene una concentración mucho menor que este en el plasma. Ha demostrado una toxicidad mitocondrial mínima in vivo y hasta la fecha, los estudios clínicos han demostrado un perfil de efectos secundarios renales y óseos mucho más favorable (45).

Los inhibidores de la proteasa se utilizan en la actualidad con menos frecuencia tras la llegada de nuevos tratamientos antirretrovirales (46). Los inhibidores de la proteasa indinavir (IDV), lopinavir (LPV) y atazanavir (ATV) se han asociado con la nefrolitiasis, que puede manifestarse como cristaluria, hematuria y dolor lumbar; pueden estar asociados con cálculos renales y lesión renal aguda (47). Hay algunas pruebas que sugieren que estos cambios en la función renal pueden determinarse en gran medida por los efectos de Ritonavir (RTV) en el transporte tubular de creatinina, en lugar de representar un efecto nefrotóxico directo de ATV o LPV (41,48). Esto se sustenta en que la reducción del filtrado glomerular observada con estos agentes parece reversible tras su cese, y no parece estar asociada con enfermedad renal crónica avanzada (48).

Entre los inhibidores de la integrasa, se han observado pequeñas reducciones en la función renal con el uso de RAL; el mecanismo subyacente a esta observación no está claro; sin embargo, no parece estar relacionado con la excreción tubular de creatinina. Además, es posible una asociación con la rabdomiólisis (41). Se han notificado muy pocos efectos renales adversos con EVG; generalmente se administra con un segundo agente, como COBI, para aumentar sus niveles y permitir la administración una vez al día; esto puede afectar la creatinina sérica. BIC, de manera similar, se ha asociado con muy pocos efectos secundarios renales; Aun que no es nefrotóxico, DTG y BIC se han

asociado con un aumento de la concentración sérica de creatinina mediante la inhibición del transportador de catión orgánico (OCT-2) en el túbulo renal proximal, sin alterar el filtrado glomerular real (49). Esto puede afectar la estimación de la función renal, con una reducción aparente esperada. En los ensayos clínicos, se observó un aumento modesto, no progresivo, de la creatinina sérica, generalmente dentro de las primeras 1-2 semanas después de comenzar el tratamiento (41). En el estudio SPRING-2 después de 48 semanas de seguimiento, el aclaramiento de creatinina medio disminuyó en 16,5 ml/min en el grupo DTG, en comparación con 5,4 ml/min en el grupo RAL (50).

### *Toxicidad hepática*

El daño hepático relacionado con los antirretrovirales es una causa frecuente de morbilidad, mortalidad y de interrupción del tratamiento (51). El espectro clínico es muy variado y abarca desde elevaciones de las enzimas hepáticas asintomáticas y transitorias hasta, mucho más raramente, la hepatitis aguda fulminante. Asimismo, su patogenia puede estar mediada por mecanismos muy diversos: toxicidad directa, reacción inmunoalérgica, daño mitocondrial, reconstitución inmune, esteatohepatitis, etc. (52). La coinfección por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC), el genotipo 3 de este último y una ingesta elevada de alcohol favorecen el desarrollo de toxicidad hepática por los ARV (52,53)

Prácticamente todos los medicamentos antirretrovirales se han asociado con la elevación de las enzimas hepáticas, aunque ciertos medicamentos pueden causar daño con mayor frecuencia que otros (52). Entre los ITINN, NVP presenta un mayor riesgo de inducir reacciones inmunoalérgicas con afectación hepática potencialmente grave en pacientes que previamente no han realizado TAR y tienen más de 250 células CD4/ $\mu$ l si son mujeres y más de 400 células CD4/ $\mu$ l en los varones. A más largo plazo, y probablemente por toxicidad directa, los ITINN pueden producir también elevación de las enzimas hepáticas, en particular en los pacientes coinfectados con VHC o VHB(54).

Los IP potenciados utilizados actualmente son escasamente hepatotóxicos. Los fármacos que más problemas de hepatotoxicidad daban son RTV a dosis plenas, IDV y NFV, cuyo uso en los países desarrollados puede considerarse como anecdótico. Entre los ITIAN destacan en este aspecto estavudina (d4T), ZDV y didanosina (ddl), que pueden inducir daño mitocondrial, y ABC, que puede ocasionar una reacción de hipersensibilidad con afectación hepática, son potencialmente más hepatotóxicos que TDF, 3TC y FTC. Las nuevas familias de antirretrovirales (inhibidores de la integrasa, antagonistas de CCR5, etc.) tienen un perfil de seguridad hepática muy favorable (52).

Se describió otra forma de hepatotoxicidad, la hipertensión portal no-cirrótica, que se ha asociado con el uso prolongado de ddl y se produce a consecuencia de la obliteración de las venas portales terminales (55,56). El tratamiento de la hepatotoxicidad depende de su mecanismo patogénico, de su repercusión clínica y de la gravedad del daño hepático (57).

Por último, determinados IP, como IDV y especialmente atazanavir (ATV), ocasionan hiperbilirrubinemia. Se debe al incremento de la bilirrubina indirecta resultante de la inhibición de la enzima uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) por los mencionados IP, y no a daño hepático. La hiperbilirrubinemia por ATV se asocia con el haplotipo UGT1A1\*28, variante genética causante del síndrome de Gilbert (58). Con menor frecuencia (4-7%), los pacientes tratados con ATV desarrollan ictericia conjuntival y/o cutánea, que, aunque es una complicación puramente estética, puede ser interpretada como hepatotoxicidad y causar problemas psicológicos a los pacientes. El manejo de este efecto adverso consiste en la retirada del fármaco causante cuando sea necesario por motivos de intensidad o persistencia de la ictericia.



### *Toxicidad metabólica*

Las alteraciones metabólicas, observadas en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con FARV, incluyen dislipidemia, hiperinsulinemia y redistribución del tejido adiposo. La dislipidemia asociada al tratamiento se caracteriza por hipertrigliceridemia con concentraciones plasmáticas bajas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento del colesterol total, con o sin aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este perfil también está relacionado con los síndromes de resistencia a la insulina y la redistribución de la grasa corporal (59).

También se ha reconocido la aparición de dislipidemia a una frecuencia significativamente más alta entre los sujetos tratados con IP (tanto potenciados como sin potenciar con ritonavir). En los pacientes que reciben un régimen antirretroviral basado en IP, la prevalencia de la dislipidemia oscila entre el 28% y el 80%, y está representada por triglicéridos elevados en la mayoría (40% – 80%) de los casos, seguido por el aumento del colesterol total y el LDL (10% – 50%) y disminución del colesterol HDL (59–61). La prevalencia de la dislipidemia pareció ser moderada a elevada con tipranavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir y de bajo a moderado con saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir y atazanavir (60,62–64).

Los ITINN también pueden asociarse con cambios significativos en los valores de lípidos séricos, pero su efecto sobre los parámetros lipídicos es generalmente más pequeño en comparación con los IP, aunque los agentes individuales en esta clase exhiben diferentes efectos sobre las concentraciones de lípidos. Efavirenz es el ITINN más frecuentemente asociado con dislipidemia, particularmente con aumento de triglicéridos y colesterol total, a pesar de que las alteraciones lipídicas son menos comunes en los sujetos tratados con efavirenz que en los que reciben IP. Por el contrario, la nevirapina, la etravirina y la rilpivirina se asocian con un menor riesgo de hiperlipidemia(63). En particular, nevirapina es el ITINN asociado con el perfil lipídico más favorable: los tratamientos basados en nevirapina generalmente conducen a varios beneficios metabólicos a largo plazo, como reducciones en los triglicéridos y el colesterol LDL, además de aumento del colesterol HDL(65).

En cuanto a los ITIAN, ha existido una controversia en los últimos años sobre el uso de abacavir y el aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio. Tanto el estudio de cohortes D:A:D (66) como el estudio SMART (67), concluyeron que existía una relación entre el uso de este fármaco en los 6 últimos meses y el aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular de base elevado. Sin embargo, otros estudios de cohortes y numerosos ensayos clínicos señalan que dicha relación es inexistente y no se ha demostrado un mecanismo biológico plausible para esta. Todos estos estudios tienen numerosos sesgos que no es posible controlar de forma adecuada y que ponen en duda la contribución causal de los mencionados ITIAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (68).

Los inhibidores de la integrasa (raltegravir, elvitegravir y dolutegravir) y el antagonista del receptor CCR5 maraviroc, tienen efectos generalmente insignificantes sobre las concentraciones de lípidos en comparación con los IP y efavirenz, y su uso es muy raramente acompañado por la aparición de dislipidemia (65,69).

### *Toxicidad neurológica*

El VIH tiene numerosas complicaciones neuropsiquiátricas. Esto hace que sea difícil en muchos casos discriminar qué problemas están relacionados con el tratamiento antirretroviral y cuáles están relacionados con el virus en sí. Las primeras descripciones de pacientes con SIDA incluyeron procesos centrales como la demencia por SIDA, la encefalopatía del SIDA y la psicosis, así como la neuropatía periférica y la mielopatía. Además, las infecciones oportunistas asociadas con el SIDA incluyeron infecciones del sistema nervioso central (SNC), como meningitis criptocócica, toxoplasmosis del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma del SNC. Afortunadamente, desde la introducción del TARGA, estas complicaciones son cada vez más infrecuentes.

Entre los ITINN, efavirenz puede originar hasta en el 50% de los casos, síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, despersonalización) que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que obligan a interrumpir el tratamiento en menos de un 5%-20% de los casos (70). Sin embargo, una reciente revisión de datos de 4 ensayos clínicos ha encontrado un aumento significativo del riesgo de ideas suicidas o intentos autolíticos en pacientes que recibían efavirenz (71), un hecho que no parecería sorprendente dados los efectos adversos del fármaco, pero que no se ha corroborado en distintas cohortes clínicas y que por tanto debe ser estimado especialmente en situaciones de riesgo.

En el caso de los inhibidores de la Integrasa, está siendo muy discutido el efecto neuropsiquiátrico de dolutegravir. Aunque la experiencia de uso de dolutegravir es amplia y la tasa de discontinuaciones debido a efectos adversos muy baja (entre 1579 ensayos clínicos realizados y publicados hasta Junio de 2016 (72), sólo el 2% de los pacientes experimentaron un evento adverso (EA) que condujo a la interrupción del tratamiento). Sin embargo, recientes estudios parecen indicar que en la experiencia clínica la tasa de discontinuaciones del tratamiento debido a efectos neuropsiquiátricos tales como sueños anormales, insomnio, dolor de cabeza, mareo, nerviosismo, irascibilidad, ansiedad, síntomas depresivos e ideación suicida puede llegar en algunos casos incluso al 7% (73–75). Efectos similares están siendo descritos en los estudios que se publican con bicitegravir y su formulación en STR Bictarvy (76). De cualquier forma, parece claro que no se trata de un efecto de clase, y sí un efecto adverso atribuido principalmente al tratamiento con dolutegravir y bicitegravir, debido a las similitudes estructurales entre ambos fármacos.

### *Toxicidad ósea*

Las personas infectadas por el VIH tienen una serie de factores propios de riesgo de osteoporosis y fractura (77). Algunos de estos son factores de riesgo tradicionales que se han caracterizado en la población general, tales como la presencia de bajo índice de masa corporal (IMC), fractura previa, consumo de tabaco y abuso de alcohol, terapia con glucocorticoides, factores de riesgo específicos del VIH, insuficiencia de vitamina D y mayor riesgo de caída. Además, hay otros factores de riesgo que están específicamente asociados con la infección por VIH; estos incluyen terapia antirretroviral (ART), inflamación crónica, coinfección con hepatitis C (VHC) o hepatitis B, enfermedad renal y diabetes.

El inicio del TARGA, independientemente del régimen utilizado, se sigue de una pérdida de masa ósea inicial de 2-6% en la cadera y la columna vertebral durante los primeros 1-2 años de tratamiento, que tiende a estabilizarse a partir de entonces (78). De forma importante, todos los estudios observan una mayor pérdida cuando se utiliza TDF, un beneficio cuando se sustituye, y se han desarrollado distintas teorías patogénicas para explicar un efecto directo de este fármaco sobre el hueso. Quizás más destacable es su relación independiente con mayor tasa de fracturas en un estudio de cohortes en EEUU, y la recomendación de su retirada en pacientes con osteoporosis formulada por expertos internacionales (79,80). También el tratamiento con IPs se ha asociado en algunos estudios con la pérdida de densidad mineral ósea (81,82). Otros tratamientos, como los que contienen raltegravir, un inhibidor de la integrasa, se asocian con menos pérdida de DMO o incluso ganancia (83). Por último, en los últimos años ha aparecido TAF, tenofovir alafenamida, el profármaco de TDF, que precisa menores concentraciones sistémicas para alcanzar su objetivo antirretroviral. Esto ha permitido que su toxicidad ósea sea menor que con el uso de TDF, mostrando mejoría en la densidad mineral ósea de los pacientes tras el cambio desde una terapia con TDF (84) y, en pacientes naïve, pérdidas de DMO inferiores a las presentadas por pacientes que inician con TDF (85).

Tras la inclusión de los principales estudios realizados en un metaanálisis, se documentó una mayor incidencia de todas las fracturas y fracturas de fragilidad en individuos infectados por el VIH, con ratios de tasa de incidencia de 1,58 (IC 95% 1,25, 2,00) y 1,35 (IC 95% 1,10, 1,65), respectivamente. Hubo

variaciones sustanciales en las tasas de fracturas en todos los estudios, probablemente como resultado de las diferencias en las poblaciones estudiadas, y también hubo heterogeneidad significativa entre los estudios de fractura de fragilidad (86).

### *Toxicidad mitocondrial*

Las manifestaciones de toxicidad mitocondrial se consideran como los efectos adversos más significativos de la clase ITIAN y se asocian con el desarrollo de toxicidades clave para la limitación de fármacos. Esta toxicidad era principalmente causada por los análogos de la timidina y didenucleósidos (d4T, ZDV, ddl y ddC), que inhiben la enzima ADN- $\gamma$ -polimerasa humana, lo que conlleva menor síntesis de ADN mitocondrial, disfunción oxidativa de la cadena respiratoria mitocondrial y menor producción de energía, a resultas de todo lo cual aumenta la producción de lactato y se dañan diversos órganos y sistemas. Entre las principales consecuencias de esta toxicidad, destacan mielotoxicidad (anemia, neutropenia), miopatía, miocardiopatía, neuropatía periférica, pancreatitis, lipoatrofia, acidosis láctica y esteatosis hepática. La acidosis láctica se considera el más grave efecto secundario mitocondrial, con una mortalidad que alcanzaba el 50% (87). La neuropatía periférica por toxicidad, muy similar a la producida por la propia infección VIH (polineuropatía axonal de predominio sensitivo) afectaba aproximadamente al 10% de los pacientes en tratamiento con d4T y del 1-7% para los pacientes en tratamiento con ddl (88).

Actualmente estos fármacos han caído en desuso y los fármacos más nuevos tienen menos propensión a causar toxicidad mitocondrial, por lo que la incidencia de estos efectos secundarios ha disminuido drásticamente (89–91).

### 1.5.2. Tolerabilidad

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

Múltiples estudios han mostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral mejora con el cambio a regímenes compuestos por menor número de comprimidos (92,93). Un metaanálisis realizado por Nachega et al (94) muestra mejoría tanto en la adherencia como en la supresión virológica con la disminución del número de pastillas y administrándose una vez al día en lugar de dos, siendo más llamativo en el caso de los pacientes no tratados previamente (pacientes naïve). Otros metaanálisis también muestran la idea de que la adherencia a los tratamientos antirretrovirales es significativamente mejor en regímenes administrados una vez al día que en aquellos administrados dos o más veces al día (95).

### 1.5.3. Durabilidad.

La durabilidad de un fármaco implica que el tratamiento no se interrumpa o cambie debido a fracaso virológico, toxicidad o interacciones. Actualmente, los regímenes terapéuticos propuestos como primera línea se basan en la combinación de tres fármacos, siendo uno de ellos un INI, un IP potenciado o un ITINN. En estudios realizados en vida real, la durabilidad de los regímenes basados en INI fue mayor que la de los regímenes basados en ITINN e IPs, incluso entre los pacientes que iniciaron TAR con  $<200$  células CD4 + / mm<sup>3</sup> y con CV  $> 5 \log_{10}$  copias de VIH-ARN / ml. Entre los

regímenes actualmente recomendados en Europa, los que incluyen dolutegravir o bictegravir se asocian con un menor riesgo de fracaso del tratamiento (96,97).

#### 1.5.4. Costes

En un estudio de coste-efectividad realizado el pasado año en España por el grupo de estudio GESIDA, se concluyó que la pauta más eficiente fue ABC/3TC/DTG, seguida de TAF/FTC/RPV y TAF/FTC/EVG/COBI. Para este estudio se tuvo en cuenta la eficacia (probabilidad de tener carga viral <50 copias/ml en la semana 48 en análisis por intención de tratar) y el coste, incluyendo coste del TAR a precio oficial y de todas sus consecuencias (efectos adversos, cambios de pauta y estudio de resistencias) que se producen en las siguientes 48 semanas. En España, el coste de iniciar tratamiento con las opciones farmacológicas recomendadas como preferentes o alternativas por el panel de expertos de GESIDA puede variar entre 6.788 Euros al mes en el caso de TAF/FTC/RPV y 10.649 Euros al mes si se inicia tratamiento con TAF/FTC + RAL (98).

#### 1.5.5. Resistencias

Actualmente, en los países de renta alta, las resistencias adquiridas a los tratamientos antirretrovirales afectan a aproximadamente un 6% de los nuevos diagnósticos. Esta baja prevalencia de resistencias junto con la disponibilidad de tratamientos que contienen agentes con una alta barrera genética (como los inhibidores de la integrasa o el darunavir potenciado) hacen que cada vez esté más entredicho la necesidad de realizar test de resistencias y sobre todo esperar hasta tener los resultados, antes de iniciar tratamiento farmacológico. Un reciente estudio realizado por la cohorte Causal muestra que, si bien es cierto que disponer de estudio de resistencias previamente a iniciar tratamiento disminuye la tasa de fracaso virológico, no disminuye la tasa de progresión a sida ni de mortalidad(99). Esto es así probablemente por la alta eficacia de los tratamientos de segunda línea. Por tanto, aunque se precisan más estudios para obtener resultados concluyentes, actualmente no parece necesario posponer el inicio de tratamiento antirretroviral a los resultados de resistencias adquiridas.

#### 1.5.6. Adherencia

La adherencia es la capacidad del paciente para implicarse en la elección, inicio y seguimiento del tratamiento, a fin de conseguir una supresión mantenida de la replicación viral. La adherencia inadecuada es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados con una adherencia imperfecta destacan: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neuro-cognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento(100). Por el contrario, el apoyo emocional, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria y la comprensión de la importancia del cumplimiento terapéutico son factores que predicen una adherencia correcta. El cumplimiento describe la calidad en la ejecución del tratamiento prescrito; aspectos vinculados al TARGA, como el acceso y la persistencia en el mismo son esenciales para su éxito (101).

Se sabe que los determinantes sociales son una fuerza impulsora de las desigualdades en la salud, incluso en países de altos ingresos. En un estudio europeo publicado en la revista Lancet, se concluyó que los factores sociodemográficos todavía contribuyen a las disparidades en el inicio, el resultado y la durabilidad del tratamiento antirretroviral. Las mujeres, los pacientes de más de 50 años y las

personas con niveles educativos más bajos presentan el recuento de CD4 más bajo en el inicio del TAR en comparación con otros grupos, mientras que las mujeres, los pacientes mayores, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y los desempleados tienen un mayor riesgo de interrupción del TAR durante el primer año de tratamiento (102,103).

La relación entre adherencia, control virológico y desarrollo de resistencias varía entre las diferentes clases de fármacos y la situación clínica del paciente (carga viral al inicio del tratamiento, tiempo de viremia indetectable). Las pautas empleadas actualmente son más permisivas con un cumplimiento subóptimo(104).

Así, con los IP potenciados la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética. DTG también tiene una alta barrera genética y se ha demostrado eficaz incluso en pacientes con resistencia a otros INI. Ante un paciente en el que se sospeche una adherencia incorrecta sería preferible iniciar TARGA con pautas basadas en IP potenciados que podrían evitar el riesgo de seleccionar MR en caso de incumplimiento (105).

#### 1.5.7. Interacciones

La posibilidad de interacciones farmacológicas aumenta con el número de fármacos prescritos. La población que vive con el VIH, por sus especiales características, es polimedicada con mayor frecuencia que la población general, tal y como describen en su artículo Berenguer et al (106) (Figuras 10 y 11).

Como dato objetivo, la prevalencia de drogas contraindicadas prescritas entre los pacientes VIH en la Comunidad de Madrid y que pueden provocar efectos adversos graves, se encuentra en torno al 3,18%. La prevalencia de prescripciones que pueden provocar interacciones potenciales que puedan requerir estrecha monitorización o modificación de la dosis se encuentra en torno al 18,27%

De entre todos los tratamientos antirretrovirales, los que se asocian con mayor fuerza a la aparición de interacciones son los que incluyen potenciadores como ritonavir o cobicistat, dado su potencial inhibición de los enzimas hepáticos. Los fármacos de dispensación en farmacia comunitaria que más se asocian con las interacciones son los corticoides, la quetiapina y los agentes antitrombóticos (106), junto con las estatinas (principalmente lovastatina y simvastatina), los inmunosupresores, los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y algunos antituberculosos (107).

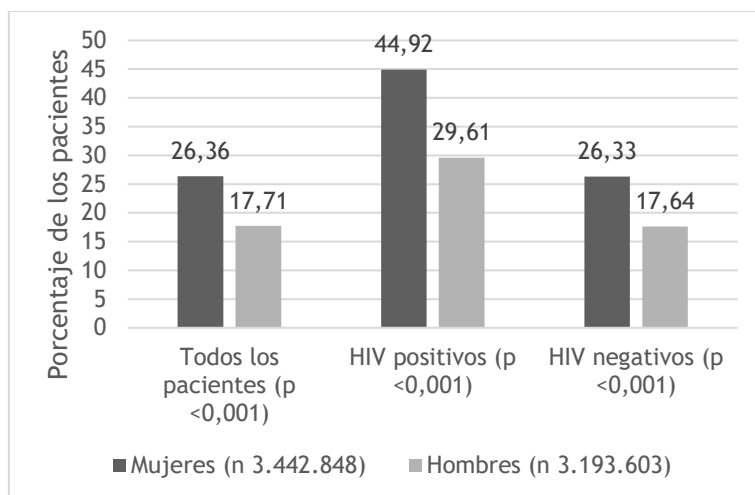


Figura 10. Distribución de la polifarmacia entre las personas que viven con y sin VIH según el género

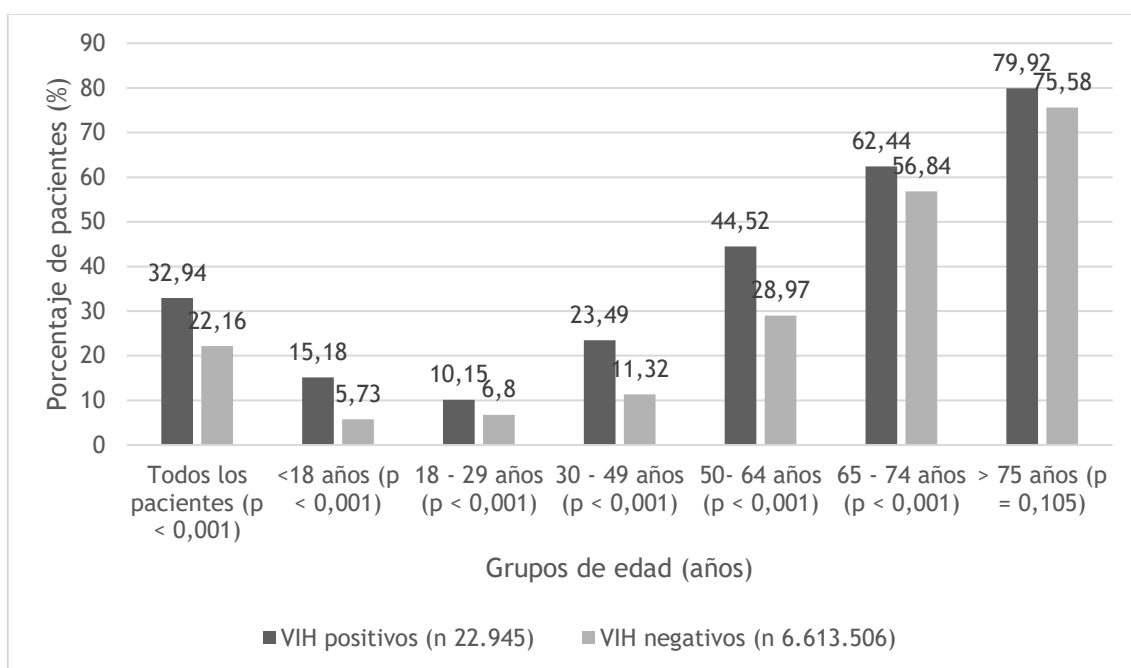


Figura 11. Distribución de la polifarmacia entre las personas que viven con y sin VIH según la edad

### 1.5.8. Envejecimiento y mayor riesgo de comorbilidades.

Según la cohorte ATHENA (estudio realizado en Holanda), debido al gran aumento de eficacia del tratamiento antirretroviral, la edad media de la población que vive con VIH en Europa aumentará de 43,9 años en 2010 a 56,6 años en 2030 (108) (Figura 12).

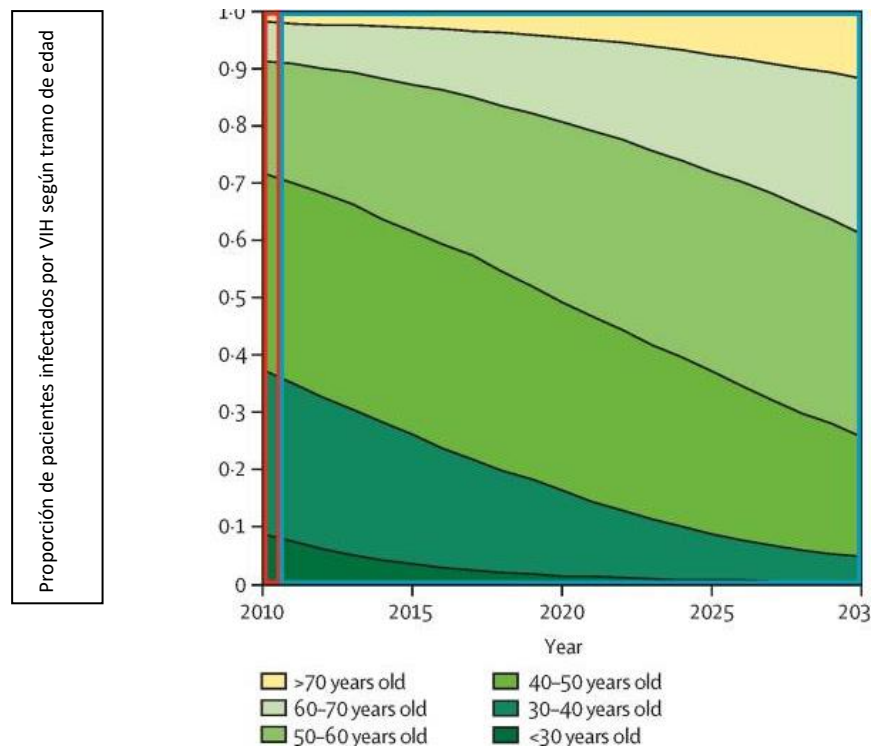


Figura 12. Distribución proyectada por edad de pacientes infectados por VIH.

Adaptado de Smit M, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*

Los resultados de varios estudios han demostrado que las personas infectadas con VIH pueden tener una prevalencia más alta y una edad de inicio más temprana para muchas enfermedades no transmisibles que las personas no infectadas de la misma edad(109). Este efecto se ha demostrado para varias comorbilidades, incluidas las enfermedades cardiovasculares(110), neoplasias malignas no relacionadas con el sida (111), enfermedades hepáticas y renales (112), y osteoporosis (113).

En un futuro esto conllevará, como ya hemos dicho, un aumento de la polimedicación y de las interacciones farmacológicas, por lo que afectará en la elección del tipo de tratamiento antirretroviral más adecuado para esta población.

#### 1.5.9. Otras limitaciones.

La disminución de las complicaciones relacionadas con el sida y la mejoría de la supervivencia son fundamentales. Sin embargo, este hecho no significa haber alcanzado el máximo de beneficio. Desde el inicio de la epidemia, se conoce la posibilidad de la existencia de reservorios virales, con replicación activa del VIH en el sistema nervioso central, ganglios linfáticos y en las células mononucleares (114,115). A su vez, se ha demostrado que los pacientes con infección por VIH mantienen una actividad inflamatoria constante, mayor con CD4 bajos, pero mayor que los pacientes no infectados años después de tratamiento antirretroviral eficaz con supresión mantenida de la replicación vírica (116). Esta actividad inflamatoria está relacionada con datos de activación inmune persistente: una respuesta del sistema inmune para intentar controlar la replicación del VIH que de forma paradójica produce depleción de células CD4+ y un cambio en el patrón de inmunidad

resultante (117). A su vez, esta activación inmune está mediada por el daño causado al tejido linfoide asociado con el intestino (GALT por sus siglas en inglés) y fenómenos de translocación bacteriana que a su vez se ha asociado a mayor riesgo de progresión (118). De este modo, la activación persistente de CD4+ y CD8+, secundaria a replicación viral persistente y translocación bacteriana, da lugar a mayor senescencia de estas células y liberación de citoquinas inflamatorias como interferón gamma e interleuquina 6 (IL-6). La activación inmune es causa de la falta de respuesta inmune bajo tratamiento (con consecuencias como la insuficiente recuperación de las cifras de linfocitos CD4), y es agravada por distintas infecciones crónicas, tales como citomegalovirus o leishmania, en un círculo vicioso difícil de romper (119).

Esta activación inmune e inflamación persistente a pesar de mejorar bajo la supresión virológica, sigue siendo mayor que lo observado en la población no infectada, y es una amenaza constante, dado que se ha demostrado un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones. De hecho, la activación inmune, medida como porcentaje de CD8 activados, como citoquinas inflamatorias, o como cociente CD4+/CD8+, ha demostrado ser un predictor de falta de recuperación inmune durante el tratamiento y como marcador de riesgo de desarrollo de distintas complicaciones no previamente relacionadas con el sida (120–122), los llamados eventos no sida o comorbilidades. Se ha demostrado que existe una relación independiente entre el aumento de la mortalidad y la elevación distintos marcadores inflamatorios (IL-6, PCR, Dímero D), marcadores de translocación bacteriana (122), así como el descenso del cociente CD4+/CD8+ (123). De forma llamativa, parte de estos fenómenos son similares a los observados en el proceso de envejecimiento normal, con disminución de CD4+ efectores, senescencia y aumento de fenómenos inflamatorios (124).

## RESUMEN DE LA SITUACIÓN ACTUAL

Hemos conseguido disminuir la incidencia de eventos relacionados con progresión de la infección por VIH, pero a pesar de ello los pacientes precisan un tratamiento de por vida, que reduce, pero no evita la activación inmune, especialmente en pacientes con debut tardío, mientras la mejor supervivencia aumenta la edad media de la población en estudio. Como es fácil de entender, la suma de envejecimiento fisiológico junto a activación inmune persistente, y la posible toxicidad del tratamiento antirretroviral crónico va a aumentar el riesgo de comorbilidades en esta población, que se han convertido en la principal causa de complicaciones para los pacientes en seguimiento.

### 1.6. Hacia dónde vamos: Simplificación del tratamiento.

Las limitaciones de los fármacos y las características de los pacientes han llevado a diseñar nuevas estrategias a lo largo de la historia de la enfermedad. Los principales objetivos que cumplir con cualquier nueva estrategia de tratamiento propuesta son la ausencia de mayor tasa de fracaso virológico, la presencia de alta barrera genética, la ausencia de resistencias y un adecuado perfil de seguridad (Tabla 4).

#### Causas de cambio de tratamiento en pacientes con supresión virológica

**Toxicidad documentada** causada por uno o más de los antirretrovirales incluidos en el régimen. Ejemplos de estos cambios reactivos: lipoatrofia (d4T, AZT), reacciones adversas en sistema nervioso central (EFV), diarrea (IP/r) e ictericia (ATV), tubulopatía proximal renal y baja densidad mineral ósea (TDF)



|   |
|---|
| <b>Prevenir la toxicidad a largo plazo.</b> Ejemplo de este cambio proactivo: la prevención de la lipoatrofia en personas tratadas con d4T o AZT y prevención de tubulopatía proximal renal con TDF |
| <b>Evitar interacciones farmacológicas relevantes.</b>  |
| <b>Embarazo planificado</b>   |
| El <b>envejecimiento y/o comorbilidad</b> con un posible impacto negativo del medicamento(s) en el régimen actual, p.e., sobre el riesgo de la ECV o parámetros metabólicos                         |
| <b>Simplificación:</b> para reducir la cantidad de pastillas, ajustar las restricciones de alimentos y mejorar la adherencia.   |
| Inicio de tratamiento para hepatitis C en caso de interacción farmacológica   |

Tabla 4. EACS: Guía europea 9.0 para el tratamiento de adultos HIV- positivos.

Los primeros intentos para mejorar y simplificar el tratamiento antirretroviral tras el inicio del TARGA surgieron alrededor de 2004 debido a la elevada toxicidad de las terapias triples con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (Figura 13).

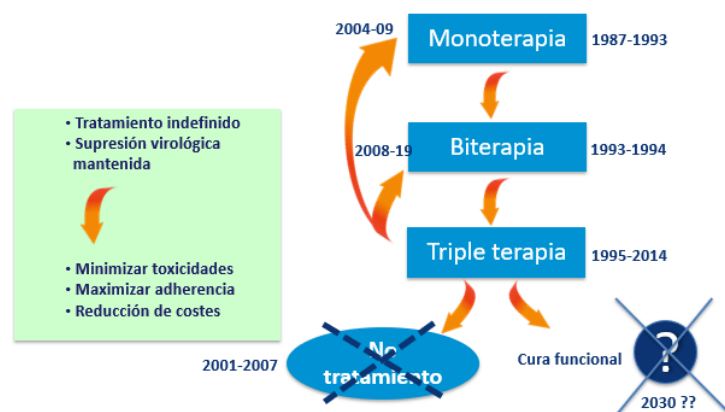


Figura 13. Evolución del paradigma de tratamiento de la infección por VIH

### 1.6.1. Monoterapia con IPs

Inicialmente se investigó la simplificación farmacológica en pacientes en los que ya se había conseguido controlar la replicación del VIH (Tabla 5). Las primeras estrategias se centraron en mantener el control virológico con un único fármaco. Los fármacos utilizados para estos ensayos fueron inicialmente los Inhibidores de la Proteasa potenciados: Lopinavir- ritonavir y Darunavir-ritonavir, con numerosos estudios clínicos como OK o MONET. Un metaanálisis actualizado por Arribas et al. revisó 13 ensayos clínicos aleatorizados que incluían 2303 participantes en supresión virológica que cambiaban a monoterapia con IP. En el análisis primario, la monoterapia con IP fue inferior a los regímenes de tres fármacos (125). Por otro lado, el estudio PIVOT abordó el tema de las resistencias y la posibilidad de disminuir opciones de tratamiento futuras. Comparó la monoterapia con IP (principalmente darunavir y lopinavir) con la triple terapia estándar en curso

en 587 participantes suprimidos (126). El resultado primario de eficacia se cumplió, pero hubo una diferencia de riesgo absoluto de 31.8% de rebote viral en el grupo de IP. Por todo esto, existen recomendaciones contradictorias con respecto a la monoterapia con IP: mientras que las directrices estadounidenses establecen que generalmente se debe evitar, la EACS limita la monoterapia con IP en pacientes seleccionados, como aquellos en los que no existe resistencia a IP, con supresión de la carga viral del VIH a <50 copias de ARN / ml durante al menos 6 meses y la ausencia de coinfección por VHB, y también como una opción en personas intolerantes a los ITIAN, o en casos especiales de interrupción frecuente y documentada del tratamiento (127).

### 1.6.2. Tratamiento dual en pacientes naïve

Con la aparición de fármacos de potencia mejorada, mejor tolerabilidad y durabilidad y mayor barrera genética, las nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral en pacientes naïve, han ido evolucionando en los últimos años (Tabla 5):

#### \* *IPs con raltegravir:*

##### - **Atazanavir/r + Raltegravir**

El estudio SPARTAN (ATV/r + RAL), publicado en 2012, obtuvo malos resultados en cuanto a aparición de resistencias a raltegravir y toxicidad, principalmente hiperbilirrubinemia severa. La supresión virológica se alcanzó en el grupo control (ATV/r + TDF-FTC) en el 63% de los pacientes y en el brazo de ATV/r + RAL en el 74%. Además, entre los pacientes con fracaso virológico, se observó la aparición de resistencia a RAL (128).

##### - **Lopinavir/r + Raltegravir**

El ensayo piloto CCTG 589 (129)(N = 51) comparó la terapia con LPV / r + RAL frente a efavirenz (EFV) + TDF / FTC. Una alta tasa de interrupción (19.2%) debida principalmente a la toxicidad gastrointestinal del lopinavir, disminuyó la proporción de pacientes que lograron la supresión viral con LPV / r + RAL (69%; análisis ITT); sin embargo, según el análisis por protocolo, el 86% de los pacientes alcanzaron niveles de ARN del VIH-1 <50 copias / ml a las 48 semanas.

El ensayo PROGRESS fue un estudio aleatorizado, con un número de pacientes incluidos y duración suficiente del estudio para presentar adecuada potencia estadística. Demostró la no inferioridad de LPV / r + RAL (n = 101) frente a LPV / r + TDF / FTC (n = 105) a las 48 semanas (utilizando un margen de no inferioridad del 20%), con cifras de supresión virológica de 83.2% y 84.8%, respectivamente (análisis ITT; diferencia, -1,6%; IC del 95%, -12,0% a 8,8%). En la semana 96, el 66,3% y el 68,6% de los pacientes tenían supresión de la carga viral (<50 copias / ml; análisis ITT). LPV / r + RAL fue generalmente bien tolerado (130).

##### - **Darunavir/r + Raltegravir**

Los estudios de darunavir potenciado más raltegravir en pacientes naïve han generado resultados mixtos. Por un lado, el estudio RADAR (DRV/r + RAL)(131) proporcionó algunas pruebas iniciales de la efectividad de la terapia DRV/r + RAL; sin embargo, los resultados de 48 semanas no confirmaron la no inferioridad del brazo DRV/r + RAL debido a un mayor nivel de interrupciones en comparación con el brazo DRV/r + TDF/FTC. El estudio ACTG A5262 con DRV/r + RAL también mostró malos resultados en cuanto a efectividad. Se notificó un fracaso virológico del 26%. A pesar de que la alta carga

viral basal y la baja tasa de adherencia podrían haber contribuido a los malos resultados, la ausencia de un brazo control limita la valoración adecuada de estos datos (132).

Sin embargo, darunavir potenciado más raltegravir parece tener un papel potencial en los pacientes no tratados previamente y seleccionados, particularmente cuando los ITIAN están contraindicados. Así ocurrió en el estudio NEAT001 (133), un gran estudio (n 850) aleatorizado de no inferioridad que comparó la eficacia y la seguridad de DRV/r en combinación con TDF/FTC o RAL. Según la metodología de Kaplan-Meier, el fracaso de la terapia ocurrió en un 17.4% de los pacientes en el brazo RAL y 13.7% en el brazo TDF/FTC después de 96 semanas (diferencia ajustada, 3.7% [IC 95%, -1.1 a 8.6]) dentro de un margen de no inferioridad preespecificado del 9%. En los análisis de subgrupos, los pacientes con recuentos de CD4 <200 células /  $\mu$ L o cargas virales basales elevadas (> 100,000 copias /ml), tuvieron una tasa sustancialmente más alta de fracasos del tratamiento con la terapia RAL en comparación con la terapia TDF/FTC. A pesar de que la tasa de fracaso virológico fue baja, entre los pacientes que fracasaron con la terapia dual, se detectaron 5 casos de resistencia a los inhibidores de la integrasa, mientras que no se produjo ningún caso de resistencia a los IPs entre los fallos virológicos en terapia con tres fármacos.

#### \* *IPs con Maraviroc*

Tanto en el caso de los tratamientos de inicio como en los tratamientos de cambio en pacientes pretratados, el uso de Maraviroc como parte de la terapia con dos fármacos ha conducido a altas tasas de fracaso virológico.

El estudio VEMAN (N = 50) y el A4001078 (N = 121) mostraron adecuada supresión virológica utilizando LPV/r + MVC y ATV/r + MVC, respectivamente (134,135). El estudio VEMAN demostró no inferioridad de la terapia dual con LPV/r + MVC frente a LPV/r + TDF-FTC, junto con un inesperado aumento de la cifra de linfocitos CD4 que resultó estadísticamente significativo. En el estudio A4001078 se detectó un 36,7% de casos de hiperbilirrubinemia de grados 3 y 4 entre los pacientes en tratamiento dual (ATV/r + MVC) frente al 19.7% de casos de hiperbilirrubinemia que se detectaron en el grupo control (ATV/r + TDF/FTC).

En el estudio MIDAS (DRV/r + MVC; N = 24), el porcentaje de fracaso virológico fue alto (16,7%), especialmente entre aquellos pacientes con cargas virales elevadas al inicio del estudio, a pesar de reportar una adecuada adherencia al tratamiento durante todo el seguimiento (136).

Un cuarto estudio, A4001095 (MODERN; N = 812), fue diseñado para valorar el tratamiento con DRV/r + TDF/FTC frente a DRV/r + una dosis diaria de MVC. El estudio finalizó antes de lo previsto por observarse inferior eficacia en el brazo de MVC (137)

#### \* *IPs con ITIAN*

##### - **Lopinavir/r + Lamivudina**

La lamivudina parece ser el nucleós(t)ido más seguro. El estudio GARDEL (N = 426) es un estudio aleatorizado, con buena potencia estadística, que mostró los primeros datos favorables de una doble terapia con un inhibidor de la proteasa potenciado (lopinavir/ritonavir) y lamivudina frente a LPV/r + 2 ITIAN (138). LPV / r + 3TC no fue inferior a la terapia triple estándar a las 48 semanas, independientemente de las cargas virales basales (<50 copias / ml: terapia dual, 88.3%; terapia triple, 83.7%;  $P= 0.171$ ). Hubo menos interrupciones en el brazo LPV / r + 3TC en gran parte debido a razones de seguridad y toxicidad. El fracaso virológico ocurrió a niveles bajos en ambos brazos de tratamiento y no resultó en ninguna resistencia a IP en ninguno de los brazos. Debido a que el segundo ITIAN en el grupo de triple terapia fue más comúnmente zidovudina (ZDV), la generalización de estos resultados a todos los NRTI puede ser limitada. Sin embargo, cuando la comparación se limitó a los regímenes que no contienen ZDV, se confirmó la no inferioridad.

### **- Lopinavir/r + Tenofovir**

El estudio KALEAD fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto de 72 semanas que comparó LPV/r + TDF frente a LPV/r + 2 ITIAN (diferentes de TDF) en pacientes naïve. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias en la semana 72. Un total de 152 pacientes fueron aleatorizados. En la semana 72, un 51,4 y un 52,5% de los participantes en doble y triple terapia, respectivamente, tenían VIH-ARN < 50 copias/ml ( $p = 0,89$ ; ITT [intención de tratar], NC = F). En el análisis por intención de tratar, el 87,2 y el 93% en doble y triple terapia, respectivamente, tenían VIH-ARN < 50 copias/ml ( $p = 0,47$ ). El aumento de CD4 fue mayor en la rama de biterapia. La proporción de discontinuación global fue alta, el 41,7 y el 43,8% en doble y triple terapia, respectivamente. La adherencia, los efectos adversos y las alteraciones de laboratorio fueron comparables en ambas ramas. Los resultados de este estudio indican que un régimen de biterapia con LPV/r + TDF presenta adecuados niveles de eficacia y seguridad, pero la alta tasa de discontinuación y algunas limitaciones en el diseño del estudio dificultan su interpretación (139).

### **\* *IPs con no análogos de nucleót(s)idos***

Nevirapina y efavirenz fueron inicialmente los no análogos preferidos como tercer agente en las terapias estándar. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de nevirapina y las reacciones neuropsiquiátricas asociadas al uso de efavirenz, hicieron que la investigación buscara alternativas en ITINN de nueva generación como la rilpivirina.

### **- Lopinavir o Atazanavir con Efavirenz o Nevirapina**

En el estudio ACTG 5142 (140) (N = 753), el tiempo hasta el fracaso virológico fue similar en el brazo LPV/r + EFV en comparación con los brazos de triple terapia; sin embargo, la resistencia (cualquier mutación [excluyendo mutaciones leves de proteasa] y mutaciones asociadas a NNRTI) y los eventos de laboratorio de grado 3 y 4 fueron más comunes con LPV/r + EFV.

En el estudio MEDICLAS (141)(N = 48), los pacientes que recibieron LPV/r + nevirapina o LPV/r + ZDV/3TC tenían tasas similares de supresión virológica (80% y 77%, respectivamente).

En el estudio CTN 177 (N = 77), las tasas de supresión virológica fueron más bajas con LPV/r + NVP frente a NVP + ZDV/3TC o LPV/r + ZDV/3TC. Las interrupciones relacionadas con los efectos adversos (erupciones y transaminasas elevadas) fueron más frecuentes en el brazo de LPV/r + NVP en comparación con los otros brazos de tratamiento (142).

### **\* *Inhibidores de la integrasa de segunda generación***

### **- Dolutegravir con Lamivudina**

Los INI de segunda generación presentan una alta barrera genética a la resistencia, un perfil farmacocinético favorable y un perfil de tolerabilidad generalmente bueno, lo que permite buenos resultados en cuanto a supresión virológica y bajo índice de aparición de nuevas resistencias en pacientes naïve(143). Un buen ejemplo de éxito con estas combinaciones es el estudio PADDLE (144). Este estudio incluyó pacientes naïve, con carga viral > 5000 copias y  $\leq 100,000$  copias por mililitro y un recuento de células T CD4  $\geq 200$  por milímetro cúbico sin evidencia de resistencia viral genotípica a la lamivudina y sin brazo control. Se consiguió una supresión de la carga viral en el 90% de los pacientes en la semana 48, sin que ningún paciente desarrollara resistencias.

El último gran estudio prospectivo multicéntrico realizado, es el estudio GEMINI (GEMINI I y 2; ClinicalTrials.gov identifier NCT02831673) (DTG + 3TC). Este estudio muestra resultados de no inferioridad en cuanto a eficacia y similar perfil de tolerabilidad, junto con una alta barrera genética de la combinación dolutegravir más lamivudina frente a dolutegravir más tenofovir disoproxil

fumarato y emtricitabina (145). Este estudio es el más sólido de los realizados hasta la fecha en pacientes no pretratados, y abre la puerta al tratamiento con dos fármacos desde el inicio.

| Estrategia               | Estudio                | N    | Régimen control                     | Resultados   |
|--------------------------|------------------------|------|-------------------------------------|--|
| <b>IP/r + RTG</b>        | SPARTAN (ATV/r + RAL)  | 94   | ATV/r + TDF/FTC                     | No inferioridad. Resistencias y toxicidad                  |
|                          | PROGRESS (LPV/r + RAL) | 105  | LPV/r + TDF/FTC                     | No inferioridad  |
|                          | RADAR                  | 85   | DRV/r + TDF/FTC                     | Peor eficacia  |
|                          | NEAT                   | 850  | DRV/r + TDF/FTC                     | No inferioridad. Resultados peores en CD4<200 y CV elevada |
| <b>IP/r + ITIAN</b>      | GARDEL (LPV/r + 3TC)   | 426  | LPV/r + 2 ITIAN                     | No inferioridad  |
|                          | KALEAD (LPV/r + TDF)   | 152  | LPV/r + 2 ITIAN (diferentes de TDF) | Peor eficacia  |
| <b>IP/r + MVC</b>        | MODERN (ATV/r + MVC)   | 812  | DRV/r + TDF/FTC                     | Peor eficacia  |
|                          | A4001078 (ATV/r + MVC) | 121  | ATV/r + TDF/FTC                     | No inferioridad, pero alta toxicidad (Hiperbilirrubinemia) |
| <b>INI 2ª generación</b> | PADDLE (DTG + 3TC)     | 20   | Sin brazo control                   | 90% participantes, CV<50cp/ml a 48s                        |
|                          | GEMINI (DTG + 3TC)     | 1441 | DTG + TDF-FTC                       | No inferioridad  |

Tabla 5. Principales estudios de tratamiento dual en pacientes naïve

### 1.6.3. Tratamiento dual en simplificación

También en pacientes en los que ya se había conseguido la supresión virológica con tratamiento antirretroviral previo, se empezó a investigar el uso de terapias con dos fármacos. Tras la aparición del tratamiento de gran actividad se realizaron algunos estudios con fármacos de baja barrera genética con resultado de mayor pérdida de la supresión virológica. Entre estos primeros estudios, publicados en torno a 1998, se encuentran los realizados con zidovudina y lamivudina (146) o zidovudina e indinavir (147) y con estavudina y nelfinavir o saquinavir y nelfinavir (148). Las terapias de mantenimiento con menos de tres fármacos no eran aconsejables.

Sin embargo, la llegada de nuevos tratamientos antirretrovirales más potentes, menos tóxicos y con mayor barrera genética, permitió comenzar a experimentar con nuevas combinaciones. Los primeros

tratamientos estudiados en pacientes previamente tratados, en supresión virológica desde al menos 6 meses y sin resistencias a los fármacos pautados estaban basados en inhibidores de la proteasa potenciados (Tabla 6).

#### \* *IPs con Raltegravir.*

##### - **Atazanavir + Raltegravir**

En el estudio BATAR (149) (ATV / r + RAL, n = 15; ATV (no potenciado) + RAL, n = 14; ATV / r + TDF / FTC, n = 14), el 95% de los pacientes en general mantuvo supresión viral a las 48 semanas; aunque se produjeron 2 fracasos virológicos con ATV + RAL. En el estudio de Ruane (150) (ATV + RAL [N = 30]), los 23 pacientes que permanecieron en el protocolo después de una mediana de 72 semanas de tratamiento mantuvieron la supresión virológica.

Sin embargo, los resultados con esta combinación han sido muy variables. El estudio Dat´AIDS compara la eficacia de la terapia dual con ATV no potenciado y RAL o ATV/r y RAL. En los dos brazos de tratamiento los resultados son muy pobres, con una supresión virológica del 65,4%, sin diferencias entre grupos. Los malos resultados se atribuyen a que los pacientes incluidos en el estudio presentaron mala adherencia y habían presentado múltiples fracasos terapéuticos previos con otros regímenes (151). El estudio HARNESS también aporta malos resultados con el uso de ATV/r + RAL frente a ATV/R + TDF/FTC, con una supresión virológica de 69,4% y 86,5%, respectivamente (152).

##### - **Lopinavir + Raltegravir**

El estudio KITE (153) (N = 60), evaluó la simplificación a LPV / r + RAL de la terapia antirretroviral altamente activa estándar (TARGA). Demostró eficacia (supresión virológica <50 copias / ml) y seguridad comparable con la continuación de la TARGA durante 48 semanas.

##### - **Darunavir + Raltegravir**

El estudio SPARE (154) (N = 59), comparó la función renal y la eficacia virológica en pacientes con carga viral suprimida con TDF/FTC +LPV/r que mantenían el mismo tratamiento o cambiaban a RTG + DRV/r. Se observó una mejora superior al 10% en el filtrado glomerular en el grupo de la doble terapia, que resultó no significativa ( $p = 0.272$ ) y el análisis por protocolo confirmó una alta eficacia virológica en la semana 96. En el Estudio Calza 2013 (155) (DRV / r + RAL; N = 71), el 94% (67/71) de los pacientes mantuvieron la supresión viral (<50 copias / ml) a los 12 meses.

#### \* *Raltegravir con Maraviroc*

La combinación Maraviroc + Raltegravir fue una combinación con resultados dispares en cuanto a supresión virológica. El estudio ROCnRAL ANRS 157 (156)(N = 44) fue un estudio de brazo único, fase 2 y multicéntrico, en el que 44 pacientes suprimidos virológicamente y con tropismo CCR5 fueron cambiados a MVC + RAL (300-400 mg/ 2 veces al día). A las 24 semanas, el estudio fue suspendido debido a las altas tasas de fracaso virológico y discontinuaciones debido a efectos adversos graves. En el estudio No Nuc No Boost, 33 pacientes con tropismo CCR5 recibieron durante 6 meses tratamiento con TDF-FTC + RAL + MVC. Tras este tiempo, 32 pacientes presentaban supresión de la carga viral, por lo que pasaron a tratamiento dual con MVC + RAL. A las 24 semanas de este cambio, el 88% de los pacientes mantenía la supresión virológica. El estudio concluyó con la eficacia de este régimen en pacientes altamente seleccionados (157).

### \* *Raltegravir con no análogos de nucleót(s)idos*

El estudio realizado por Reliquet en 2013 (158) (N = 39), evaluó la eficacia de la simplificación del tratamiento a raltegravir en combinación con nevirapina. La mediana de duración de tratamiento antirretroviral previo fue de 14 años (IQR 10-17) y la mediana de mantenimiento de la supresión virológica previa a la simplificación a tratamiento dual fue de 50 meses (IQR 22- 96). Los regímenes previos incluían principalmente un IP potenciado (n =24) o TDF/FTC (n =12). En el análisis por intención de tratar, la supresión virológica alcanzó el 87,2% entre los pacientes que procedían de tratamiento con IPs (95% CI 91.6, 100) y el 94,1% (95% CI 70.0, 94.1) entre los pacientes que procedían de TDF/FTC. En el análisis por protocolo, las cifras de supresión virológica a los 12 meses fueron 97,1% y 94,1% respectivamente (95% CI 86.2, 100). Todos los pacientes que mantuvieron seguimiento a los 24 meses (n =22) y a los 36 meses (n =14), mantuvieron la supresión virológica. Se observó un fracaso virológico en todo el estudio, que correspondió a un paciente poseedor de una mutación de resistencia a ITINN). Durante todo el seguimiento, ningún paciente experimentó un evento adverso de grado 3-4.

El estudio de Calin et al (159) (N = 18), en el que pacientes suprimidos con triple terapia, una mediana de tiempo de tratamiento antirretroviral de 14 años (IQR 13-16) y duración media de la supresión virológica de 6 años (IQR 5-9), simplificaban a tratamiento con RAL + etravirina (ETR), mostró una eficacia en el análisis por intención de tratar a los 6 meses del 94.4% (n=17/18, 95% CI 74.2, 99%) y del 83.3% (n=15/18, 95% CI 60.7, 94.1%) a los 12 meses. En el análisis por protocolo, la eficacia fue del 100% (n=15/15, 95% CI 80.6, 100%) a los 12 meses. No se registraron efectos adversos que supusieran la supresión del tratamiento.

### \* *IPs con Maraviroc*

Tanto en el caso de los tratamientos de inicio como en los tratamientos de cambio en pacientes pretratados, el uso de Maraviroc como parte de la terapia con dos fármacos ha conducido a altas tasas de fracaso virológico. El estudio MARCH partía de pacientes en supresión virológica en tratamiento con tres fármacos (IP + 2 ITIAN), a los cuales se les aleatorizó a tres grupos de tratamiento: mantener el mismo tratamiento (control); sustituir IP por MVC, manteniendo tratamiento con tres fármacos, o tratamiento dual con MVC + DRV/r. La terapia triple en la que se sustituyó un IP por MVC mostró no inferioridad. Sin embargo, el brazo de tratamiento dual hubo de ser suspendido antes de finalizar el estudio por altas tasas de fracaso virológico (160). También el estudio GUSTA cambió el tratamiento de pacientes previamente suprimidos virológicamente a MVC + DRV/r, con pobres resultados en cuanto a supresión virológica: 72,6% (161).

### \* *IPs con no análogos de nucleót(s)idos*

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (ITINN) se han empleado como una alternativa frente a la toxicidad de los ITIAN. Sin embargo, la primera generación de ITINN (efavirenz y nevirapina) también causaban de manera frecuente toxicidad.

En A5116 (162) (N = 236), la combinación de LPV / r + EFV se asoció con mayores interrupciones relacionadas con la toxicidad (mala tolerancia gastrointestinal) y una tendencia hacia mayores tasas de fracaso virológico en comparación con EFV + dos ITIAN. En el estudio NEKA (163) (N = 31), en el que los pacientes virológicamente suprimidos cambiaron a LPV / r + NVP o continuaron con LPV / r +

2 ITIAN, la proporción de pacientes que mantuvieron la supresión virológica fue comparable, y LPV / r + NVP fue generalmente bien tolerado durante 48 semanas.

La aparición de ITINN de segunda generación, rilpivirina (RPV) disminuyó la aparición de efectos secundarios/toxicidad en los tratamientos, y abrió un nuevo campo de investigación. El estudio PROBE, un estudio randomizado en el que pacientes suprimidos virológicamente con tratamiento estándar (DRV/r + TDF- FTC) fueron aleatorizados a continuar con el mismo tratamiento o pasar a DRV/r + RPV. A las 48 semanas, la supresión virológica fue del 93,4 y 96,7%, respectivamente. Además no se produjo ninguna interrupción del tratamiento debido a efectos adversos en ninguno de los dos brazos y se produjo una mejoría significativa en la densidad mineral ósea del brazo de tratamiento con dos fármacos (164).

#### \* *IPs con lamivudina*

Algunos de los estudios con IP y lamivudina más importantes fueron el estudio AtLaS, que randomizó 266 pacientes, distribuidos en el brazo control (ATV/r + 2 ITIAN) o el brazo de estudio (ATV/r + 3TC). A las 48 semanas la supresión virológica se mantuvo en el 89,5% de los pacientes en tratamiento dual y en el 79,7% de los pacientes en tratamiento con 3 fármacos. 2 pacientes en el brazo de tratamiento dual presentaron fracaso virológico (1,5%) frente a 6 (4,5%) en el brazo de tratamiento con tres fármacos, todos ellos sin presentar mutaciones de resistencia. El número de eventos adversos presentados en ambos brazos de tratamiento fue similar (165).

El estudio franco -español OLE aleatorizó a 250 pacientes suprimidos virológicamente con triple terapia antirretroviral consistente en LPV/r + 2 ITIAN a continuar con el mismo tratamiento o simplificar a LPV/r + 3TC. A la semana 48 se alcanzó la supresión virológica en el 86,6% y el 87,8% de los pacientes, respectivamente. Los autores concluyeron la no inferioridad de la doble terapia con lopinavir/r y lamivudina frente al tratamiento con 3 fármacos.

El estudio español SALT (ATV/r +3TC) (166,167) aleatorizó a 248 pacientes previamente suprimidos a tratamiento triple con ATV/r + 2 ITIAN o ATV/r + 3TC. A la semana 48, el 84% de los pacientes en terapia dual y el 78% en terapia triple, mantuvieron la supresión virológica. Además, también mantuvieron entre ambos grupos la ausencia de diferencias significativas en cuanto a las interrupciones o eventos adversos.

Mientras SALT inscribió a pacientes sometidos a cualquier tipo de régimen de tres medicamentos, ATLAS reclutó solo pacientes que ya estaban en tratamiento con atazanavir / ritonavir más dos ITIAN. Además, ATLAS demostró que el cambio a atazanavir / ritonavir más lamivudina fue superior, en un análisis *post hoc*, que continuar con atazanavir / ritonavir más dos ITIAN (168).

Por último, el estudio español DUAL aleatorizó 249 pacientes a recibir tratamiento con tres fármacos: TDF/FTC o ABC/3TC (n =128) o tratamiento dual (DRV/r + 3TC, n= 129). La proporción de pacientes que mantuvo la supresión virológica en los brazos de tratamiento con dos y tres fármacos fue de 88.9% (112/126) y 92.7% (114/123; diferencia, -3.8%; 95% intervalo de confianza, -11.0 to 3.4), respectivamente. Cuatro participantes en el brazo de tratamiento con 2 fármacos y dos participantes en el brazo de tratamiento con tres fármacos presentaron fallo virológico. El 4,8% y el 4,9% de los pacientes en los brazos de terapia dual y triple, respectivamente, presentaron eventos adversos graves que causaron la discontinuación del tratamiento.



## \* *Inhibidores de la integrasa de segunda generación*

### - **Dolutegravir con Rilpivirina**

Simultáneamente, y con la combinación dolutegravir + rilpivirina, los estudios aleatorizados SWORD 1 y 2, en los que se inscribieron más de 1000 participantes suprimidos, probaron prospectivamente y de forma exitosa, el cambio a esta terapia (169). Era la primera vez en la que un tratamiento dual completamente oral, administrado una vez al día, y libre de análogos de nucleótidos e inhibidores de la proteasa demostraba no inferioridad en la supresión virológica frente al tratamiento con tres fármacos. Como dato a valorar con la realización de más estudios, una mayor proporción de participantes en doble terapia interrumpió en la semana 52 debido a eventos adversos graves: 21 participantes (4%) en RPV + DTG frente a 3 (1%) en el régimen estándar. Nueve participantes en el brazo RPV + DTG desarrollaron síntomas del SNC que condujeron a la interrupción del tratamiento. A partir de estos estudios se ha lanzado al mercado el primer régimen de biterapia co-formulado en pastilla única, con una supresión virológica cercana al 95%, buen perfil de efectos adversos y escasa aparición de mutaciones de resistencia (170).

### - **Dolutegravir con Lamivudina**

El estudio LAMIDOL se diseñó como un estudio abierto, de brazo único en pacientes previamente suprimidos y demostró no inferioridad frente a la triple terapia (171). Se inscribieron 110 participantes suprimidos que se sometieron a un cambio de dos pasos: inicialmente continuaron dos NRTI pero cambiaron el tercer agente a DTG durante 8 semanas, seguido de cambiar a DTG + 3TC. Los resultados a las 40 semanas mostraron que el 97% de los participantes presentaba carga virológica suprimida. Un participante experimentó fracaso virológico con viremia confirmada de bajo nivel a pesar de las concentraciones adecuadas del fármaco, pero sin ADN o ARN amplificable, saliendo del estudio. Otro participante abandonó el estudio debido a una ideación suicida (171).

El último gran estudio con esta combinación es el estudio TANGO, en el que 919 pacientes recibieron tratamiento con triple terapia basado (172) en TAF-FTC más un tercer fármaco (IP o ITINN o INI) hasta alcanzar la supresión virológica y posteriormente fueron aleatorizados a mantener el mismo tratamiento o cambiar a DTG + 3TC, demostrando eficacias de 93% y 93,2% respectivamente, alcanzando la no inferioridad, con buena tolerancia y ausencia de detección de mutaciones mayores entre los pacientes con fracaso virológico .

### - **Cabotegravir con Rilpivirina**

Cabotegravir (CTG) es un inhibidor de la integrasa de segunda generación, con alta barrera genética y que debido a su formulación puede administrarse por vía oral o inyectado subcutáneo y acción retardada, con una liberación mantenida de hasta 8 semanas. El estudio LATTE2 (173) es un estudio aleatorizado en el que se realizó un tratamiento de inducción con CTG oral + ABC/3TC durante 20 semanas tras lo cual se dividió a los pacientes en tres grupos: mantener el mismo tratamiento, CTG subcutáneo (sc) cada 4 semanas con RPV o CTG sc cada 8 semanas con RPV. A las 96 semanas la supresión virológica alcanzó al 84%, 87% y 94% de los pacientes de cada uno de los tres brazos de tratamiento, respectivamente. Las reacciones adversas locales leves o moderadas, en el punto de punción fueron frecuentes, aunque no así las reacciones graves que conllevaran la discontinuación del tratamiento.

El estudio FLAIR (174) y el estudio ATLAS (175) son dos estudios aleatorizados en los que, en pacientes no tratados previamente, se pautó un tratamiento de inducción con DTG + ABC-3TC. Pasado este tiempo, los pacientes con supresión virológica fueron aleatorizados a

continuar con la misma terapia oral o cambiar a CTG oral más rilpivirina durante un mes y posteriormente pasar a CTG sc /4 semanas con RPV. En la semana 48 se encontró supresión virológica en el 93,6% de los pacientes en tratamiento de liberación prolongada y en el 93,3% de los pacientes en tratamiento oral. El estudio ATLAS 2M aleatoriza a pacientes previamente suprimidos con terapia con tres fármacos o procedentes del estudio ATLAS, a recibir tratamiento intramuscular cada 8 semanas (CTG 600mg + RPV 900mg) o cada 4 semanas (CTG 400mg + RPV 600mg), con resultados de no inferioridad de los pacientes que reciben tratamiento cada 8 semanas frente a los que lo reciben cada 4 (176).

| Estrategia                 | Estudio                                   | N    | Régimen previo         | Resultados                    |
|----------------------------|---|------|------------------------|-------------------------------|
| IP/r + RAL                 | BATAR<br>(ATV/r + RAL)                    | 15   | ATV/r + TDF/FTC        | Resultados variables          |
|                            | KITE<br>(LPV/r + RAL)                     | 60   | LPV/r + TDF/FTC        | No inferioridad               |
|                            | SPARE<br>(DRV/r + RAL)                    | 59   | LPV/r + TDF/FTC        | No inferioridad               |
| IP/r + 3TC                 | AtLaS                                     | 266  | ATV/r + 2 ITIAN        | No inferior/eficacia superior |
|                            | SALT                                      | 286  | ATV/r + 2 ITIAN        | Eficacia similar              |
|                            | Dual                                      | 249  | DRV/r + 2 ITIAN        | No inferioridad               |
|                            | OLE                                       | 250  | LPV/r + 2 ITIAN        | No inferioridad               |
| IP/r + MVC                 | MARCH                                     | 395  | IP + 2 ITIAN           | Eficacia inferior             |
| ITIAN + DTG<br>(DTG + 3TC) | TANGO                                     | 919  | TAF/TDF + 3º fármaco   | No inferioridad               |
| ITINN + INSTI              | LATTE-2<br>(CTG sc cada 4 y 8s + RPV)     | 243  | CTG oral + ABC/3TC     | No inferioridad               |
|                            | SWORD<br>(DTG + RPV)                      | 1024 | 2 ITIANN + 3º fármaco  | No inferioridad               |
|                            | FLAIR y ATLAS<br>(CTG sc cada 4s + RPV)   | 809  | DTG + ABC/3TC          | No inferioridad               |
|                            | ATLAS 2M<br>(CTG + RPV cada 4s y cada 8s) | 1045 | ATLAS o triple terapia | No inferioridad               |

Tabla 6. Principales estudios de tratamiento dual en simplificación (pacientes previamente tratados)

## 1.7. Ventajas e inconvenientes

### 1.7.1. Ventajas del tratamiento con dos fármacos.

Son obvias las ventajas de las dobles terapias. La no inferioridad de algunas combinaciones en supresión virológica frente a la triple terapia estándar, potencial menor toxicidad al emplear menor número de fármacos y, por tanto, menor número de interacciones con otros medicamentos (lo cual puede ser una diferencia relevante en una población que está envejeciendo y en la que se producirá un aumento de la polifarmacia en los próximos años), y finalmente, un menor precio, hacen de esta opción una alternativa apetecible (Tabla 7).

| VENTAJAS DEL TRATAMIENTO DUAL  |
|--|
| Reduce exposición a fármacos que igual no son necesarios                         |
| Reduce toxicidad e interacciones de riesgo                                       |
| Reduce costes  |
| No “quema” fármacos o familias, que podrán seguir siendo utilizadas en un futuro |
| Es de alto interés científico e investigacional.                                 |

Tabla 7. Ventajas del tratamiento dual

### 1.7.2. Limitaciones del tratamiento con dos fármacos

| LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO DUAL  |
|--|
| Las cargas virales altas y las cifras de CD4 bajas (inferiores a 200/mm <sup>3</sup> ) pueden ser situaciones de riesgo, especialmente para algunas biterapias |
| No adecuado para pacientes con infección por VHB   |
| Posible riesgo de fracaso o resistencias en caso de mutaciones de resistencia previas  |
| Posible peor control de la activación inmune y/o inflamación sistémica   |
| Posible peor acceso a los reservorios/santuarios anatómicos  |
| Los fármacos con baja barrera genética, deben ser evitados   |

Tabla 8. Limitaciones del tratamiento dual

A pesar de todas las posibilidades que se abren con el tratamiento dual, hay que tener en cuenta los grandes logros en cuanto a control de la enfermedad conseguidos con la triple terapia, con tasas de supresión virológica por encima del 90%, y pautas de tratamiento bien toleradas, muchas de ellas formuladas en una pastilla única al día. Las terapias duales tienen que conseguir, al menos, los mismos beneficios que la terapia estándar, y cuentan con varias limitaciones importantes. Una de ellas es que a pesar de ser ventajosas para un grupo de pacientes cada vez mayor, existen determinados tipos de pacientes seleccionados, como aquellos con infección por el virus de la hepatitis B, recuentos bajos de células T CD4 o niveles altos de ARN del VIH-1 (132,133), en los que no han demostrado ser un tratamiento no inferior a la triple terapia. Si bien esta no es una debilidad universal de la terapia dual (por ejemplo, no se observó un efecto diferencial por estas causas en el estudio GARDEL (138)), se requiere precaución.

Otra posible limitación importante de los medicamentos antirretrovirales en general es su controvertida incapacidad para penetrar completamente en los santuarios anatómicos. Esto se demostró recientemente en el tejido linfoide donde los medicamentos antirretrovirales en el contexto de la terapia antirretroviral de tres fármacos no alcanzaron niveles suficientes, lo que permitió una replicación de bajo nivel y una infección de novo de los linfocitos (177). El sistema nervioso central (SNC) y los compartimentos genitales son otros santuarios en los que los medicamentos antirretrovirales pueden no penetrar adecuadamente. Si bien el problema de la supresión viral incompleta en los santuarios sigue existiendo en el tratamiento con tres medicamentos, se puede magnificar con algunos regímenes de terapia dual, dependiendo de los medicamentos ARV constituyentes. Esta precaución se debe enfatizar particularmente en pacientes con recuentos bajos de CD4 y / o carga viral basal alta, en los cuales puede ocurrir una replicación del virus en compartimentos corporales mucho más amplios, lo que aumenta las posibilidades de exposición subóptima al fármaco y selección de resistencia al fármaco (178).

La persistencia de la replicación del VIH en reservorios a pesar de una viremia indetectable en el plasma podría explicar la inflamación sistémica persistente y la activación inmune (179) que en última instancia es responsable del aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular o el linfoma visto en pacientes con VIH que reciben terapia antirretroviral aparentemente exitosa (180).

Tras todo lo explicado hasta este momento, parece deseable y necesario encontrar nuevas combinaciones de fármacos que se adapten al nuevo perfil de edad de nuestros pacientes, con menor toxicidad e interacciones potenciales que los tratamientos actuales. La eficacia y supresión virológica de las nuevas terapias duales está fuera de toda duda, pero aún quedan importantes preguntas que resolver en cuanto a la indicación de estos tratamientos, por ejemplo, ¿qué combinación es la más eficaz en cuanto a supresión virológica?, ¿disminuye la toxicidad farmacológica si utilizamos regímenes con dos fármacos?, ¿es cierto que la inflamación sistémica es superior en las terapias con dos fármacos que en las terapias estándar con tres fármacos?, ¿es la terapia dual igual de eficaz en mujeres o en personas coinfectadas por el VHC?, ¿qué terapias son las más adecuadas para los pacientes con cargas virales elevadas de inicio o recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 200?

Por todo ello es necesario conocer las ventajas e inconvenientes de la terapia dual en la clínica, en pacientes de la vida real que representan aquellos individuos que más se beneficiarían de esta estrategia. Debido al tipo de investigación a realizar, con posibles toxicidades o riesgos importantes para la salud de los pacientes si el tratamiento no es el óptimo, no es deseable ni aceptable desde el punto de vista ético realizar un ensayo clínico. Sin embargo, las características de un estudio de cohortes hacen que este diseño sea el más adecuado para nuestro propósito. Con esta idea hemos desarrollado la siguiente tesis.

## 2. Hipótesis y objetivos

### 2.1. Hipótesis

La terapia dual en pacientes VIH, en la vida real, mantiene la supresión virológica, disminuye la toxicidad farmacológica y puede mejorar diferentes comorbilidades, sin empeoramiento de los parámetros de inflamación y activación en pacientes con supresión virológica y triple terapia previa.

### 2.2. Objetivos

- Evaluar el mantenimiento de la supresión virológica y la tasa de toxicidad a 48, 96 semanas y a largo plazo en pacientes VIH que cambian a diferentes terapias duales.
- Determinar los cambios en diferentes comorbilidades tales como pérdida de masa ósea, deterioro de la función renal o dislipemia.
- Valorar la evolución de los marcadores inflamatorios y de activación inmune en pacientes en terapia dual. Relacionar los cambios inmunológicos, si existen, con la evolución de los pacientes.
- Identificar si existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de una mala evolución de la terapia dual (pacientes con CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, pacientes con cociente CD4/CD8 < 0,3, mujeres, pacientes coinfectados por VHC, mayores de 50 años o con fracasos previos a otros tratamientos).

## 3. Metodología y desarrollo de la investigación

### 3.1. Diseño

Para resolver las cuestiones planteadas, se diseñó un estudio de cohortes longitudinal y retro - prospectivo, de tipo observacional y sin intervención.

Los estudios de cohortes se definen como estudios no experimentales (observacionales) con un sentido hacia delante, es decir, parten del conocimiento de la exposición (en nuestro caso cambio a tratamiento con dos fármacos tras haber estado recibiendo tratamiento antirretroviral estándar, con tres fármacos y estar virológicamente suprimidos) para a continuación recoger el efecto (mantenimiento de la supresión virológica, cambios en diferentes comorbilidades y evolución en marcadores inflamatorios e inmunológicos) (181). Estos estudios registran la historia natural de la enfermedad y además pueden explorar múltiples desenlaces después de una sola exposición. Parece el diseño más apropiado para conocer la forma en la que se desarrollan una serie de eventos en una población, dado lo poco adecuado o incluso ético que sería realizar un ensayo clínico y por tanto aleatorizar a los pacientes a potenciales tratamientos tóxicos o perjudiciales. Hay que tener en cuenta que algunos de nuestros pacientes que cambian tratamiento a doble terapia lo hacen por intolerancias, interacciones o efectos adversos de la triple terapia estándar. En ausencia de investigación experimental, se considera que las evidencias proporcionadas por los estudios de cohorte son las más adecuadas, y en muchos casos suficientes, para establecer relaciones de causalidad, apoyados además por estar basados en este caso en un modelo de consulta monográfica y la homogeneidad en cuanto al cuidado de los pacientes, dado que la inclusión y el seguimiento los realizó el mismo equipo médico.

### 3.2. Lugar de estudio

El estudio se realizó en las Consultas Externas de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, desde el mes de junio de 2015. El Hospital Universitario Ramón y Cajal es responsable del área sanitaria 4 de Madrid. Esta área atiende aproximadamente a 600.000 personas. Las consultas externas de VIH se fundaron en el año 1986 y desde entonces han prestado atención multidisciplinar y tratamiento a más de 10.000 pacientes con infección VIH. En el momento de inicio de este estudio, 2580 pacientes realizaban seguimiento regular, recibiendo cuidados y tratamiento.

### 3.3. Pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes en seguimiento en la consulta de VIH entre los años 2015 y 2019, que cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión

- Infección por VIH-1 documentada por técnica de ELISA y confirmada por técnica de Western Blot.
- Pacientes con edad superior o igual a 18 años.
- Capacidad de entender y firmar el consentimiento informado.

- En tratamiento activo para el VIH y con supresión virológica (ARN plasma indetectable < 50 copias de ARN/ml) al menos durante las 48 semanas previas a su inclusión en el estudio.
- En tratamiento hasta el momento de la inclusión con triple terapia sin fracaso o abandono durante al menos las 48 semanas anteriores, a los que se cambiaba en la consulta a terapia dual siguiendo el criterio clínico de su médico.

### **Criterios de exclusión**

- Coinfección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)
- Fracaso virológico (definida como dos cargas consecutivas de ARN VIH-1 > 50 copias/ml) durante las últimas 48 semanas antes de la inclusión o durante la terapia dual
- Uso previo de terapias mono o duales
- Pacientes en ensayos clínicos con fármacos no comercializados
- Situaciones clínicas que podrían obligar a interrumpir el tratamiento dual, tal como embarazo.

Aquellas biterapias que no alcanzaron un tamaño muestral suficiente (al menos 20 pacientes) o con un seguimiento inferior a 24 semanas, no fueron incluidas en el análisis detallado de la evolución.

El estudio fue aprobado por nuestro Comité de Ética (EC 139/18).

### **3.4. Variables estudiadas.**

- Epidemiológicas: edad, sexo, raza, vía de contagio de la infección VIH.
- Clínicas: estadio de la infección VIH en el momento de iniciar TARGA, coinfección VHC (serología positiva y detección por PCR positiva del material genético viral) hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM). Cifra nadir de CD4.
- Antropométricas: talla, peso, índice de masa corporal (IMC).
- Terapéuticas: TAR actual y previo al cambio a terapia dual. Historia de TARGA recibidos en tiempo y composición. Fracazos terapéuticos previos si los hubiera.

#### **3.4.1. Variables de laboratorio, medidas y otras técnicas:**

- Determinación en el momento de la inclusión y en cada visita de seguimiento, en suero y en plasma a primera hora de la mañana del valor absoluto y porcentajes de células T CD4+ y CD8+, relación CD4/CD8 y carga del ARN VIH-1, creatinina sérica, transaminasas y parámetros lipídicos. Se realizó un análisis urinario que incluyó determinaciones de la relación proteína-creatinina (uPCR), excreción de sodio, potasio, proteínas y albúmina.

- En un subgrupo de pacientes elegidos de forma aleatoria entre aquellos que cambiaron a terapia dual, se determinaron los siguientes marcadores de inflamación, activación y coagulación de la sangre: interleucina 6 (IL-6), proteína inducida por interferón (IFN) 10 (IP10), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), CD14 soluble (sCD14), CD163 soluble (sCD163), Dímero D, Interferón gamma ( $\gamma$ IFN), factor de necrosis tumoral alfa ( $\alpha$ TNF) e interleucina (IL)-4 en el momento de la

inclusión del paciente en el estudio y a los seis y doce meses del cambio de tratamiento.

La interleukina-6 (IL-6), el interferón (IFN)  $\gamma$  inducido por la proteína 10 (IP10), la proteína c reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), CD14 soluble (sCD14) y CD163 soluble (sCD163) se midieron utilizando R&D ELISA Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN); el dímero D se midió utilizando ELISA Invitrogen (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA); y el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina 4 (IL-4) se midieron utilizando el ensayo de I+D Luminex HS (R&D Systems).

No se establecieron puntos de corte que implicaran rangos patológicos de estos marcadores. En su lugar se hicieron comparaciones con los valores de otros pacientes para conocer las variaciones que se produjeron.

- Se realizó, a un subgrupo de pacientes elegido según criterio clínico, una gammagrafía ósea DXA (absorciometría dual de rayos X) al inicio del estudio (con un periodo ventana de 6 meses) y durante el seguimiento, mediante densitómetro de cuerpo entero (Hologic 4500, Bedford, USA).

Se consideró mejoría de la densidad mineral ósea cualquier aumento de T score, independientemente de que esta variación supusiera una variación en la inclusión de este parámetro en el intervalo de valores considerado de osteopenia [-1 - -2,5] u osteoporosis [ $<-2,5$ ] o se mantuviera en el mismo intervalo.

- La concentración plasmática de ARN VIH-1 se midió mediante una reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (Versant HIV-1 RNA 1.0 (kPCR), Siemens Diagnostics, Erlangen, Germany) según el protocolo del fabricante. El límite de detección para este ensayo fue de 37 copias/ml.

- Los estudios de laboratorio, incluida determinación de CD4+ y CD8+, se realizó por citometría de flujo (Becton-Dickinson Diagnostics, San Jose, California, EE. UU.). Se determinó el cociente CD4/CD8 cuya inversión se considera un predictor independiente de SIDA, enfermedad de Hodgkin y de eventos no SIDA (cardiopatía isquémica, ictus, tumores no SIDA e insuficiencia renal crónica avanzada). En nuestro estudio se utilizó un valor de corte del cociente CD4/CD8 inferior a 0.3 para clasificar a aquellos pacientes con riesgo elevado de aparición de comorbilidades, tal y como ha sido descrito en otros estudios (123,182).

- La carga viral de VHC se determinó por Roche Ampliprep /Cobas Taqman test (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; límite de detección de 15 IU/ml).

- Se calculó el filtrado glomerular estimándolo mediante el aclaramiento de creatinina utilizando la ecuación CKD-EPI (183) y mediante el cálculo del aclaramiento de cistatina C sérica (184). El filtrado glomerular es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. La tasa de filtración glomerular (eGFR) depende de la diferencia de presiones entre la arteriola aferente y la eferente siempre que un soluto se filtre libremente y no sea secretado ni reabsorbido por los riñones.

- La proteinuria se midió por el método de cloruro de bencetonio en analizador Architect C16000 (clinical chemistry analyzer, Abbot, Diagnostics, Illinois, USA), con coeficiente de variación (CV)  $< 7,8\%$ . La concentración de creatinina en orina se midió por métodos enzimáticos.

### 3.5. Definiciones

- Supresión virológica: Ausencia de carga viral circulante, o su presencia por debajo del umbral mínimo detectable mediante las técnicas utilizadas, generalmente 37 copias/ml.



- Fracaso virológico: determinación superior a 50 copias/ml en los puntos de corte por método snapshot, o dos determinaciones superiores a 50 copias/ml obtenidos de forma consecutiva.
- Toxicidad: Aparición de cualquier evento adverso que conduzca a la discontinuación del tratamiento o provoque ingreso o fallecimiento (grado 4).
- Fracaso terapéutico: Presencia de fracaso virológico, toxicidad severa, abandono del tratamiento/discontinuación de este o reinicio del tratamiento con tres fármacos.
- Discontinuación: incluye interrupciones por interacciones farmacológicas, simplificación y fracaso terapéutico, que a su vez incluye el fracaso virológico, toxicidad y la no adherencia o pérdida de seguimiento.
- Durabilidad: el total de pacientes excepto aquellos con carga viral detectable: fracaso virológico real y abandono del tratamiento.
- Deterioro de la función renal: Se consideró enfermedad renal crónica (ERC) la presente en aquellos pacientes con un filtrado glomerular (eGFR) inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en dos determinaciones separadas por al menos tres meses. Se consideraron patológicos valores de proteinuria por encima de 30 mg/día, el cociente Proteína/Creatinina en muestra de orina >2,5 mg/g o el cociente Albúmina/Creatinina en muestra de orina >30 mg/g (185).
- Reabsorción tubular de fosfato (RTP): la diuresis excesiva de fosfato puede mostrar daño tubular de tipo farmacológico o por otras enfermedades metabólicas tales como tubulopatías congénitas.
- Pérdida de masa ósea: Se recogió la incidencia de osteoporosis y osteopenia de acuerdo con las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se define osteoporosis como una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad de este, con el consecuente aumento del riesgo de fractura. La osteopenia define una densidad ósea anormal, pero no tan baja que se pueda definir como osteoporosis. La técnica diagnóstica empleada es la densitometría, que compara la densidad mineral ósea (DMO) de un paciente con la media de la población joven del mismo sexo (T-score). Los valores de T score entre -1 y -2,5 desviaciones estándar se consideran osteopenia, y cuando son inferiores a -2,5, se consideran osteoporosis. Las determinaciones del T score son realizadas en el cuello femoral y en la columna lumbar, según los criterios establecidos por la OMS (186).
- Hipertensión arterial (HTA): cifras de tensión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg en 3 mediciones separadas por al menos 2 minutos, tomadas en la consulta. Si en la visita inicial de valoración la tensión arterial es  $\geq 180$  y/o 110 mmHg o hay evidencia de daño orgánico ocasionado por el aumento de la tensión arterial, se diagnostica HTA y debería procederse a su tratamiento inmediato (187)
- Diabetes mellitus (DM): glucemia basal en ayunas superior o igual a 126 mg/dl; niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  o determinación de la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) con cifras iguales o superiores a 200 mg/dl. Todas ellas deben ser repetidas en dos ocasiones (no en el cribado), salvo cuando existan signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl, es suficiente (188).
- Dislipemia: cifras de colesterol total superiores a 250 mg/dL; cifras de colesterol LDL superiores a 130 mg/dL; cifras de triglicéridos por encima de 200 mg/dL; y valores de colesterol HDL por debajo de 45 mg/dL en mujeres y por debajo de 40 mg/dL en hombres.

- Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica o accidente cerebro vascular agudo.
- Coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC). Se consideró coinfección si el paciente presentaba serología positiva y RNA de VHC positivo o historia de infección no tratada previamente.
- Infecciones oportunistas activas: Se consideró la presencia de enfermedades defensoras de sida, así como de otras enfermedades no diagnósticas de sida, como el linfoma de Hodgkin o la neoplasia del canal anal (Ver Tabla 1 en introducción).

### **3.6. Análisis estadístico**

Las características de la población en estudio y los diferentes parámetros estudiados se expresaron en valores absolutos y porcentajes en el caso de variables cualitativas, y en media/mediana y rango/rango intercuartílico (RIC) en el caso de variables cuantitativas con distribución normal o no, respectivamente. La prueba de U de Mann-Whitney (no paramétrica) para muestras independientes se utilizó para comparar variables continuas. Las diferencias entre las variables categóricas se evaluaron utilizando una tabla de contingencia y la prueba de Chi cuadrado.

A las 48 y 96 semanas, las diferencias de parámetros con respecto a valores basales se compararon mediante la prueba de clasificación de Wilcoxon para muestras pareadas. Las correlaciones entre los factores cuantitativos se evaluaron mediante Spearman Rho test. El tiempo que se ha mantenido la terapia dual y la probabilidad de discontinuaciones se evaluó mediante un análisis de supervivencia de Kaplan Meier y los factores involucrados se compararon por Log-Rank test. Para evaluar la durabilidad de las distintas terapias duales se utilizó un modelo de regresión de Cox. Todos los análisis estadísticos fueron de dos colas y se utilizó un nivel de significancia de 0,05. Las pruebas estadísticas se realizaron utilizando el software SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Población en estudio

#### 4.1.1. Características basales

Se recogieron 352 nuevos tratamientos duales en 292 pacientes, entre los años 2015 y 2019. Como se observa en la tabla 9, la mediana de edad fue 53 años y estaba formado por un 29% de mujeres. Entre los factores de riesgo para adquirir el VIH se encontraba el uso de drogas por vía parenteral (en el 60% de nuestros pacientes) y el hecho de pertenecer al grupo de hombres que mantienen sexo con otros hombres (20%). Al inicio del seguimiento, 207 pacientes (59%) presentaba infección por VHC, de los cuales 97 pacientes (46%) se encontraban en un estadio de fibrosis hepática F3 o F4 medido por fibroscan.

La cifra nadir de CD4 de los pacientes tuvo una mediana de 193 células/mm<sup>3</sup>. La mediana de CD4 al inicio de la terapia con dos fármacos fue 557 células/mm<sup>3</sup>. En el momento de la inclusión, el 9% de los pacientes (33) presentaron menos de 200 CD4. La mediana del cociente CD4/CD8 en el momento de la inclusión fue de 0,71, con un 10% de los pacientes con cociente inferior a 0,3. El cociente CD4/CD8 fue inferior entre los coinfectados por VHC que entre el resto de la población de estudio (0.65 vs 0.83, p<0.01). Los pacientes llevaban diagnosticados en el momento de la inclusión en el estudio 247 meses, y habían estado en tratamiento con diferentes terapias 185 meses (mediana). De media, recibieron 7,2 tratamientos previos (1-31, intervalo de confianza 95%) que incluían entre 1 y 8 comprimidos (Tabla 9).

|  |                    |
|--|--------------------|
| Media edad en años (rango)   | 53 (31- 85)        |
| Mujeres, n (%)   | 104 (29.5)         |
| Uso de drogas por vía parenteral, n (%)  | 212 (60)           |
| Hombres que practican sexo con hombres, n (%)  | 71 (20)            |
| Sida, n (%)  | 153 (43)           |
| Diagnóstico previo a la inclusión de VHC, n (%)  | 207 (59)           |
| Estadio de fibrosis hepática F3- F4, n (% sobre el total de VHC)                                       | 97 (46.86)         |
| Media de cifra nadir de CD4 [cels/mm <sup>3</sup> ] (rango intercuartílico)                            | 193 (79- 300)      |
| Cifra de linfocitos T CD4 a la inclusión en el estudio [cels/mm <sup>3</sup> ] (rango intercuartílico) | 557 (370- 776)     |
| Cociente CD4/CD8 mediana (rango intercuartílico)   | 0,71 (0,46 – 0,97) |
| Media de duración de la infección por VIH, meses (rango intercuartílico)                               | 247 (177 – 298)    |
| Mediana de tiempo en tratamiento antirretroviral, meses (rango intercuartílico)                        | 200 (138 – 235)    |

Tabla 9. Características basales globales (n 352)

#### 4.1.2. Diferentes regímenes duales

Los regímenes duales a los que fueron cambiados los pacientes de nuestro estudio incluyeron las siguientes combinaciones de medicamentos (Figura 15):

- Dolutegravir más rilpivirina (DTG- RPV) (117 pacientes, 33.24%).

- Darunavir potenciado con ritonavir/cobicistat más dolutegravir (DRV/r- DTG) (55 pacientes, 15.62%).
- Darunavir potenciado con ritonavir/cobicistat más raltegravir (DRV/r- RAL) (41 pacientes, 11.65%).
- Darunavir potenciado por ritonavir/cobicistat más rilpivirina (DRV/r- RPV) (23 pacientes, 6.53%).
- Etravirina más raltegravir (ETV- RAL) (14 pacientes, 3.98%).
- Darunavir potenciado por ritonavir/cobicistat más lamivudina (DRV/r- 3TC) (102 pacientes, 28.92%).

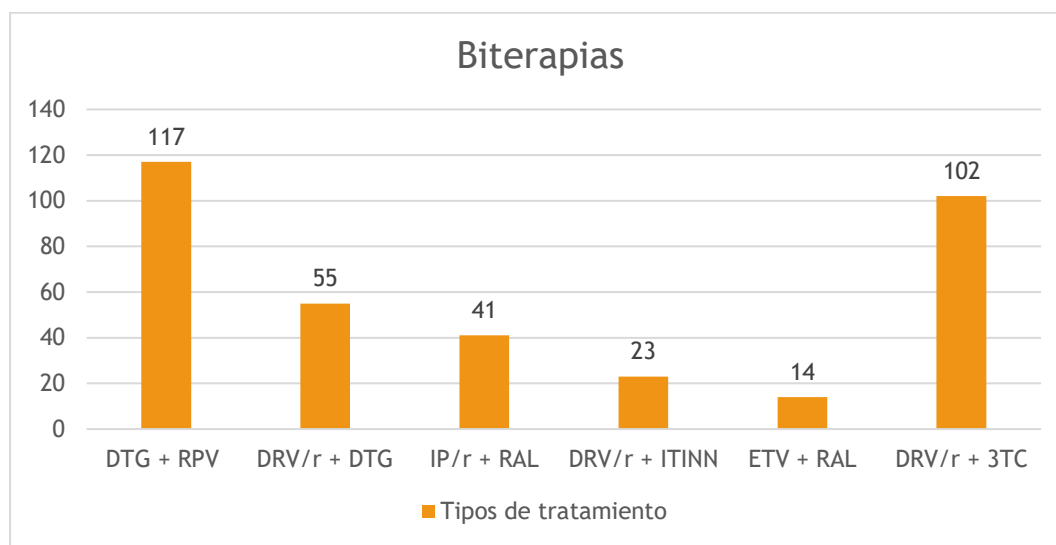


Figura 15. Biterapias elegidas y número de pacientes.

Las características basales de los pacientes, incluidas las características demográficas, clínicas e inmunoviroológicas, fueron similares en los seis grupos, aunque con algunas diferencias (Tabla 10) que destacamos a continuación:

- Los grupos de tratamiento de DRV/r + DTG y DRV/r +3TC incluyeron pacientes significativamente más jóvenes que el resto de grupos (52 años vs 55).
- El porcentaje de mujeres por subgrupos varió desde el 36% entre los pacientes que recibieron IPs + RAL hasta un 21% en el grupo de ETV + RAL, aunque sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.
- El uso de drogas por vía parenteral, que afectaba al 71% de los pacientes que recibieron ETV + RAL, fue significativamente superior al uso de estas drogas en el resto de subgrupos.
- También el porcentaje de pacientes con diagnóstico de sida fue superior de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron DRV/r + DTG e IP/r + RAL.
- El porcentaje de pacientes con coinfección por VHC y el de aquellos que además presentaban fibrosis hepática estadios F3- F4 fue similar entre todos los subgrupos de pacientes.
- La carga viral previa y el recuento de células CD4 y CD8 fue similar en todos los grupos de pacientes.

- La mediana de CD4 al inicio de la terapia con dos fármacos fue 557 células/mm<sup>3</sup> siendo similar en todos los grupos de tratamiento (dolutegravir más rilpivirina (610 células/mm<sup>3</sup>), dolutegravir más darunavir potenciado por ritonavir (551 células/mm<sup>3</sup>), darunavir impulsado por ritonavir más rilpivirina (669 células/mm<sup>3</sup>), raltegravir más etravirina (476 células/mm<sup>3</sup>) y lamivudina más darunavir potenciado por ritonavir (563 células/mm<sup>3</sup>)), aunque ligeramente inferior (estadísticamente significativo) en el subgrupo de raltegravir más darunavir potenciado por ritonavir (425 células/mm<sup>3</sup>).

- El cociente CD4/CD8 fue superior en los subgrupos DTG -RPV (0.77) y 3TC-DRV (0.76), e inferior en aquellos pacientes que cambiaron a DRV-DTG (0.61).

- Los pacientes incluidos en el estudio habían sido tratados previamente con diferentes combinaciones de fármacos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de terapia dual en el tipo de tratamiento ni en el número de comprimidos que habían recibido previamente.

|  | <b>DTG +<br/>RPV (n<br/>117)</b> | <b>DRV/r +<br/>DTG (n<br/>55)</b> | <b>IP/r +<br/>RAL (n<br/>41)</b> | <b>DRV/r +<br/>ITINN (n<br/>23)</b> | <b>ETV +<br/>RAL (n<br/>14)</b> | <b>DRV/r + 3TC (n<br/>102)</b> |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Media edad en años<br/>(rango)</b>  | 55<br>(31 – 85)                  | 52<br>(33 – 6) <sup>†</sup>       | 53<br>(36 – 73)                  | 53<br>(35 – 73)                     | 55<br>(46-78)                   | 52<br>(31 – 76) <sup>†</sup>   |
| <b>Mujeres, n (%)</b>  | 31 (27)                          | 15 (27)                           | 15 (36)                          | 8 (35)                              | 3 (21)                          | 32 (31)                        |
| <b>Uso de drogas por vía<br/>parenteral, n (%)</b>   | 65 (56)                          | 33 (60)                           | 24 (58)                          | 15 (65)                             | 11 (79) <sup>†</sup>            | 64 (63)                        |
| <b>Hombres que practican<br/>sexo con hombres, n (%)</b>   | 26 (22)                          | 11 (20)                           | 7 (17)                           | 4 (17)                              | 2 (14)                          | 19 (19)                        |
| <b>Dco. de sida previo a<br/>inclusión, n (%)</b>  | 40 (34)                          | 34 (62) <sup>†</sup>              | 23 (56) <sup>†</sup>             | 7 (30)                              | 7 (50)                          | 42 (41)                        |
| <b>Diagnóstico de VHC, n (%)</b>   | 67 (57)                          | 32 (58)                           | 23 (56)                          | 14 (61)                             | 11 (79)                         | 60 (59)                        |
| <b>Estadio de fibrosis<br/>hepática F3- F4, n (%)<br/>sobre el total de VHC en<br/>cada subgrupo)</b>                    | 33 (49)                          | 13 (40)                           | 15 (65.2)                        | 3 (21.4)                            | 6 (54.5)                        | 27 (45)                        |
| <b>Mediana de cifra nadir de<br/>CD4 [cél/mm<sup>3</sup>] (rango<br/>intercuartílico)</b>                                | 213<br>(74 - 303)                | 150<br>(63 - 295)                 | 109<br>(61- 261)                 | 202<br>(136 - 312)                  | 191<br>(103 –251)               | 200 (90 - 312)                 |
| <b>Mediana de linfocitos T<br/>CD4 a la inclusión en el<br/>estudio [cél/mm<sup>3</sup>] (rango<br/>intercuartílico)</b> | 610<br>(443- 833)                | 551<br>(284 - 680)                | 425<br>(204–590) ‡               | 669<br>(388- 883)                   | 476<br>(282- 896)               | 563 (394 – 785)                |
| <b>Mediana de cociente<br/>CD4/CD8 (rango<br/>intercuartílico)</b>   | 0,77<br>(0,51- 1,02)             | 0,61<br>(0,34-0,83)               | 0,53<br>(0,28 -0,71)             | 0,62<br>(0,37–1,01)                 | 0,52<br>(0,35-0,94)             | 0,76 (0,46- 0.96)              |
| <b>Mediana de duración de<br/>la infección por VIH<br/>[(meses] (rango<br/>intercuartílico)</b>                          | 254<br>(175 – 298)               | 279<br>(223 –323)                 | 259<br>(204 –298)                | 251<br>(159- 317)                   | 258<br>(207–346)                | 211 (160 – 279)                |
| <b>Media de tiempo en<br/>tratamiento<br/>antirretroviral [meses]<br/>(rango intercuartílico)</b>                        | 211<br>(152 -241)                | 221<br>(155-262)                  | 201<br>(127–252)                 | 217<br>(125 –252)                   | 215<br>(176–250)                | 177 (217 – 211) ‡              |

† indica valor de  $p < 0.05$ ;

‡ indica valor de  $p < 0.01$ ; teniendo como referencia el grupo DTG + RPV

Tabla 10. Características basales por grupos

#### 4.2. Mantenimiento de la supresión virológica y la tasa de toxicidad a 48, 96 semanas y a largo plazo en pacientes VIH que cambian a diferentes terapias duales.

Se evaluó el mantenimiento de la supresión virológica y la tasa de toxicidad a 48, 96 semanas y a largo plazo.

- Durante un seguimiento medio de 46 meses, 19 pacientes presentan fracaso virológico, y se obtuvo una eficacia global del 95%.

- El tratamiento dual antirretroviral se interrumpió a los 46 meses por diferentes causas (discontinuación) en 102 casos (29%) (rango intercuartílico 41 -68, 1688 personas/año). Estas discontinuaciones incluyen interrupciones por interacciones farmacológicas, simplificación y fracaso terapéutico, que a su vez incluye el fracaso virológico, toxicidad y la no adherencia o pérdida de seguimiento (Tabla 11).

|   |                 |
|---|-----------------|
| <b>Fracaso virológico, n (%)</b>  | 19 (5)          |
| <b>Tiempo (meses) hasta f. virológico, mediana (rango intercuartílico)</b>                      | 16 (4 – 28)     |
| <b>F. virológico a 48 s, n (%)</b>  | 8 (2,3)         |
| <b>F. virológico a 96 s, n (%)</b>  | 14 (4)          |
| <b>Discontinuaciones, n (%)</b>   | 102 (29)        |
| <b>Tiempo hasta discontinuación de cualquier causa (meses), mediana (rango intercuartílico)</b> | 27 (1.6 – 41.4) |
| <b>Discontinuaciones a las 48 semanas, n (% sobre el total de discontinuaciones)</b>            | 27 (26.5)       |
| <b>Discontinuaciones a las 96 semanas, n (% sobre el total de discontinuaciones)</b>            | 47 (46)         |

Tabla 11. Eficacia global (n 352)

- La durabilidad del tratamiento (pacientes que no presentan fracaso virológico, es decir, que no presentan pérdida de seguimiento ni fracaso virológico estricto) fue del 98% a las 48 semanas, del 96% a las 96 semanas y del 95% en el total del seguimiento (media 184 meses).

Las probabilidades de interrupción del tratamiento de todas las causas a los 1, 3 y 5 años fueron del 3%, 7% y 12%, respectivamente. Después de interrumpir la medicación, el 22% cambió a un régimen de un solo comprimido. (Figuras 16 y 17).

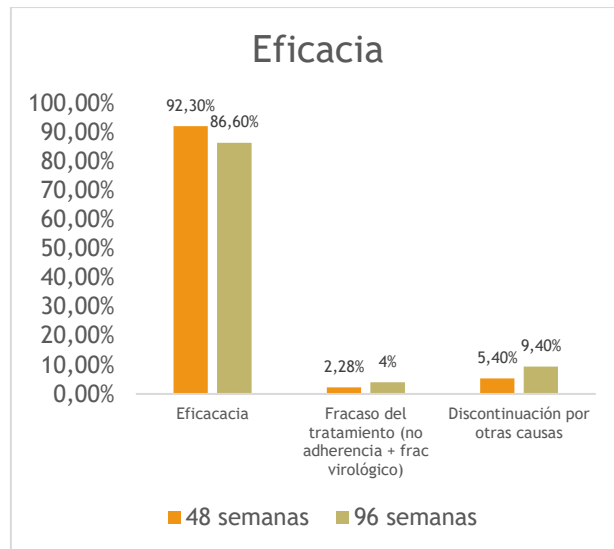


Figura 16. Eficacia, durabilidad y fracaso del tratamiento globales

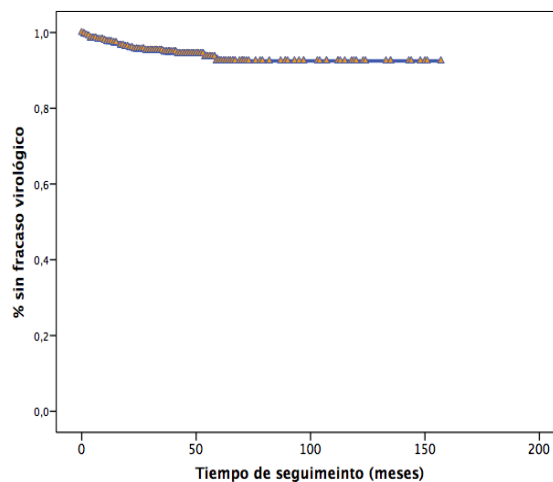


Figura 17. Fracaso virológico debido a no adherencia + fracaso virológico estricto en curva de supervivencia de Kaplan Meier.

- Las principales causas de la interrupción fueron las interacciones fármaco-fármaco (10%), la simplificación (7%), la toxicidad/intolerancia (5% en total; 3% gastrointestinal, 2% neurológica), la no adherencia o pérdida de seguimiento (18 pacientes) y sólo 1 caso (0,3%) debido a un fracaso virológico real. El 26% de los pacientes que discontinuaron lo hicieron a las 48 semanas y el 46% a las 96 semanas. La mediana de tiempo para el fallo del tratamiento fue de 64 semanas (16 meses) (rango intercuartílico 4 – 28).

En el análisis por subgrupos de tratamiento, los porcentajes de discontinuaciones por cualquier causa fueron (Tabla 12 y Figura 18)

\* 12% de los pacientes que recibieron DTG + RPV (15 pacientes discontinuaron: 4 con fracaso terapéutico (3 por abandono del tratamiento y 1 por fracaso virológico), 4 por toxicidad/intolerancia, 1 por simplificación, 2 por interacciones con otros fármacos y 4 por otras causas).

\* 21% de los pacientes que recibieron ETV + RAL (3 pacientes discontinuaron: 1 por toxicidad, otro por interacciones y el tercero por otras causas).

\* 21% de los pacientes que recibieron DRV/r + DTG (12 pacientes discontinuaron: 4 por fracaso terapéutico (abandono del tratamiento), 3 por toxicidad, 2 por interacciones, 2 por simplificación y 1 por otras causas).

\* 34% de los pacientes que recibieron IP/r + RAL (14 pacientes: 3 por fracaso terapéutico (abandono del tratamiento), 4 por interacciones, 5 por simplificación y 2 por otras causas)

\* 43% de los pacientes que recibieron DRV/r + 3TC (44 pacientes discontinuaron, de los cuales 7 por fracaso terapéutico (abandono del tratamiento), 5 por toxicidad, 20 por interacciones con otros fármacos y 12 por simplificación).

\* 61% de los pacientes que recibieron DRV/r + ITINN (14 pacientes discontinuaron, de los cuales 1 por fracaso terapéutico, (abandono del tratamiento), 2 por toxicidad, 6 por interacciones y 5 por simplificación del tratamiento).

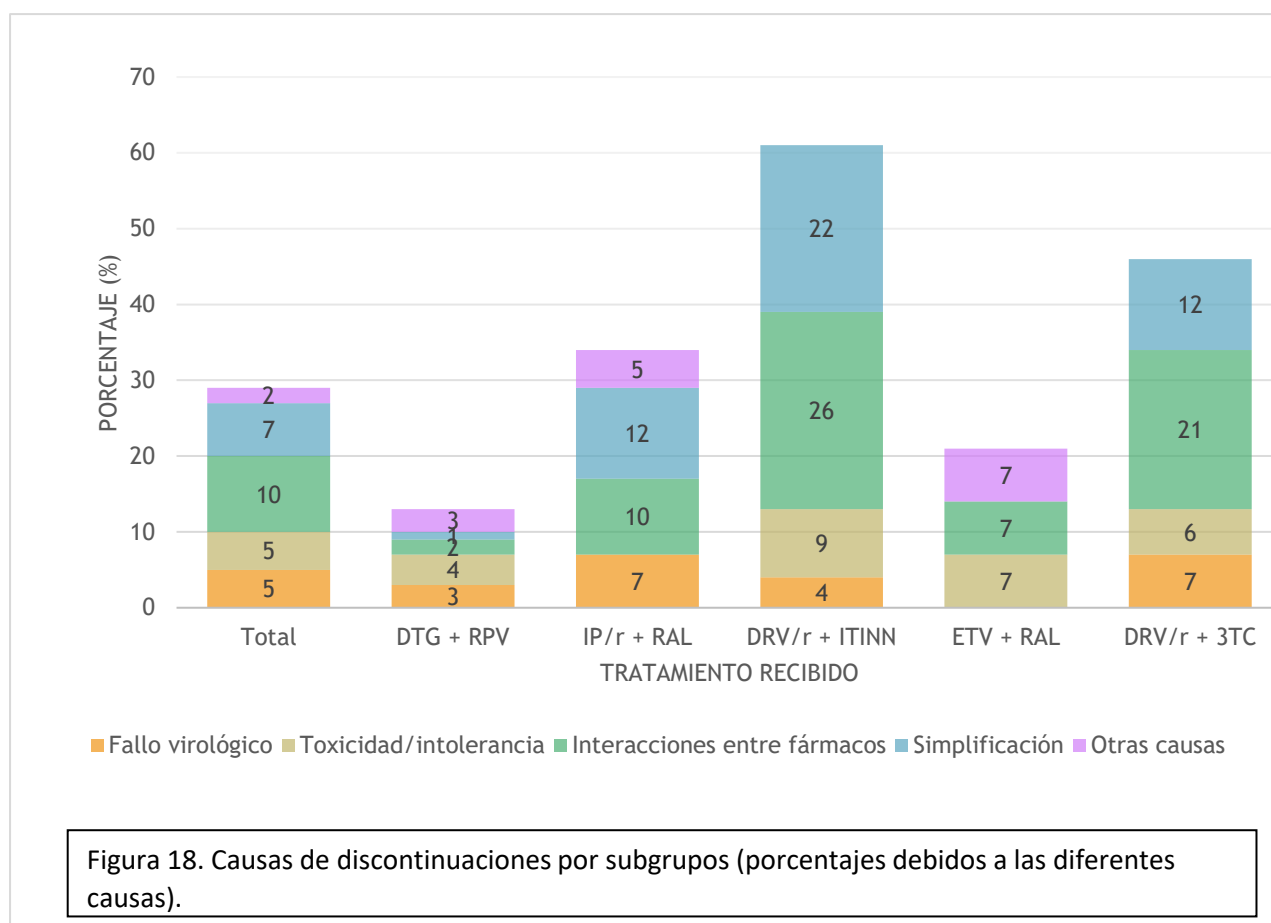
|  | DTG + RPV<br>(n 117) | DRV/r +<br>DTG (n 55) | IP/r + RAL (n<br>41) | DRV/r +<br>ITINN (n<br>23) | ETV + RAL<br>(n 14) | DRV/r + 3TC<br>(n 102) |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Fracaso virológico, n (%)</b>   | 4 (3)                | 4 (7)                 | 3 (7)                | 1 (4)                      | 0                   | 7 (7)                  |
| <b>Tiempo (meses) hasta f. virológico, mediana (rango intercuartílico)</b>   | 12.5 (3.2 – 32.5)    | 26 (4 – 51)           | 16 (11 – 18)         |                            | 0                   | 14 (4 – 28)            |
| <b>F. virológico a 48 s</b>  | 2                    | 2                     | 1                    | 0                          | 0                   | 3                      |
| <b>F. virológico a 96 s</b>  | 3                    | 2                     | 3                    | 1                          | 0                   | 5                      |
| <b>Discontinuaciones, n (%)</b>  | 15 (12.8)            | 12 (21.8)             | 14 (34)              | 14 (61)                    | 3 (21)              | 44 (43)                |
| <b>Tiempo hasta discontinuación (meses), mediana (rango intercuartílico)</b> | 21 (4.5 – 32.8)      | 40.3 (4.1 – 45.8)     | 22 (14.2 – 43.7)     | 35.3 (13.2 – 41.7)         | 1.5 (0.5 – 12.6)    | 28.3 (16.9 – 60.9)     |
| <b>Discontinuaciones a las 48 semanas, n (%)</b>                             | 7                    | 5                     | 3                    | 3                          | 2                   | 7                      |
| <b>Discontinuaciones a las 96 semanas, n (%)</b>                             | 8                    | 5                     | 8                    | 5                          | 1                   | 18                     |

Tabla 12. Eficacia por grupos

Destaca el porcentaje significativamente superior de pacientes que discontinúan en los subgrupos que incluyen ritonavir en su tratamiento, siendo el número de discontinuaciones en el subgrupo de DTG + RPV solo del 12,8% frente a tasas de discontinuación entre 2 y 5 veces superiores en el resto de terapias duales.



Asimismo, en los grupos de tratamiento que incluyeron ritonavir, la mayor parte de las discontinuaciones se producen por interacciones entre fármacos y simplificación del tratamiento.



En un análisis multivariante de Cox, el género masculino (riesgo relativo 0,5, intervalo de confianza, 95% (0.3-0.9)), un tratamiento compuesto por dolutegravir más rilpivirina (riesgo relativo 0.4, intervalo de confianza 95% (0.2-0.8)), y un menor número de píldoras en régimen actual (riesgo relativo 0.6, intervalo de confianza 95% (0.4-0.8)) se asociaron con menor riesgo de discontinuación en terapia dual.

#### 4.3. Cambios en diferentes comorbilidades tales como deterioro de la función renal, pérdida de masa ósea o dislipemia.

Previamente a la inclusión en nuestro estudio, la mediana de filtrado glomerular de los pacientes, medido por CKD-EPI, se encontraba en 86,3 ml/min. El filtrado glomerular basado en cistatina C basal coincidió con la medición por CKD-EPI (83,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Un 9% del total de individuos analizados presentó criterios de enfermedad renal crónica y el 39% de los pacientes presentaba proteinuria basal superior a 100 mg/g. En general, la tasa de filtración glomerular estimada disminuyó de 86,3 a 83,19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a las 48 semanas y a 82,67 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> a las 96 semanas.

Sin embargo, se produjo una mejoría en los parámetros tubulares renales: el cociente proteínas/creatinina pasó de 156 a 120 mg /g a las 48 semanas,  $p = 0,06$ ; la reabsorción tubular de fosfato, del 29% al 21%;  $p = 0,18$ ; y la glucosuria normoglucémica (alrededor de 100 mg /dl) alcanzó previamente al estudio al 16% de la muestra y a las 48 semanas al 5% ( $p < 0.01$ ), que fue más evidente en el primer año después del cambio. Cabe destacar que la mejoría renal fue mayor en los 17 pacientes con enfermedad renal crónica previa (+7,7 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> a 48 semanas;  $p = 0,02$ ; +1.15 mL / min / 1.73 m<sup>2</sup> para los pacientes restantes). Entre los pacientes analizados, 186 (53%), procedían de tratamientos que incluían tenofovir disoproxil fumarato (Tabla 13).

|   | Total (n 352)         |
|---|-----------------------|
| Media edad en años (rango)  | 53 (31- 85)           |
| Tratamiento previo con TDF, n (%)   | 186 (53)              |
| Criterios de enfermedad renal crónica, n (%)  | 31 (9)                |
| Filtrado glomerular basal a la inclusión por CKD-EPI, mediana (rango intercuartílico) | 86.3 (5.5, 117.8)     |
| Cambios en Filtrado glomerular (%) a 48s  | -3.6 (-13.3, +6.1)    |
| Cambios en Filtrado glomerular (%) a 96 s   | -4.2 (-14.7, +8.2)    |
| FG basal basado en cistatina C (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )                          | 83.5 (20, 126)        |
| Proteinuria basal >100 mg/g   | 39%                   |
| Cambios proteinuria 48 s (mg/24 h)  | -10.19 (-41.8, +21.1) |
| Dif RTP 48 s (%)  | + 2.3% (-4.1, +7.4)   |

Tabla 13. Cambios en la función renal. Análisis global

En cuanto a los parámetros óseos, volver a recordar que más de la mitad de los pacientes estudiados procedía de un tratamiento que incluía TDF (el 53%). Entre los 352 pacientes de nuestra muestra, se realizó densitometría basal a 245 y está se repitió a los 6 meses de iniciar el tratamiento con dos fármacos en 137 de ellos. El 41% de los pacientes analizados con densitometría presentaba criterios de osteopenia lumbar y el 27% de osteoporosis lumbar previamente al cambio a terapia dual. El 58% presentó criterios de osteopenia en cadera y el 9% de osteoporosis en cadera. Las densitometrías realizadas al inicio ( $\pm 6$  meses) y después de 48 semanas ( $\pm 6$  meses) mostraron una mejora en la columna lumbar (media +0.4%; intervalo -2.1, +3.7) y empeoramiento en cuello femoral (media -1,25%, intervalo -4.2, +1.1 %). Aunque no fue estadísticamente significativo, la mejoría en la masa ósea fue ligeramente mayor en pacientes con densidad mineral ósea previamente reducida (+2,2% para pacientes con osteopenia previa frente a +1,5% en pacientes con densidad mineral ósea no patológica en la columna lumbar,  $p 0,2$ ).

Se produjo un aumento en la grasa corporal de los pacientes del estudio, tanto en kilogramos de grasa (aumento de 1,2 kg media) como en porcentaje de grasa corporal (+4,7%) (Tabla 14).

|   | Total (n 352)       |
|---|---------------------|
| Osteopenia lumbar, n (%) y en cadera, n (%)                 | 144 (41) y 204 (58) |
| Osteoporosis lumbar, n (%) y en cadera, n (%)               | 95 (27) y 31 (9)    |
| Cambios en densidad mineral ósea en columna lumbar % a 48 s | +0.4 (-2.1, +3.7)   |

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>Cambios en densidad mineral ósea en cadera % a 48 s</b> | -1.25 (-4.2, +1.1) |
| <b>Cambios en Grasa (kg)</b>                               | +1.2 (0, 2.9)      |
| <b>Cambios en Grasa (%)</b>                                | +4.7 (0, 11.7)     |
| <b>Tratamiento previo con TDF, n (%)</b>                   | 186 (53)           |

Tabla 14. Cambios en los parámetros óseos. Análisis global

En el análisis basal, la mediana de colesterol total fue 189 mg/dl, y estuvo por encima de 200 en el 41% de los pacientes y por encima de 260 en el 5%. El colesterol LDL basal tuvo una mediana de 112 mg/dl, y fue mayor de 130 en el 29% de los pacientes. El colesterol HDL basal presentó una mediana de 47 mg/dl, y fue menor de 35 en el 25% de los pacientes estudiados. A nivel global, se produjo un aumento significativo del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos durante los primeros 6 meses en terapia dual, con recuperación parcial a las 96 semanas. Después de 48 semanas, los niveles de triglicéridos aumentaron de 156 a 185 mg / dL, el colesterol total aumentó en +14,4 mg / dL;  $p = 0,01$ ; y el cociente colesterol total /colesterol HDL, pasó de 4,09 a 4,66;  $p = 0,02$ . El uso de las estatinas aumentó ligeramente durante las primeras 48 semanas, desde 4% al inicio del estudio al 9%. A las 96 semanas se observó una corrección parcial de este empeoramiento lipídico, con una disminución del cociente colesterol total/colesterol HDL de -0,07 (Tabla 15).

|  | <b>Total (n 352)</b> |
|--|----------------------|
| <b>Colesterol total basal, mediana (mg/dl)</b>           | 189 (RIC 79 – 380)   |
| <b>Colesterol LDL basal, mediana (mg/dl)</b>             | 112 (RIC 27 – 229)   |
| <b>Colesterol HDL basal, mediana (mg/dl)</b>             | 47 (RIC 21 – 133)    |
| <b>Cociente CT/HDL basal, mediana</b>                    | 4,28 (1,37 – 8,61)   |
| <b>Cambios colesterol total a 48s</b>                    | +7 (-16.7, +32)      |
| <b>Cambios colesterol total (%) a 48 s</b>               | +4 (-8.5, +17.5)     |
| <b>Cambios cociente CT/HDL (mediana, RIC) 48 semanas</b> | +0.12 (-0.66, +0.56) |
| <b>Cambios cociente CT/HDL 96 semanas</b>                | -0.07 (-0.69, +0.6)  |
| <b>Tratamiento previo con TDF, n (%)</b>                 | 186 (53)             |

Tabla 15. Cambios en los parámetros lipídicos. Análisis global

La prevalencia de las principales comorbilidades en la población general se muestra en la figura 19:

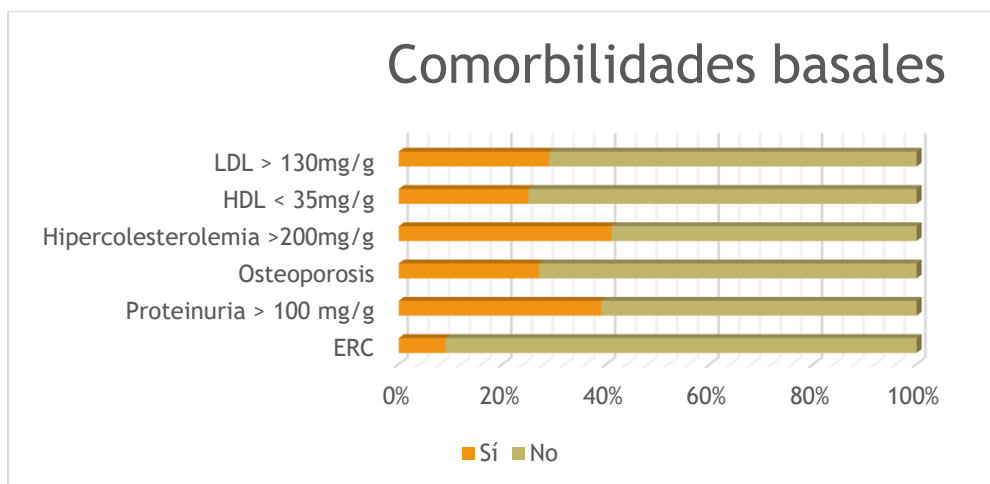


Figura 19. Comorbilidades basales

En el análisis por subgrupos destaca que el filtrado glomerular basal fue similar en todos los grupos de tratamiento, aunque la proporción de pacientes con criterios de enfermedad renal crónica fue superior en los subgrupos de IP/r +RAL y DRV/r + 3TC (el 15%). El subgrupo en el que se produce la mayor mejoría del filtrado glomerular, calculado por CKD-EPI es el de DRV/r + 3TC, con un aumento del filtrado glomerular a las 48 semanas de +3,25 y a las 96 semanas de +3,8. Este subgrupo también es el que procedía, en una mayor proporción, de tratamiento con TDF. Los subgrupos en los que observamos un empeoramiento del filtrado glomerular son aquellos que contienen dolutegravir, rilpivirina o cobicistat entre los fármacos utilizados. El subgrupo DTG+ RPV presenta un deterioro del filtrado glomerular a las 96 semanas, medido por CKD-EPI de 7,7 mg/ml/1,72m<sup>2</sup>; y el grupo de DRV/r + DTG presenta un empeoramiento del filtrado glomerular de 10,5 mg/ml/1,72m<sup>2</sup>. Sin embargo, los subgrupos que tienen entre sus componentes ITINN, son los que experimentan mayor mejoría del filtrado glomerular o al menos, se mantienen estables. En todos los subgrupos excepto en el de DTG + RPV se observa una disminución de la proteinuria a las 48 semanas, así como un aumento de la reabsorción tubular de fosfato en todas las diferentes terapias.

En cuanto a los parámetros óseos, no encontramos diferencias en la evolución de la osteoporosis/osteopenia de los diferentes subgrupos. En la evolución de los parámetros lipídicos llama la atención que el único subgrupo en el que no se produce aumento de las cifras de colesterol total es el de ETV + RAL, aunque en todos los subgrupos el cociente colesterol total/HDL se mantiene estable o disminuye ligeramente (Tabla 16).

|   | DTG + RPV<br>(n 117) | DRV/r + DTG<br>(n 55)     | IP/r + RAL<br>(n 41) | DRV/r + ITINN<br>(n 23) | ETV + RAL<br>(n 14) | DRV/r + 3TC<br>(n 102)    |
|---|----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|
| <b>Media edad en años (rango)</b>                               | 55 (31 – 85)         | 52 (33 – 66) <sup>†</sup> | 53 (36 – 73)         | 53 (35 – 73)            | 55 (46 - 78)        | 52 (31 – 76) <sup>†</sup> |
| <b>Tratamiento previo con TDF, n (% sobre el total en cada)</b> | 61 (52)              | 24 (44)                   | 19 (46)              | 10 (44)                 | 7 (50)              | 65 (64)                   |

|   |                         |                       |                        |                       |                         |                         |
|---|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>subgrupo)</b>  |                         |                       |                        |                       |                         |                         |
| <b>Criterios ERC, n (% sobre el total en cada subgrupo)</b> | 8 (7)                   | 1 (2)                 | 6 (15)                 | 2 (9)                 | 1 (7)                   | 15 (15)                 |
| <b>FG basal a la inclusión CKD-EPI, mediana (RIC)</b>       | 85.5<br>(5.5 – 129)     | 90.1<br>(9.6 – 123.4) | 83.4<br>(37 – 114.8)   | 89.6<br>(55.7 – 125)  | 88.4<br>(53 – 112.6)    | 84.7<br>(32.2 – 134)    |
| <b>Cambios FG (48s)</b>                                     | -6.85<br>(-17.3, 2.3)   | -8.4<br>(-19, -0.7)   | -0.82<br>(-9.4, +8.6)  | +0.67<br>(-11.4, +14) | -1.2<br>(-9.9, +8.4)    | +3.25<br>(-7.9, +11.5)  |
| <b>Cambios FG (%) (96s)</b>                                 | -7.7<br>(-17, +3)       | -10.5<br>(-22, -1)    | -0.84<br>(-9.6, +12.9) | +0.86<br>(-11, +22)   | -1.2<br>(-9, +9.5)      | +3.8<br>(-8.3, +17.4)   |
| <b>Cambios proteinuria (48s)</b>                            | +3,17<br>(-30, +33)     | -22<br>(-52, +25)     | -40.8<br>(-324, -5.2)  | -58<br>(-122, +1.1)   | -55,5<br>(-74, +10)     | -13.8<br>(-65, +32.9)   |
| <b>Dif RTP (48s)</b>  | +2.6<br>(-5.1, +7)      | +3.85<br>(-15, +24)   | +1.3<br>(-15, +5)      | +3.6<br>(-1.2, +9.7)  | +3.3<br>(-1, +6.1)      | +2.7<br>(-4.6, +10.23)  |
| <b>Cambios DMO columna lumbar %</b>                         | +1.35%<br>(-2.25, +4.6) | -0.2<br>(-2.9, +1.2)  | +4.8<br>(-8.1, +7.3)   | -0.9<br>(-3.4, +2.5)  | +0.5<br>(-3.3, +0.9)    | +0.6<br>(-3.1, +3.2)    |
| <b>Cambios DMO cadera %</b>                                 | -1.15<br>(-4.4, +1.1)   | -2.3<br>(-6.1, +0.7)  | +1.1<br>(-4.3, +7.5)   | -3.2<br>(-7.3, +2,3)  | -1.95<br>(-4.4, +4)     | -0.55<br>(-2.6, +1.1)   |
| <b>Cambios Grasa (kg)</b>                                   | +1.1<br>(-1.2, +3.5)    | +2<br>(-0.2, +2.3)    | +0.7<br>(-2.1, +1.4)   | -                     | +2.7<br>(-0.2, +4.4)    | +2.2<br>(-1.4, +4.7)    |
| <b>Cambios Grasa (%)</b>                                    | +2.7<br>(-4.7, +12.2)   | +6.3<br>(+0.88, +9.1) | +2.6<br>(-8.5, +6.5)   | -                     | +10.2<br>(+2.8, +17.3)  | +9.1<br>(-5, +14.4)     |
| <b>Cambios CT (48s)</b>                                     | +1.5<br>(-28, +28)      | +3.5<br>(-16, +29)    | +7<br>(-8.5, +33.5)    | +24<br>(+3.5- +46.2)  | -18.7<br>(-44, +25)     | +8.8<br>(-14, +35.2)    |
| <b>Cambios CT (%) (48s)</b>                                 | +0.81%<br>(-13.5, +16)  | +3.4<br>(-9, +16)     | +4<br>(-5.2, 19)       | +13.7<br>(1.5-25.7)   | -5.4<br>(-19, 12.3)     | +5.3<br>(-7.5, +20)     |
| <b>Cambios CT/HDL (48 y 96s)</b>                            | -0.02<br>(-0.53, +0.4)  | -0,2<br>(-1.1, +0.96) | +0.31<br>(-1, +1.1)    | -0.03<br>(-0.4, +0.9) | -0,42<br>(-0.94, +0-09) | -0.12<br>(-0.57, +0.52) |

Tabla 16. Cambios en comorbilidades por grupos

Enfermedad renal crónica: ERC; Filtrado glomerular: FG; Densidad mineral ósea: DMO; Colesterol total: CT

#### 4.4. Evolución de los marcadores inflamatorios y de activación inmune en pacientes en terapia dual.

Se analizó la evolución del 0 fue de 0,71. A las 48 semanas, la relación CD4/CD8 aumentó a 0,76 (rango intercuartílico 0,5–1,02), un 3% mayor que el valor basal. El número de pacientes que alcanzaron el valor umbral de 0,8 aumentó del 41% al 45%. A las 96 semanas se analizaron datos de 120 pacientes, obteniendo una mediana del cociente CD4/CD8 de 1.28 (rango intercuartílico 0.91-

1.99). A las 192 semanas (4 años) se analizaron datos correspondientes a 52 pacientes, con una mediana del cociente de 1,22 (RIC 0,99 – 1,73). Dado el número de discontinuaciones que tuvimos, solo se pudo realizar análisis por subgrupos de tratamiento a las 48 semanas. Posteriormente únicamente se hizo análisis global de los datos.

Hubo una mejoría en el cociente CD4/CD8 en todos los regímenes duales, que fue estadísticamente significativa para 3TC-DRV (diferencia mediana, 0,05; IQR, -0,06, 0,14; p1/40.01; 8%). Entre los pacientes en tratamiento con la combinación de DRV/r + DTG, el cociente aumentó un 3% (0,017; IQR, -0,06, 0,07; p1/40.6), mientras que tanto la combinación de DTG+ RPV (diferencia mediana, 0,008; IQR -0,09, 0,06; aumento del 1%), como la de DRV/r + RPV (diferencia media, 0,0007; <1% de aumento) mostraron a las 48 semanas valores similares a la línea de base (Figura 20).

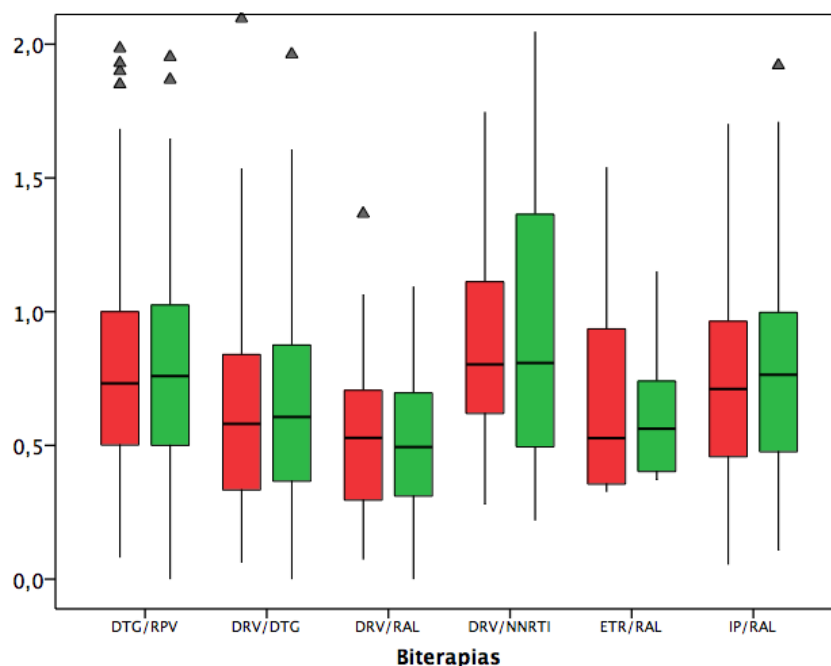


Figura 20. Cambios en el cociente CD4/CD8 a los 12 meses de tratamiento dual con las diferentes terapias.

Por otro lado, en el momento de la inclusión, a las 24 y a las 48 semanas de desarrollo del estudio, se realizaron cortes trasversales en los que en un subgrupo de pacientes se recogieron los valores de distintos marcadores de inflamación, activación y coagulación: interferón gamma ( $\gamma$ IFN), factor de necrosis tumoral alfa ( $\alpha$ TNF), interleuquina 4 (IL-4), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), interferón (IFN) c inducido por la proteína 10 (IP10), CD14 soluble (sCD14), Interleuquina 6 (IL6), CD163 soluble (sCD163) y dímero D (DD). De esta forma, en estos parámetros no existió un seguimiento temporal con comparación del mismo paciente en diferentes momentos.

Los niveles de IL-6 disminuyeron con el uso de terapia dual de forma estadísticamente significativa a las 24 y 48 semanas ( $p=0.012$  y  $p=0.039$ , respectivamente). Los marcadores de activación de monocitos y macrófagos CD14s y CD163s también mostraron niveles inferiores a los basales a las 48 semanas en tratamiento dual, aunque solo los valores de CD14s alcanzaron significación estadística

( $p < 0.001$ ). El análisis a la semana 24 y a la semana 48 de tratamiento dual mostró niveles similares de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), interferón (IFN)  $\gamma$  inducido por la proteína 10 (IP10) y dímero D.

Los niveles de interferón gamma ( $\gamma$ IFN), factor de necrosis tumoral alfa ( $\alpha$ TNF) e IL-4 fueron similares en la semana 48 a los basales. Los niveles de IFN $\gamma$  y el cociente IFN/IL-4 fueron significativamente inferiores a los basales en la semana 24 ( $p = 0.043$  y  $p = 0.023$ , respectivamente). Ambos marcadores aumentaron en la semana 48, siendo significativamente superiores a los de la semana 24 ( $p = 0,003$  y  $p = 0,004$ , respectivamente), aunque similares a los valores encontrados en los pacientes de forma basal (Figura 21).

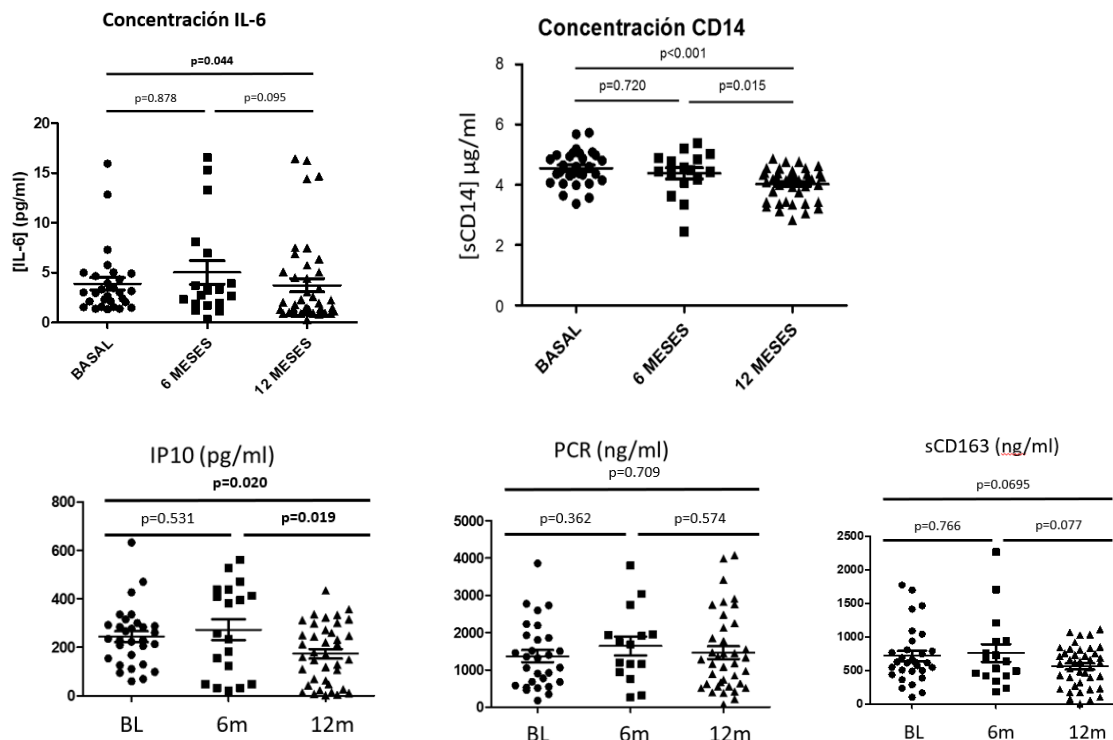


Figura 21. Niveles de algunos biomarcadores en situación basal, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento dual

#### 4.5. Identificar si existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de una mala evolución de la terapia dual.

Hemos analizado por separado algunos subgrupos de pacientes con mayor riesgo de mala evolución: mujeres, mayores de 50 años, pacientes que a la inclusión en el estudio tenían menos de 200 CD4, aquellos con cociente CD4/CD8 < 0,3 y el grupo de pacientes coinfectados por el VHC. Las discontinuaciones del tratamiento por todas las causas en el análisis general se produjeron en el 29% de los pacientes. Observamos mayor frecuencia de discontinuaciones debido a interacciones/simplificación en los grupos formados por mujeres (39%, de los cuales 25% debido a interacciones/simplificación;  $p = 0,009$ ) (Figura 22) y en los individuos de 50 años o más (38%, de los cuales 21% debido a interacciones/simplificación;  $p = 0,016$ ) (Figura 23).

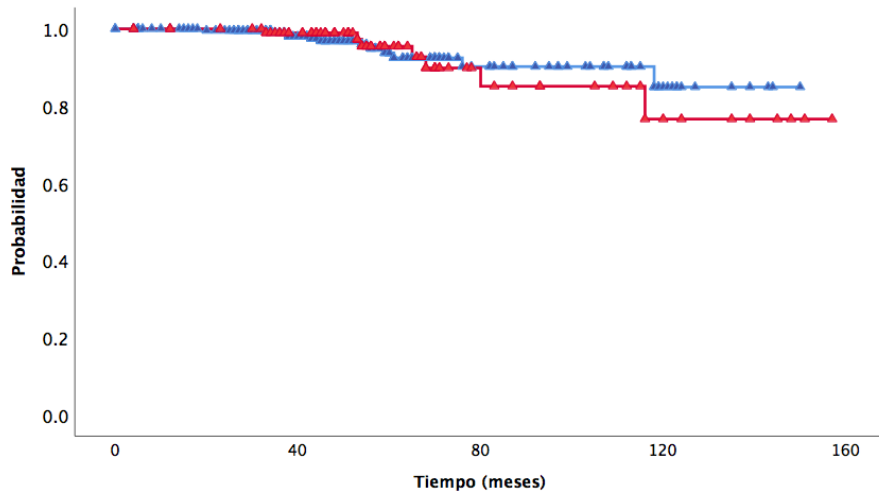


Figura 22: Modelo de Kaplan Meier estimando las posibilidades de interrupción del tratamiento en función del sexo: 99.1 (hombres, en azul) vs 95.5% (mujeres, en rojo)

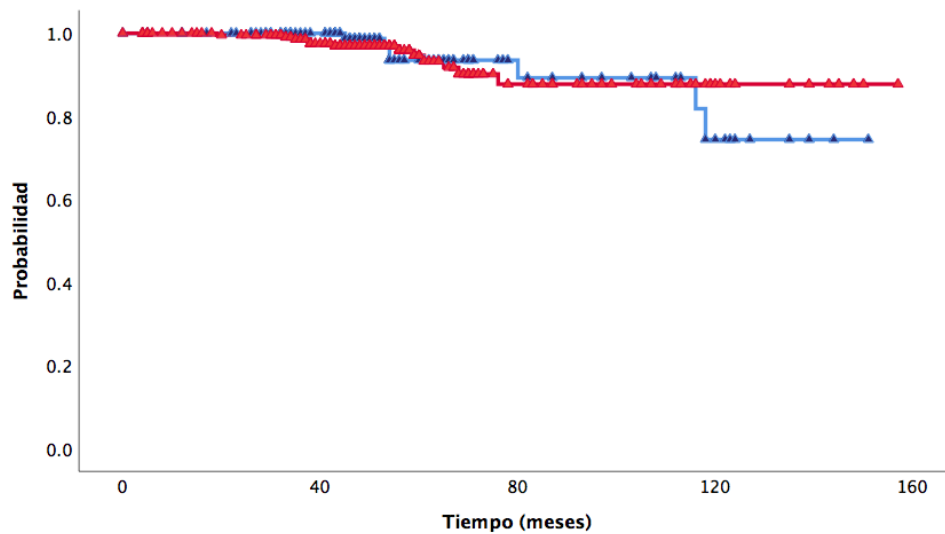


Figura 23: Modelo de Kaplan Meier estimando las posibilidades de interrupción del tratamiento en función de la edad superior a 50 años (97 vs 90.2% a los 5 años)

Entre los pacientes con <200 CD4 a la inclusión, observamos a lo largo de todo el seguimiento (media 46 meses/184 semanas) 27 fracasos terapéuticos (18,1%), frente a 5,4% en la población general. Estos fracasos terapéuticos corresponden, como ya hemos explicado, a toxicidad, falta de adherencia al tratamiento o fallo virológico estricto (Figura 24).



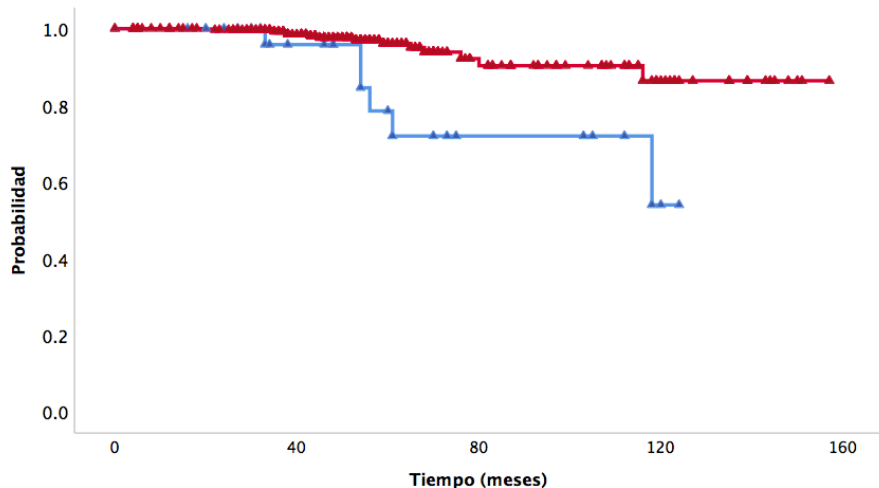


Figura 24: Modelo de Kaplan Meier estimando las posibilidades de fallo del tratamiento con CD4 menores de 200/mm<sup>3</sup> a la inclusión; log rank test p=0.002 96% vs 79% a los 5 años

Por otro lado, en el grupo de pacientes con cociente CD4/CD8 a la inclusión menor de 0,3, observamos a las 48 semanas que se redujo el número de pacientes incluidos en este grupo: 11%, 40 pacientes en el momento de la inclusión en el estudio y a las 48 semanas 21 pacientes, 6%. El fallo terapéutico (toxicidad, fracaso virológico o no adherencia/pérdida de seguimiento) en el análisis general se produjo en el 5% de los casos. En este subanálisis vimos que el fallo terapéutico fue más frecuente en individuos con una relación CD4+/CD8+ <0,3 [20% (8/40), p< 0,001] (Figura 25).

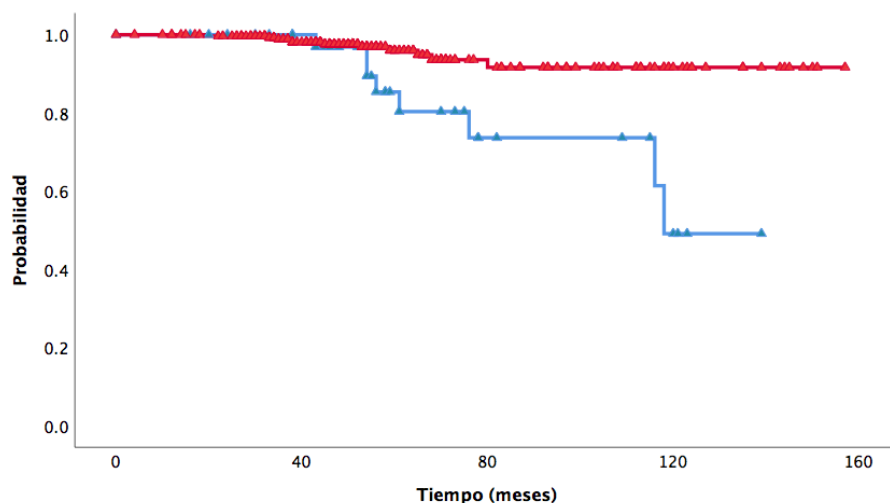


Figura 25: Modelo de Kaplan Meier estimando las posibilidades de fallo del tratamiento con cociente CD4/CD8 menor de 0.3. 40 pacientes con 8 eventos (p<0.01) 99.7 vs 80% a 24 meses

Entre los pacientes del estudio observamos un 59% (207) de pacientes con coinfección por VHC. Entre ellos se produjeron 14 fracasos terapéuticos (6,8%), frente al 5% (19 sujetos) observados en el análisis general. Sin embargo, entre los 97 pacientes con fibrosis F3- F4, la durabilidad del tratamiento a las 96 semanas fue superior a la de la población general de estudio (Figura 26). Se produjeron 4 fracasos terapéuticos en los 97 pacientes con fibrosis avanzada (4%) frente a los 15 fracasos terapéuticos (5,9%) observados en los 253 pacientes sin coinfección VHC o con coinfección, pero sin fibrosis avanzada. Los pacientes con coinfección por el VHC fueron el único subgrupo de pacientes que experimentó un aumento del cociente CD4/CD8 que fue estadísticamente significativo a las 48 semanas (diferencia media, +0,02; IQR, -0,04, +0,09; p 0.012).

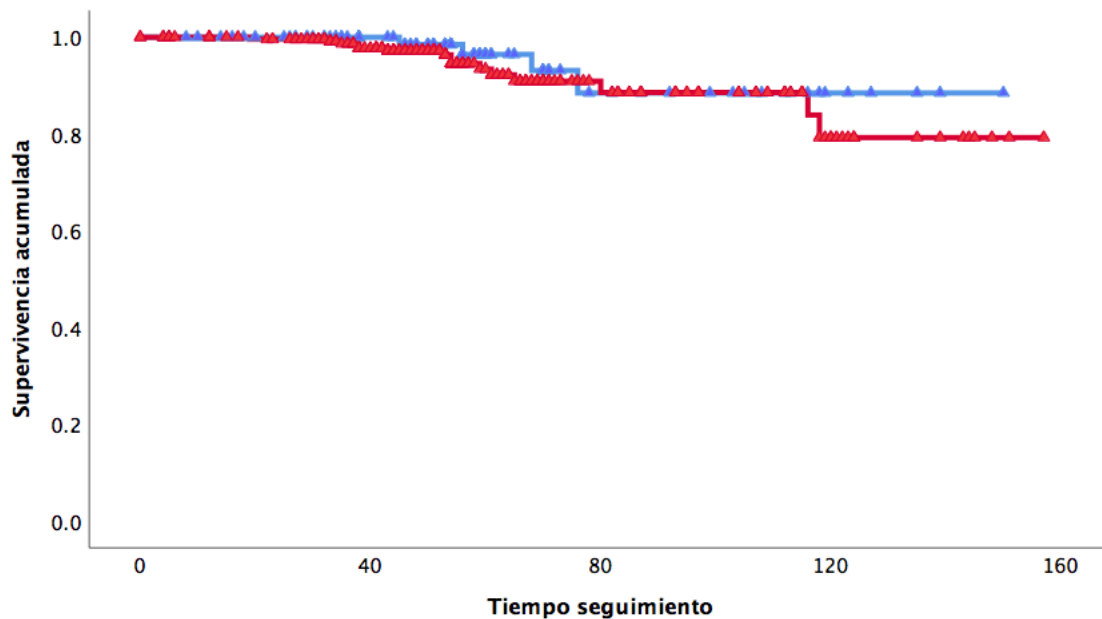


Figura 26: Tiempo hasta fracaso terapéutico en individuos con coinfección por VHC y fibrosis F3-F4 (en azul) frente a no VHC o VHC sin fibrosis avanzada (en rojo)

## 5. Discusión

En este trabajo hemos intentado evaluar si la terapia dual en pacientes VIH, en la vida real, mantiene la supresión virológica, disminuye la toxicidad farmacológica y puede mejorar diferentes comorbilidades, sin empeoramiento de los parámetros de inflamación y activación inmune.

Nuestro trabajo demuestra que el tratamiento con dos fármacos adecuadamente seleccionados es capaz de alcanzar una buena potencia antirretroviral con elevada barrera genética y buena tolerabilidad tal y como otros estudios randomizados han demostrado previamente (133,169,189,190).

En una cohorte de 352 pacientes hemos evaluado variables que nos permiten responder a la mayoría de las preguntas que pueden surgir alrededor del uso de las terapias duales en simplificación de tratamiento, y que hemos intentado recoger en los objetivos.

### **5.1. Mantenimiento de la supresión virológica y la tasa de toxicidad a 48, 96 semanas y a largo plazo en pacientes VIH que cambian a diferentes terapias duales.**

En nuestro estudio demostramos la alta eficacia en supresión virológica del tratamiento dual en el contexto de la terapia de mantenimiento entre pacientes con supresión virológica previa durante al menos 12 meses, con muy pocos casos de fallo virológico (2% en 2 años). Nuestros datos confirman los hallados en otros estudios randomizados (191,192), pero en nuestro caso, en una cohorte de pacientes difíciles de tratar y escasamente preseleccionados. Nuestros pacientes estaban altamente pretratados, con CD4 en el momento de la inclusión inferior a 200 células/ml en un 9% del total (33 de los pacientes estudiados) y diagnóstico de sida en muchas ocasiones. Además, en nuestro estudio ofrecemos datos sobre la importancia de las interacciones farmacológicas debido al uso de potenciadores de los IP. En los ensayos clínicos habituales estas interacciones no se observan ya que los pacientes con coinfección por VHC o polimedificados por otras causas, son excluidos.

La eficacia observada en nuestro estudio, con el 92,3% de los pacientes suprimidos virológicamente, concuerda con los datos encontrados en otros estudios de cohortes. El estudio SWORD (192) muestra un 95% de eficacia en la supresión virológica en la semana 48, de forma independiente al tratamiento antirretroviral recibido anteriormente. Sin embargo, el estudio SWORD es un estudio que incluye pacientes altamente seleccionados: en su 1º o 2º tratamiento antirretroviral y sin coinfección por VHC. Otros estudios recientes, que se asemejan más al nuestro en cuanto a complejidad de los pacientes, como Dat´AIDS (193), con más del 50% de los pacientes incluidos que presentaban fracasos virológicos en tratamientos previos, muestra una eficacia del 90,5% al cambiar a terapia dual con DTG+RPV. El estudio TivEdo (194), también con 57% de cepas resistentes al inicio, 81% fracaso virológico previo y 14% con carga viral detectable a la inclusión, mostró una eficacia del 89,1% a las 96 semanas tras el cambio a doble terapia con DTG+ RPV. Otra cohorte italiana en vida real, en la que pacientes altamente pretratados cambiaron a terapia dual con DTG + 3TC mostró una eficacia del 97% en cuanto a supresión virológica (195). En cuanto a tratamientos con IPs, un estudio realizado en pacientes altamente pretratados, con fallos previos a otros tratamientos y algunos con fallo virológico al inicio de la terapia dual con DTG + DRV/r muestra una eficacia en alcanzar carga viral por debajo de 50 copias a las 96 semanas con este régimen del 98% (196); el estudio DUAL, en el que pacientes en tratamiento tripe simplifican a tratamiento dual con DRV/r + 3TC, mostró 4 fracasos virológicos en el grupo de doble terapia (126 pacientes, 4%) (197). Por último, diferentes

estudios con tratamientos duales con raltegravir muestran también alta eficacia en simplificación, como el estudio de L. Calza (155), con una eficacia del 97,6% en el análisis por protocolo.

En nuestro estudio encontramos 102 discontinuaciones del tratamiento a lo largo de todo el seguimiento, entre los que se incluyen las interrupciones por interacciones fármaco-fármaco (35 pacientes, 10% del total), interrupciones por simplificación (24 pacientes, 7%) y por toxicidad (18 pacientes, 5%). Sólo el 5% (19 pacientes) interrumpieron por fracaso virológico. Entre estos pacientes con fallo virológico incluimos a 18 pacientes por no adherencia y sólo 1 por presentar carga viral detectable a pesar de buena adherencia (fallo virológico real).

El número de discontinuaciones del tratamiento que describimos coincide con otros estudios realizados por otros grupos en los últimos meses, tanto si hablamos de efectos adversos como de interacciones. En nuestro estudio 8 pacientes (2%) interrumpieron el tratamiento por efectos adversos neuropsiquiátricos, atribuidos al uso de DTG (198) y 10 pacientes (3%), lo hicieron por efectos adversos de tipo gastrointestinal. Un metaanálisis reciente muestra que los ensayos/ estudios de cohortes que incluyen regímenes con 2 fármacos DTG/3TC o RPV tienen la misma o inferior tasa de efectos adversos que los encontrados en otros estudios con tres fármacos y, en cualquier caso, se trata de efectos esperables con el uso de cada uno de los medicamentos por separado (199). Entre los 990 pacientes que cambiaron a DTG + RPV en los ensayos SWORD-1 y 2, sólo el 4,1% interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos durante 148 semanas de seguimiento (algunos pacientes presentaron al mismo tiempo más de un efecto adverso que llevó a la discontinuación del tratamiento) y la incidencia global de efectos adversos graves se mantuvo baja (200). Esta cifra coincide con los resultados obtenidos en otras cohortes, como en el estudio ICONA (201). También los estudios con inhibidores de la proteasa (principalmente darunavir potenciado) y raltegravir coinciden con los anteriores: el estudio DUAL mostró incidencia de efectos adversos de hasta un 70%, aunque sólo el 0,8% del total de pacientes (1 paciente) en el brazo de tratamiento dual experimentaron efectos adversos graves que requirieran la suspensión del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes en esta terapia fueron las infecciones respiratorias y las molestias musculares y gastrointestinales, aunque con una prevalencia similar en los grupos de doble y triple terapia (197). En el estudio de simplificación con DRV/r + RAL de L. Calza, se observaron 4 discontinuaciones (4,9%) por efectos adversos (3 casos de diarrea con malestar abdominal y un caso de náuseas con falta de apetito), aunque ninguno de ellos experimentó efectos adversos de Grado 3 o 4 (155).

El 10% de nuestros pacientes (35 pacientes) interrumpieron el tratamiento a las 96 semanas debido a interacciones fármaco-fármaco, aunque este hecho podría estar sesgado debido a la elevada edad media de nuestros pacientes (53 años) y al alto número de pacientes con coinfección por VHC (un 59% del total) y que por tanto requirieron terapias concomitantes. Un estudio que compara la prevalencia de efectos adversos causados por interacciones farmacológicas en tratamientos con tres fármacos concluye que, en todas las cohortes analizadas, aproximadamente un 10% de los sujetos estudiados presentan efectos adversos, y en más de la mitad de ellos (53,9%) se encuentra implicada una interacción farmacológica. Estos efectos adversos fueron más frecuentes en los regímenes que incluyeron IPs (16,3%), comparado con INI (7,9%) o NNRT (5,4%),  $p < 0,001$ . Además, la presencia de estos efectos adversos se asoció de forma significativa con el tipo de fármacos antirretrovirales, el uso de polifarmacia (más de 6 fármacos) y con  $p = 0,10$  con edad superior a 40 años (202).

En nuestro estudio únicamente un paciente presentó un fracaso virológico real. Este paciente pertenecía al grupo de tratamiento DTG/RPV. Dado que sólo presentó 95 copias en el momento del fracaso virológico, no se amplificó ni realizó test de mutaciones. Nuestra bajísima tasa de fracaso virológico mejora las encontradas en otros estudios de cohortes con simplificación del tratamiento

en vida real. Así por ejemplo, la cohorte italiana de simplificación de 20 pacientes en primera línea de tratamiento desde ABC/3TC/DTG a 3TC/DTG, presenta en 2 años 2 fallos virológicos (10% del total), que se resuelven al volver a la triple terapia (203), a pesar de tratarse de una cohorte mucho menos pretratada que la nuestra. El escaso fracaso virológico reportado parece deberse al uso en casi todos los regímenes de antirretrovirales bien tolerados, con alta potencia en la reducción de la carga viral y aceptable barrera genética. Darunavir potenciado, comparado con las primeras generaciones de inhibidores de la proteasa, posee una alta barrera genética (204). Dolutegravir también pertenece a la segunda generación de inhibidores de la integrasa, que combinan rapidez de acción con alta barrera genética (205). Por último, Raltegravir ofrece una alta potencia virológica junto con un perfil bajo de interacciones (206).

Los motivos para prescribir una terapia dual u otra a cada paciente se guiaron por el criterio clínico y las opciones terapéuticas que se utilizaban en cada momento. Así, en el subgrupo que recibió DRV + 3TC se incluyeron principalmente aquellos pacientes que procedían de regímenes que incluían TDF; en el subgrupo DRV + ITINN se incluyeron los mismos pacientes que además tuvieran intolerancia a 3TC; se pautó ETV + RAL en aquellos pacientes en los que se querían retirar los ITIAN del tratamiento y/o evitar interacciones por el uso de cobicistat o ritonavir; se eligió el tratamiento con DTG/RPV para administrar menos comprimidos al día o el tratamiento con DRV/DTG en pacientes con resistencias a otros fármacos y también para disminuir el número de comprimidos.

Por otro lado, cada familia de fármacos o cada fármaco concreto, posee un perfil farmacológico y unas características que hace que interaccione con otros fármacos o presente toxicidad con más frecuencia. En la práctica clínica hemos observado que los pacientes con regímenes con ritonavir presentan interacciones farmacológicas con mucha frecuencia y que los regímenes con muchos comprimidos diarios discontinúan/simplifican con mayor frecuencia que el resto. Así, el subgrupo con mayor tasa de fracaso terapéutico fue el formado por DRV/r + ITINN (61% de discontinuaciones o 14 pacientes, siendo solo 1 de ellos debido a fracaso terapéutico, por lo tanto, achacable a interacciones o simplificación), seguido por DRV/r + 3TC (43% de discontinuaciones o 44 pacientes, siendo 7 de ellos debido a fracaso terapéutico). No existen apenas estudios en los que se compare la incidencia de fracaso terapéutico con el uso de IPs en terapia dual frente a otros tratamientos duales con otras familias de fármacos. Entre los estudios realizados con DRV/c + RPV destaca el estudio de Pasquau et al, con una población con fracaso virológico previo, muy similar en sus condiciones basales a la nuestra, que simplifica a este tratamiento dual con una tasa de fracaso terapéutico del 12,4% (207). En el caso opuesto tenemos el subgrupo que recibe DTG + RPV, con muy escasas discontinuaciones (12,8% discontinuaciones o 15 pacientes, 3% fracaso terapéutico).

A pesar de los buenos resultados obtenidos en nuestro estudio, la heterogeneidad de los pacientes analizados, junto con las diferentes causas que han llevado en cada caso a la simplificación del tratamiento a terapia con dos fármacos y las distintas duraciones del seguimiento, hacen imposible una adecuada comparación entre subgrupos, por lo que no podemos concluir cuál es el mejor tratamiento dual, con mayor eficacia y menor índice de fracaso terapéutico.

## 5.2. Cambios en diferentes comorbilidades tales como deterioro de la función renal, pérdida de masa ósea o dislipemia.

### Función renal

Múltiples estudios de cohortes han encontrado una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada y un aumento de la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en la población VIH, relacionada con la propia infección (Nefropatía asociada a VIH, nefropatía por acúmulo de IgA, nefropatía por crioglobulinas, amiloidosis o glomerulopatía lupus-like), los factores de riesgo tradicionales y los efectos de varios medicamentos antirretrovirales (208). El fármaco antirretroviral habitualmente implicado en el deterioro de la función renal es el tenofovir disoproxil fumarato (TDF)(209–211).

A diferencia de algunos estudios aleatorizados previos de simplificación a terapia dual, como los estudios DUAL y SALT (167,212) en los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función renal entre el mantenimiento de terapia estándar con 2 ITINN y un tercer fármaco IP, en nuestro estudio hemos observado una mejoría en la toxicidad renal al cambiar pacientes a tratamiento dual, un beneficio que se extendió hasta el final de nuestro seguimiento. A pesar de que vimos un empeoramiento del filtrado glomerular medido por CKD-EPI (el filtrado basal fue de 86,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a las 48 semanas pasó a ser 83,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y a las 96 semanas a 82,67 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>), observamos también una mejoría en los parámetros tubulares renales en forma de descenso de la proteinuria (-10,19 mg/24h a las 48 semanas), aumento de la reabsorción tubular de fosfato (+2,3% a las 48 semanas) y descenso del cociente proteínas/creatinina de 156 a 120 a las 48 semanas. La mejoría conseguida parece estar relacionada con el uso previo de TDF (en el 53% de los pacientes), aunque las características basales de los individuos incluidos en nuestro estudio (múltiples tratamientos previos, uso de polifarmacia, coinfección por VHC, edad avanzada) hacen difícil aislar los resultados de otros factores de confusión. Nuestro estudio respalda los hallazgos de otras cohortes retrospectivas, como los resultados del estudio OLE, en el que se simplificó desde tratamiento estándar con 3 fármacos a LPV/r +3TC, observándose una pequeña aunque significativa mejoría de la función renal con un aumento del 8% del filtrado glomerular entre los pacientes que simplifican a doble terapia y suspenden TDF (166). También el estudio ATLAS-m encontró un beneficio significativo en el filtrado glomerular estimado en pacientes aleatorizados a lamivudina más atazanavir / ritonavir (+2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con la terapia triple (-5 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) en la semana 48, especialmente en pacientes que recibían previamente TDF, lo que indica la importancia de las características basales de los pacientes (213). El estudio realizado por Calza et al (214) mostró una mejoría significativa en el aclaramiento de creatinina, aumento de la concentración sérica de fósforo y disminución significativa de la proteinuria entre aquellos pacientes provenientes de terapia estándar que simplificaron a 3TC más ATV/r o DRV/r. En el estudio SWORD (215) se observa un mantenimiento del filtrado glomerular a las 148 semanas independientemente de que los pacientes procedieran de tratamiento con TDF o no, y una mejoría de los parámetros tubulares renales en forma de descenso de la mediana de la relación proteína/creatinina de unión a retinol en orina en hasta un 28% de los pacientes que tomaron TDF previamente. Vemos que nuestros datos también complementan los presentados en el estudio SWORD y representan la primera vez que se analizan los parámetros tubulares en pacientes que cambian a este régimen dual.

Para analizar los resultados obtenidos, es importante tener en cuenta que se ha descrito cada vez en más estudios que algunos fármacos antirretrovirales tienen un efecto inhibitor del transporte tubular de creatinina. Esto provoca un empeoramiento de la función renal medida mediante la fórmula CKD-EPI, ya que emplea los niveles de creatinina sérica para estimar el aclaramiento renal.

Es importante tener esto en cuenta para no interpretar erróneamente estos resultados como un deterioro de la función renal (216). Los fármacos implicados en esta inhibición son principalmente rilpivirina (RPV) y dolutegravir (DTG), que inhiben de forma preferente el transportador renal OCT2; y cobicistat (COBI), que a su vez inhibe MATE-1. Se ha observado que la disminución del aclaramiento por CKD-EPI con el uso de estos fármacos puede ser de hasta 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, no siendo este un efecto aditivo si en lugar de un inhibidor usamos dos, lo cual hace pensar en la existencia de mecanismos compensadores (217). Este efecto es máximo a las 4 semanas de inicio del nuevo fármaco y desaparece tras su suspensión (218,219). La medición de la función renal mediante la determinación de los niveles plasmáticos de cistatina C es una buena alternativa para obtener la función renal real (220,221). La cistatina C es una proteína de las células multinucleadas que no depende de la secreción tubular, por lo que sus niveles no se ven afectados por el uso de fármacos inhibidores del transporte tubular de creatinina. En nuestro estudio hemos determinado el filtrado glomerular de forma basal tanto por CKD-EPI como mediante el cálculo de cistatina C, coincidiendo ambos valores, lo que indica que nuestros pacientes no recibían fármacos inhibidores del transporte tubular de creatinina (86,3 vs 83,5 mg/min/1,72 m<sup>2</sup>, respectivamente) previamente a su inclusión en el estudio. Por otro lado, durante el estudio, la práctica totalidad de ellos recibieron un fármaco inhibidor del transporte tubular de creatinina y en algunos casos incluso dos de forma concomitante. Sólo el 4% de nuestros pacientes, que recibieron RAL + ETV se vieron libres de este efecto. Esto provoca que los grupos que recibieron DTG + RPV y DTG + DRV/r fueran los que más empeoraran su filtrado glomerular en el análisis a 48 semanas (-6,85 y -8,4 mg/min/1,72 m<sup>2</sup>, respectivamente), mientras que los pacientes que recibieron DRV/r + 3TC mejoraron levemente su filtrado glomerular (+3,25 mg/min/1,72 m<sup>2</sup>) y el resto de grupos presentaron un efecto neutro sobre su filtrado. Al no haber realizado el cálculo de aclaramiento de Cistatina C durante el seguimiento (a las 48 semanas), no podemos eliminar este factor de confusión y conocer así el filtrado glomerular real.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son una combinación de mejoría de la función renal al retirar TDF (El 53% de nuestros pacientes procedían de un tratamiento con TDF) y empeoramiento aparente al añadir en casi todos los casos, fármacos inhibidores del transporte tubular de creatinina. Este es el motivo de que de DRV/r + 3TC, a pesar de poseer un inhibidor del transporte tubular de creatinina, experimente mejoría del filtrado glomerular (+3,25 ml/min/1,72m<sup>2</sup> a las 48 semanas y +3,8 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> a las 96 semanas), ya que es el subgrupo que procede, en mayor porcentaje, de regímenes con TDF (64%). Es interesante subrayar que junto a esto, observamos una mejoría en los parámetros tubulares renales: la proteinuria disminuyó en el análisis general 10,19 mg/24h sobre el valor basal y la excreción fraccionada de fosfato aumentó un 2,3% a las 48 semanas tras el cambio de tratamiento. En las diferentes terapias duales se observa disminución de la proteinuria (hasta -58, -55,5 y -40,8 mg/24h en los grupos que recibieron, respectivamente DRV/r + ITINN, ETV + RAL y IP/r + RAL) y aumento de la reabsorción tubular de fosfato (hasta +3,8%, +3,6% y +3,3%, en los subgrupos que recibieron DRV/r + DTG, DRV/r + ITINN y ETV + RAL).

La fosfaturia y la proteinuria (222) constituyen marcadores indirectos de disfunción tubular renal proximal, que como ya hemos dicho, descendieron/mejoraron durante las 96 semanas de estudio. Todo esto nos hace pensar que, a pesar de un aparente empeoramiento de la función renal, este deterioro no ocurrió y sí una mejoría de la alteración renal.

## Metabolismo óseo

Hemos observado, de forma basal en nuestro estudio, que el 41% de nuestros pacientes presentaba criterios de osteopenia lumbar, el 27% de osteoporosis lumbar, el 58% criterios de osteopenia en

cadera y el 9% de osteoporosis en cadera. La pérdida de densidad mineral ósea es un problema emergente en las personas que viven con la infección por el VIH. La prevalencia de osteoporosis se ha demostrado que es 3 veces mayor en pacientes infectados por el VIH que en sujetos no infectados por el VIH (223). Un análisis realizado en 1006 pacientes de dos estudios de cohortes de VIH de América del Norte encontró que el 36% tenía osteopenia y 4% osteoporosis en una población con una mediana de edad de 43 años (224). Los datos de otras cohortes confirman esta prevalencia o incluso describen tasas más altas, de hasta el 50% para la osteopenia y del 25% para la osteoporosis (225,226), coincidiendo con los datos obtenidos por nosotros. Estos resultados se relacionan con un importante aumento en el riesgo de fracturas, tal y como se explica en otro estudio reciente de casos y controles con 124.655 fracturas en adultos infectados por el VIH y 373.962 controles, que mostró que la infección por VIH se asocia con un aumento de casi 3 veces el riesgo de fractura en comparación con los pacientes no infectados y un riesgo casi 9 veces mayor de fractura de cadera (227)

En nuestro trabajo, las densitometrías realizadas al inicio ( $\pm 6$  meses) y después de 48 semanas ( $\pm 6$  meses) mostraron una mejora en la columna lumbar (+0,4%) y empeoramiento en cuello femoral (-1,25%) tras el cambio desde triple terapia a tratamiento con dos fármacos. Esta mejoría parcial de la DMO (solo en columna lumbar) fue significativa aunque inferior que la observada en el estudio SWORD aleatorizado (228), en el que se observó una mejoría de la densidad mineral ósea en cadera de +1,34% y en columna lumbar de +1,46% entre los pacientes que simplificaron a tratamiento dual con dolutegravir- rilpivirina. Nótese que la DMO basal en nuestros pacientes fue peor que la observada en los pacientes incluidos en este estudio, lo que podría esperarse en una población de mayor edad y con un tratamiento previo más grave. Estas diferencias también pueden ser esperables conociendo que los pacientes incluidos en el estudio SWORD fueron cuidadosamente seleccionados para evitar factores de confusión escogiendo los que venían desde TDF, mientras que, en nuestro estudio, al tratarse un estudio en la práctica clínica, los pacientes presentaron una alta tasa de comorbilidades de forma basal, con un 9% de pacientes con enfermedad renal crónica, un 59% con hipercolesterolemia o un 59% con coinfección por el VHC.

Aunque la supresión virológica ayuda a disminuir la pérdida de masa ósea entre los pacientes infectados por el VIH (229), algunos fármacos antirretrovirales empeoran este proceso, como es el caso del TDF (230) o, de manera más controvertida, los inhibidores de la proteasa (82). En nuestro caso, volver a recordar que más de la mitad de los pacientes estudiados procedía de un tratamiento que incluía TDF (el 53%). El mecanismo por el que el TDF provoca esta pérdida de DMO es a través del daño renal y la afectación del túbulo proximal (231). Los IPs parece que actúan aumentando la resorción osteoclástica a través del metabolismo de la vitamina D aunque el mecanismo no está claro e incluso algunos estudios concluyen que su uso mejora la reconstitución inmunitaria, sobre todo los estudios más recientes en los que se valora el efecto de darunavir (83,232,233). En contraposición, los estudios que analizan el efecto de los inhibidores de la integrasa muestran un efecto neutro sobre el hueso, con una mejoría de la densidad mineral ósea a medio plazo (233–235). Entre las diferentes biterapias empleadas por nosotros, la única que presentó aumento de la densidad mineral ósea tanto en columna lumbar (+4,8%), como en cadera (+1,1%) fue la que incluyó IP/r + RAL. Este grupo provenía de tratamiento con TDF en el 46% de los casos y la edad media fue de 53 años (similar al resto de grupos de tratamiento) e incluía un 36% de mujeres (porcentaje superior al del resto de grupos). Por otro lado, los grupos con peores resultados en la evolución del metabolismo óseo fueron aquellos que recibieron DRV/r + DTG y DRV/r + ITINN, que presentaron pérdida de densidad mineral ósea tanto a nivel de columna lumbar (-0,2 y -0,9, respectivamente) como en cadera (-2,3 y -3,2, respectivamente), con una proporción de mujeres (27 y 35%), tratamiento previo con TDF (44 y 44%) y edad media (52 y 53 años, respectivamente), sin diferencias significativas con el resto de grupos ni con el grupo que recibió IP/r + RAL. Por último, y aunque no fue estadísticamente



significativo, la mejoría en la masa ósea fue ligeramente mayor en pacientes con densidad mineral ósea previamente reducida.

Es probable que algunos de nuestros datos no sean concluyentes debido a que tenemos que valorar diferentes aspectos al mismo tiempo: por un lado, el efecto de pérdida de masa ósea es mayor con el inicio del tratamiento antirretroviral (en pacientes naïve) y luego se estabiliza (236); por otro lado, se trata de pacientes de edad avanzada, con múltiples tratamientos previos y otros factores de riesgo para osteoporosis, como el tabaquismo o el género femenino; el tiempo de observación ha sido corto (unos 6 meses); por último, hemos retirado e iniciado diferentes fármacos con efectos opuestos en cuanto a su efecto en la densidad mineral ósea. La importancia de cada uno de estos factores en la densidad mineral ósea resultante es difícil de conocer. También el pequeño número de pacientes al que se realizó densitometría a las 48 semanas hace que los análisis estadísticos realizados no tengan suficiente potencia en la mayoría de los casos.

Para terminar, hemos medido la masa grasa de nuestros pacientes mediante densitometría, una de las variables más analizadas en los últimos estudios por su posible repercusión en la salud metabólica y su asociación con el uso de inhibidores de integrasa. Mientras que en el estudio ADVANCE, en el que se estudió en pacientes naïve la repercusión de recibir DTG o TAF frente a no recibir INSTI o recibir TDF, respectivamente (en tratamientos con tres fármacos), hay incrementos mayores de peso con DTG y TAF (de hasta 12 kg en mujeres de raza negra) (237), los estudios en simplificación encuentran menores aumentos, oscilando entre 0.8 y 1.8 kg generalmente. Esto ocurre por ejemplo en el estudio NEAT 022, en el que se cambia de un régimen que contiene IPs a otro con DTG, con aumentos de peso inferiores a 1 kg (238) y en otros estudios realizados en pacientes previamente suprimidos (239–241). En nuestro estudio, existe un aumento de la grasa a las 48 semanas en el análisis global (aumento de peso +1,2 kg o +4,7%) y también en todos los subgrupos de tratamiento, curiosamente con mayor intensidad en los grupos que recibieron ETV + RAL (+2,7 kg, +10,2%) y DRV/r + 3TC (+2,2 kg, +9,1%), pero no en los grupos de DTG. Esto refuerza, tal y como también apuntan en el estudio ADVANCE y Vizcarra et al (242), que el aumento de grasa no solo se debe a los fármacos, sino también a las características de los pacientes (peso basal, CD4 nadir) e incluso a una hipotética recuperación de la salud y en ocasiones, a un aumento de los marcadores de inflamación. En nuestro estudio, dado que todos los regímenes contuvieron INIs o IPs, el pequeño tamaño de los grupos y la ausencia de grupo control, no podemos extraer estas conclusiones.

#### Metabolismo lipídico

La media del colesterol basal fue de 189 mg/dl, encontrándose por encima de 200 mg/dl en el 41% de los pacientes y por encima de 260 mg/dl en el 5% de los pacientes estudiados. Observamos un aumento de los niveles de colesterol total en 7mg/dl (4%) en el análisis global de los pacientes a las 48 semanas del cambio de tratamiento desde terapia con tres fármacos a terapia dual. Dado que hasta el 53% de los pacientes provenían de un régimen que incluía Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), este aumento de las cifras de lípidos se relaciona con la retirada de TDF y su efecto hipolipemiente (243,244). La tendencia lipídica de nuestros pacientes coincide con la encontrada en otros estudios en los que también se retira un tratamiento triple que incluye TDF y es sustituido por un tratamiento dual sin TDF, generalmente 3TC y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Así ocurre por ejemplo en el estudio OLE (166), en el estudio ATLAS (166), en el estudio DUAL (212) o en dos estudios italianos multicéntricos (245,246). No ocurre así sin embargo en los estudios SWORD, que no muestran cambios en los niveles de colesterol total, HDL y triglicéridos al pasar de triple terapia a terapia dual con DTG + RPV (169). En el caso de que se produzca, la elevación de los lípidos se corrige parcialmente en los siguientes meses tanto en nuestro estudio como en otros estudios publicados con anterioridad, lo que sugiere un mecanismo compensatorio

que es capaz de estabilizar o incluso reducir los lípidos durante el seguimiento.

El uso de TDF parece proporcionar a los sujetos con supresión virológica un perfil lipídico favorable, aunque con los riesgos ya mencionados de toxicidad renal y ósea (247). Los efectos hipolipemiantes del TDF pueden verse aumentados mediante una concentración plasmática superior a lo esperado debido a la interacción fármaco-drogas conocida entre IP potenciados y TDF (248). Por último, los inhibidores de la integrasa, principalmente dolutegravir, presentan también un perfil lipídico neutro (249).

En nuestro estudio, la suspensión de tenofovir en aproximadamente la mitad de los pacientes, y el inicio de terapias que incluyeron IPs en el 62,7% de los casos, ITINN en el 43,8% y la combinación de IP potenciado con ritonavir más ITINN en el 6,53% de los pacientes, explica el empeoramiento del perfil lipídico que observamos. Entre las diferentes terapias duales, la única que está libre de estos fármacos hiperlipemiantes es la que incluye ETV + RAL, observándose entre estos pacientes el mejor perfil lipídico a las 48 semanas de todos los subgrupos estudiados, con una disminución del colesterol total de -18,7 mg/dl y una disminución del cociente colesterol total/HDL de -0,42. En el resto de terapias duales, se produce un aumento del colesterol total. El grupo en el que más aumenta es el que recibió DRV/r + 3TC (+8,8 mg/dl), dándose el hecho de que es el grupo que provenía en un porcentaje mayor de TDF (64%).

Sin embargo, en todas las terapias estudiadas, a pesar de existir un aumento del colesterol total, se mantiene estable el cociente colesterol total/HDL: en el análisis general el cociente basal es 4,28 y a las 48 semanas aumenta +0,12 y a las 96 semanas disminuye -0,07. En el análisis por subgrupos solo tenemos datos a 48 semanas, dado que debido a la pérdida de seguimiento que tenemos de muchos pacientes, el análisis estadístico no es posible realizarlo a las 96 semanas. El cociente se mantiene estable, con muy pequeñas variaciones en todos los grupos: -0,02 (DTG + RPV), -0,2 (DRV/r + DTG), +0,31 (IP/r + RAL), -0,03 (DRV/r + ITINN), -0,42 (ETV + RAL) y -0,12 (DRV/r + 3TC). Este cociente se relaciona con la aterogenicidad del colesterol, es decir, la probabilidad de que se produzca una enfermedad cardiovascular y/o aterosclerosis. El riesgo se considera elevado a partir de 4,5 en varones y 4 en mujeres (250). Así pues, la estabilidad entre nuestros grupos de tratamiento parece implicar que la repercusión metabólica de estos cambios en el colesterol no es relevante, al menos a corto plazo.

### **5.3. Evolución de los marcadores inflamatorios y de activación inmune en pacientes en terapia dual frente a triple terapia**

La gran eficacia de los tratamientos antirretrovirales actuales en el control de la carga viral ha hecho que los objetivos se dirijan hacia evitar la aparición de otros eventos asociados a la infección por VIH, como son los eventos no sida (principalmente neoplasias no sida y aumento del riesgo cardiovascular). En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la relación entre biomarcadores de inflamación que se encuentran más elevados en población VIH (incluso con buen control virológico) que en población general y la aparición de estos eventos. Por poner algunos ejemplos, existe una relación directa entre el aumento de IL-6 y/o DD y eventos fatales no relacionados con el sida (251); la elevación de sCD14 como predictor independiente de mortalidad en infectados por VIH (118); la presencia de infección crónica con aumento mantenido de los niveles de hsCRP y aparición de arterioesclerosis carotídea (252) o entre el aumento de CD163 y la presencia de arterioesclerosis aórtica (253).

Se dispone de muy pocos datos sobre la evolución de los biomarcadores durante las terapias duales. Se ha descrito un descenso en los niveles de CD40,  $\beta$ -2 microglobulina y sCD14 tras 24 semanas de tratamiento en pacientes muy pretratados que cambiaban a un régimen dual que contenía NNRTI y

Maraviroc (254), lo que coincide con nuestros hallazgos, a pesar de que se analizaron diferentes regímenes de tratamiento. Nuestros datos mejoran incluso los hallados en los estudios SWORD, que describían falta de cambio a las 100 semanas en diferentes marcadores de inflamación como IL-6, sCD14, sCD163, Dímero D, hs-CRP, molécula soluble de adhesión vascular-1 y la proteína de unión a ácidos grasos-2 con el uso de una terapia dual basada en dolutegravir más rilpivirina. También mejoramos los resultados de Tan et al, que en un subestudio realizado a partir del estudio GARDEL, mostraron que pacientes naïve en tratamiento dual con LPV/r + 3TC presentan niveles de inflamación similares a los hallados entre los pacientes en triple terapia (Descenso estadísticamente significativo de TNF $\alpha$ , molécula soluble de adhesión vascular-1 y dímero D, junto a un inesperado aumento de los niveles de sCD14. No se observaron cambios en hsCRP ni en la proporción de pacientes con niveles indetectables de IL-6) (255). Belmonti et al, en un subestudio del ATLAS, mostró que los pacientes que simplifican su tratamiento a ATZ/r + 3TC presentaron niveles de CD14s, DD, IL-6 y PCR a las 48 semanas sin diferencias estadísticamente significativas a los niveles basales ni entre los grupos en terapia con dos y tres fármacos (256). En conjunto, estos estudios sugieren que las terapias duales no deben estar relacionadas con una falta de control del estado inflamatorio y nuestro estudio, a pesar de no estar aleatorizado, así lo apoya.

En nuestro estudio, la terapia dual mostró un resultado inmunológico adecuado incluso en pacientes que ya habían alcanzado adecuada reconstitución inmune a pesar de la controvertida hipótesis sobre la posible falta de control de estado inflamatorio y mayor activación inmunitaria con terapias duales (123,257). Observamos un aumento de la cifra de linfocitos T CD4 desde el momento de la inclusión en el estudio hasta la semana 96.

También encontramos un aumento significativo en la relación CD4 / CD8 después de 1 año, hecho asociado a baja viremia residual y buen pronóstico (121). El subgrupo en el que el cociente CD4/CD8 aumentó de forma significativa fue el de 3TC/DRV. También aumentó, aunque de forma no estadísticamente significativa, en el subgrupo de DRV/DTG. Estos datos contradicen los observados por Masiá et al, en un estudio retrospectivo, en el que describen un empeoramiento del cociente CD4/CD8 tras la simplificación de tratamientos de triple a doble terapia y monoterapia (aunque sin especificar el cociente CD4/CD8 en el momento de la simplificación en los diferentes subgrupos) (257) o los estudios de la cohorte ICONA, que muestran que el cambio a doble terapia tras haber conseguido supresión virológica se sigue de una adecuada eficacia pero con estabilización en el cociente CD4/CD8 a expensas de un aumento en los niveles de CD8 (mientras que existe una mejoría progresiva del cociente entre los pacientes que continúan en tratamiento con 3 fármacos). Hay que tener en cuenta que en la cohorte ICONA el cociente CD4/CD8 tras el cambio a doble o mantenimiento en triple terapia fue significativamente superior en los pacientes que cambiaban a terapia dual (0,67 vs 0,78), lo cual, como ya hemos explicado, puede influir en estas diferencias observadas; además de que el grupo que simplifica a tratamiento dual tiene una edad significativamente superior que el grupo que se mantiene en terapia con tres fármacos (258). Otros estudios, sin embargo, apoyan nuestros resultados, como un estudio italiano en el que 429 pacientes cambiaron desde terapias triples con tenofovir o abacavir a terapia dual con IPs más un inhibidor de la integrasa o 3TC entre los años 2007 y 2015, mostró que el recuento de células CD4+ y el cociente CD4/CD8 se elevó después de la simplificación, especialmente en el grupo de reducción de TDF. Sorprendentemente, las células CD8+ también aumentaron, pero solo en el grupo de reducción de TDF. En este estudio existían unas tasas de fracaso virológico previo a la inclusión del 27% en el grupo de los pacientes que tomaban tenofovir y 38% en el grupo de abacavir (245). También en el estudio SWORD, en simplificación a DTG/RPV se describe un leve aumento en el cociente CD4/CD8 en el grupo en tratamiento dual (169). Lanzafame et al describen la simplificación desde ABC/3TC/DTG a

3TC/DTG, con seguimiento de 12 meses y aumento de los niveles de CD4 y descenso de CD8, de forma similar en el grupo de tratamiento dual y tratamiento triple (214).

A pesar de la triple terapia exitosa, algunos estudios demuestran la posibilidad de la existencia de defectos cuantitativos y cualitativos continuos en las células T CD8 (259–262), que se reflejan en el mantenimiento continuo de los parámetros de activación inmunitaria que contribuyen al agotamiento inmunológico e incluso de un aumento en el recuento de células T CD8, asociado a falla virológica (258,261,262). Sin embargo, en nuestro estudio los niveles a lo largo del tiempo de células CD4 fueron aumentando de manera progresiva (CD4 a la inclusión 584 cel/mm<sup>3</sup>, a las 48 semanas 645 cel/mm<sup>3</sup> y a las 96 semanas 669 cel/mm<sup>3</sup>), al igual que se produjo una disminución de células T CD8 (aunque debido al elevado número de discontinuaciones del tratamiento, no se ha podido realizar análisis estadístico de estos datos) en paralelo a una disminución de algunos de los marcadores de inflamación / activación. Además, confirmamos que las características relacionadas con el VIH de los pacientes, como el tiempo de tratamiento antirretroviral, el recuento nadir de células CD4 o la situación de sida previa al diagnóstico, determinan la situación de partida, como se ha descrito anteriormente (263). Observamos un menor aumento en aquellos pacientes con la línea de base más alta, lo que sugiere una pendiente de crecimiento disminuida, tal y como se ha descrito en otros estudios en la evolución del recuento de células CD4 después de varios años de mejoría (264).

Incluimos además otros biomarcadores de activación inmune o inflamación, como interleuquina 6 o sCD14, que mostraron un descenso en los niveles de inflamación tras el inicio de la terapia dual, ambos con adecuada significación estadística. También descienden los niveles de CD163 con el tratamiento antirretroviral con dos fármacos, aunque no de forma estadísticamente significativa. La interleuquina 6 o IL-6 es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación se incrementa en respuesta a TNF $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria (265). Por otro lado, sCD14 (CD14 soluble) es un correceptor de lipopolisacáridos relacionado con la activación de monocitos-macrófagos. Se ha asociado con mal control virológico en la infección VIH y los mayores niveles se correlacionan con la aterosclerosis subclínica (266) y la progresión de la misma. Algunos estudios concluyen que el tratamiento antirretroviral no disminuye significativamente este biomarcador, sugiriendo que algunas vías de la activación monocítica persisten activadas a pesar del control de la carga viral, lo cual está posiblemente relacionado con la translocación microbiana (267), aunque como ya hemos explicado, no es así en nuestro caso, observándose en nuestro estudio un descenso estadísticamente significativo de sCD14 a las 48 semanas de tratamiento.

Otros marcadores, como hsCRP, IP10 y dímero D se mantienen estables durante el cambio a terapia dual. Los resultados de los estudios SMART y ESPRIT muestran una clara relación entre elevación mantenida de IL-6 y DD y la aparición de eventos fatales cardiovasculares y neoplasias no sida (268). El dímero D (DD) es un marcador de degradación de la fibrina, la cual se deriva del fibrinógeno y actúa estabilizando el coágulo. Los mayores niveles de dímero D son predictores de la muerte por cualquier causa en individuos seropositivos (HR = 1,73; IC: 95% = 1,27–2,36)(269) y están relacionados independientemente, con el riesgo de un evento cardiovascular (270). Por lo tanto, el hecho de observar en nuestro estudio un descenso estadísticamente significativo de IL-6, así como estabilidad del dímero D, parecen descartar la asociación entre terapia dual y aumento del riesgo cardiovascular.

Los niveles de IFN $\gamma$ , IL4 y TNF $\alpha$  son similares a los basales en la semana 48, aunque en la semana 24 de tratamiento tanto IFN $\gamma$  como el cociente IFN $\gamma$ /IL4 alcanzan transitoriamente niveles inferiores de forma estadísticamente significativa. No podemos explicar estas variaciones ni predecir cuál será su

tendencia a largo plazo debido al pequeño tamaño de la muestra analizada (solo obtuvimos estos valores de una muestra de 75 pacientes).

#### **5.4. Identificar si existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de una mala evolución de la terapia dual.**

Del análisis de subgrupos de alto riesgo podemos resaltar que los únicos grupos que presentaron una durabilidad inferior a la general fueron los pacientes con un recuento de CD4 por debajo de 200 cel/mm<sup>3</sup> y aquellos con un cociente CD4/CD8 inferior a 0,3 (81,9% y 80% respectivamente, frente a la durabilidad general de 94,6%). Estos resultados son consecuencia de un elevado número de abandonos del tratamiento. Nuestros resultados mejoran los recopilados en el metaanálisis de Cento et al, de los estudios Flamingo, SPRING y GEMINI, entre otros, donde se muestra que en el estudio Gemini, la eficacia del tratamiento con DTG+ 3TC en pacientes con menos de 200 CD4 es solo del 68% (aunque se trata de pacientes naïve, a diferencia de los nuestros) (271) y está en la línea de los buenos resultados obtenidos en eficacia entre los pacientes con bajos recuentos de CD4 en el estudio SWORD, donde se alcanzó una eficacia a las 100 semanas del 91% (DTG+ RPV) (272).

También resaltamos el hecho de que las discontinuaciones (por efectos adversos y simplificación, no por falta de adherencia ni fracaso virológico) fueran más frecuentes entre los subgrupos formados por mujeres y mayores de 50 años. Entre los escasos estudios realizados entre pacientes de edad avanzada en VIH, destaca ETRAR, en el que se evaluó la simplificación a terapia con RAL/ETV de pacientes con edad superior a 45 años, desde un tratamiento con tres fármacos con el que estaban suprimidos. Se detectó alta eficacia virológica y un total de 10 fallos en el tratamiento entre el total de pacientes incluidos (165, 6,06%) a pesar de tratarse de una población altamente pretratada (273). Es posible que, en nuestro caso, la tasa de fracaso del tratamiento fuera superior (38% entre los pacientes de más de 50 años) debido al gran número de interacciones con otros fármacos que presentaron (el 55% del total). Los subgrupos formados por personas de edad avanzada y mujeres, tienen unas características físicas propias que hacen que puedan ser más vulnerables a los efectos adversos de los fármacos, como muestra el estudio de Hoffmann et al, que describe una tasa muy superior de abandono del tratamiento durante la terapia con DTG por parte de estos dos colectivos (73).

En nuestro estudio tenemos un alto porcentaje de pacientes con coinfección por el VHC (59%) y más aún, de fibrosis hepática avanzada (27%). Esto nos diferencia de otros estudios, en los que los criterios de exclusión suelen dejar fuera a este subgrupo de pacientes, o incluirlos en porcentajes muy bajos. Así, en el estudio TANGO se excluyeron pacientes con fibrosis hepática avanzada (274); en el estudio GEMINI se incluyeron un 5% de pacientes coinfectados por VHC aunque se excluyeron aquellos pacientes en los que se preveía iban a necesitar tratamiento para el VHC en las siguientes 48 semanas al inicio del estudio (275). En el GEMINI se realizó un subanálisis de efectividad en el grupo de pacientes coinfectados, aunque los resultados no mostraron diferencias significativas con respecto al análisis global probablemente en relación con el pequeño tamaño de la muestra estudiada. En el estudio SWORD se incluyeron pacientes coinfectados (sin especificar el porcentaje), aunque excluyéndose aquellos con fibrosis avanzada o pendientes de iniciar tratamiento (192).

Existen muy pocos estudios en coinfectados por VHC y en tratamiento dual para el VIH. El estudio retrospectivo de L. Martin-Carbonero et al, refuerza los datos obtenidos por nosotros, ya que muestra la misma respuesta a los antivirales de acción directa entre los pacientes que reciben triple terapia para el VIH (terapia estándar) que entre los pacientes que reciben tratamiento con alguna de las terapias duales actuales, todas ellas con adecuado control virológico del VIH, aunque no se

estudiaron marcadores de inflamación ni el cociente CD4/CD8 (276). Nosotros hemos observado una durabilidad muy similar en los pacientes coinfectados, con 14 fracasos terapéuticos (6,8%) en los pacientes con coinfección VHC, frente al 5% (19 sujetos) observado en el análisis general. Además, el subgrupo de pacientes con coinfección por virus de la hepatitis C fue el único de los subgrupos estudiados que experimentó un aumento significativo del cociente CD4/CD8 (+0,02, con significación estadística) con el cambio a tratamiento dual.

Por último, entre los 97 pacientes con fibrosis hepática avanzada, F3-F4, la durabilidad del tratamiento a las 96 semanas (96%) fue incluso superior a la de la población general de estudio (94,1%). Este subgrupo, que es excluido de la práctica totalidad de los ensayos clínicos, parece ser en nuestro estudio uno de los principales beneficiados por la terapia dual, ya que, al simplificar el tratamiento antirretroviral, disminuimos las posibles interacciones con el tratamiento para el VHC. Una interesante revisión, realizada por Esposito et al, muestra la alta eficacia y tolerabilidad de los nuevos tratamientos para la hepatitis C junto con tratamiento antirretroviral para el VIH, fundamentalmente cuando se utilizan INI y ITIAN, que presentarían menor número de interacciones farmacológicas (107). Además, los actuales tratamientos antirretrovirales presentan muy bajas tasas de toxicidad hepática (277). Tal y como observamos en nuestro estudio, que por lo que conocemos es la cohorte más grande publicada hasta la fecha de pacientes coinfectados, con las actuales combinaciones de antirretrovirales de acción directa para el VHC, orales y sin interferón, la evidencia más reciente es que los pacientes coinfectados muestran las mismas tasas de curación de > 90% que los individuos mono infectados por VHC (54,278,279). En consecuencia, las directrices actuales para el tratamiento de la hepatitis C ya no separan a los sujetos mono infectados y coinfectados, que serían buenos candidatos para recibir terapia con dos fármacos para el VIH (280).

## 5.5. Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, su naturaleza no permite la comparación con la triple terapia, aunque intentamos limitar el sesgo de análisis con el diseño prospectivo y el manejo homogéneo de nuestros pacientes. De hecho, solo un diseño de cohorte podría ser ético en pacientes que necesitan cambiar un régimen terapéutico debido a su toxicidad, aunque a costa de no tener grupo control y no aleatorizar a los pacientes.

En segundo lugar, los criterios de inclusión hicieron que la población seleccionada fuera bastante heterogénea. Además, los motivos que llevaron a incluir a cada paciente en un régimen de tratamiento u otro fueron subjetivos y cambiaron con el tiempo y la aparición/uso de nuevos fármacos en la práctica clínica habitual. Esto disminuye la potencia estadística del estudio, pero representa adecuadamente las razones en la práctica clínica para utilizar un régimen dual.

En tercer lugar, además del mantenimiento de la supresión virológica, solo se consideraron relevantes los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. Este hecho puede ser un límite en el ámbito de la investigación, pero tiene relevancia clínica.

No hemos realizado un análisis pormenorizado de las consecuencias que el cambio a terapia dual ha tenido sobre las comorbilidades metabólicas dado que la enorme cantidad de datos obtenida permite una discusión que se escapa, por su extensión, de los objetivos de este trabajo.

En cuanto a la evolución de los marcadores bioquímicos y/o de inflamación no se tuvieron en cuenta todos los factores que pudieran influir en sus fluctuaciones, únicamente el tipo de terapia antirretroviral, por lo que no se puede excluir la presencia de sesgos. Tampoco se recogieron muestras de plasma consecutivas para realizar un análisis longitudinal más preciso

En nuestro estudio hemos cambiado desde diferentes regímenes con tres fármacos a 5 tratamientos con 2 fármacos. Algunos estudios han descrito un descenso en algunos marcadores de inflamación al cambiar desde IPs a diferentes INIs (281,282), como hs-CRP e IL-6, dato que no hemos tenido en cuenta en nuestro análisis.

Finalmente, no incluimos un análisis farmacocinético en pacientes con fibrosis hepática avanzada, que podrían haber sido datos útiles para evaluar la seguridad de esta pauta en esta población.

## **5.6. Fortalezas**

Este estudio ofrece resultados en vida real, con las características que encontramos habitualmente en los pacientes en la práctica clínica. Los pacientes que hemos analizado, algunos con edad avanzada, con enfermedades de larga evolución, altamente pretratados, en ocasiones con fracasos previos y con elevada proporción de mujeres y pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C, nos ofrecen resultados que los estudios aleatorizados, por excluirlos de forma habitual, no ofrecen.

El seguimiento a largo plazo (más de 96 semanas) nos da resultados de eficacia que podemos esperar se mantengan en el tiempo.

Además, la investigación actual se centra en la eficacia clínica de los regímenes duales y su no inferioridad en cuanto a control virológico y la prevención de la toxicidad. Nuestro estudio es original en cuanto a la evaluación y comparación de diferentes biomarcadores de inflamación, activación, coagulación sanguínea y respuesta inmunitaria CD4/CD8 en pacientes que reciben diferentes terapias duales.

Nuestros pacientes fueron seguidos en sus consultas habituales, sin cambios en los protocolos de visitas ni análisis, lo que ofrece la seguridad de que estos resultados serán reproducibles.

## 6. CONCLUSIONES

1. En un amplio estudio en vida real en pacientes con infección por VIH, altamente pretratados, con supresión virológica previa durante al menos 12 meses y con alta tasa de comorbilidades, la simplificación a dos fármacos antirretrovirales se mostró altamente eficaz, con datos de supresión virológica similares a los de los ensayos clínicos.
2. Todos los regímenes analizados tuvieron una eficacia similar y escasa toxicidad, que fue inferior al 10% en todos los casos. Las causas más frecuentes de discontinuación incluyeron las interacciones farmacológicas y la simplificación del tratamiento. Las diferencias entre los diferentes regímenes dobles se establecen por el número de discontinuaciones debidas a estos dos motivos, lo que hace que los regímenes con peores resultados sean aquellos que incluyen mayor número de comprimidos o potenciadores de los IPs.
3. Se observó una mejoría de la función renal medida por marcadores tubulares renales, aun teniendo en cuenta la confusión que puede producir el uso de fármacos inhibidores de la secreción tubular de creatinina
4. A pesar de la alta prevalencia de osteopenia, osteoporosis y de factores de riesgo para su desarrollo, observamos escasos cambios en la densidad mineral ósea durante el tiempo de observación, con tan solo una mejoría leve de en columna lumbar.
5. Los niveles de lípidos empeoran considerablemente probablemente debido a la retirada de TDF y la introducción de IPs, aunque se mantiene estable el cociente colesterol total/HDL.
6. En un análisis a un año, observamos mejoría del cociente CD4/CD8 y de diferentes parámetros de inflamación, principalmente de IL-6, CD14s y CD163s, en relación con la supresión virológica mantenida.
7. En un análisis de durabilidad entre los subgrupos de alto riesgo, no encontramos diferencias en el tiempo de permanencia en la terapia dual entre las mujeres y los mayores de 50 años, mientras que sí la hubo en los grupos de CD4<200 y cociente CD4/CD8<0,3 debido a una mayor frecuencia de fracaso virológico, ratificando así que el uso de esta terapia dual en pacientes de riesgo no mejora la mala adherencia.
8. En una población con alta tasa de coinfección por virus C y fibrosis avanzada no encontramos diferencias en durabilidad, lo que sugiere la importancia de individualizar la terapia ART en esta población.
9. En resumen, nuestro trabajo muestra que los regímenes de dos fármacos antirretrovirales constituyen una estrategia segura y eficaz para la simplificación en pacientes ampliamente tratados y con carga viral suprimida.

.....



## BIBLIOGRAFÍA

1. Barré-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* [Internet]. 1983 May 20;220(4599):868–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6189183>
2. Avert. <https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>. 2019.
3. U.S. Government website. [www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/](http://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/). 2019.
4. Varmus H, Nathanson N. Science and the control of AIDS. *Science* [Internet]. 1998 Jun 19;280(5371):1815. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669926>
5. Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* [Internet]. 1998 Jun 19;280(5371):1880–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632380>
6. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* [Internet]. 1996 Jun 20;381(6584):661–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649511>
7. Alcamí J. [The HIV replication cycle. Established therapeutic targets and potential targets]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008 Nov;26 Suppl 1:3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572419>
8. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* [Internet]. 2004 Sep 20;200(6):761–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365095>
9. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* [Internet]. 1984 May 4;224(4648):497–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200935>
10. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* [Internet]. 2010 Jan;24(1):123–37. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201001020-00017>
11. Blair HA. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs* [Internet]. 2020 Feb;80(2):189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31970712>
12. Ribera E, Tuset M, Martín M del CE. Characteristics of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):362–91.
13. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res* [Internet]. 2010 Jan;85(1):176–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665485>
14. Gulick RM. Investigational Antiretroviral Drugs: What is Coming Down the Pipeline. *Top Antivir Med* [Internet]. 2018 Apr;25(4):127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689540>
15. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2016 Sep;27(5):682–97. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300943>

16. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina J-M, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26;382(13):1232–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1902493>
17. Miller JL. FDA approves new protease inhibitor for HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2000 Nov 1;57(21):1942. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094645>
18. Brooks KM, Sherman EM, Egelund EF, Brotherton A, Durham S, Badowski ME, et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come? *Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 May;39(5):576–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860610>
19. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* [Internet]. 2019 Jul 15;33(9):1455–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932951>
20. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* [Internet]. 1996 May 24;272(5265):1167–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638160>
21. When To Start Consortium, Sterne JAC, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Apr 18;373(9672):1352–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361855>
22. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JAC, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Apr 19;154(8):509–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502648>
23. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 Oct 18;362(9392):1267–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575971>
24. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 30;360(18):1815–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339714>
25. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr 15;197(8):1133–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476292>
26. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(9):830–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424812>
27. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN NJ. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27;373(9):795–807.

Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506816>

28. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpé JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan AX. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27;373(9):808–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507198>
29. Promer K, Karris MY. Current Treatment Options for HIV Elite Controllers: a Review. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2018 Jun 16;10(2):302–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40506-018-0158-8>
30. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2018 Jan;32(1):17–23. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201801020-00003>
31. Molina J-M, Grund B, Gordin F, Williams I, Schechter M, Losso M, et al. Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2018 Apr;5(4):e172–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301818300031>
32. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* [Internet]. 2017;31(3):427–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831953>
33. Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2005 Mar;4(2):201–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794714>
34. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther* [Internet]. 2013;18(2):161–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997147>
35. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 Oct 20;358(9290):1322–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684213>
36. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* [Internet]. 2001 Jan 26;15(2):185–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216926>
37. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, Di Lullo L, Di Iorio B, Bellasi A, et al. Kidney Disease in HIV Infection. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Aug 19;8(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31430930>
38. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 May 1;207(9):1359–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382571>
39. Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug–drug interactions. *Pharmacogenomics*

- [Internet]. 2011 Jul;12(7):1017–37. Available from:  
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.11.44>
40. Ryom L, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med* [Internet]. 2013 Sep;14(8):503–8. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12038>
  41. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Apr 15;gfw064. Available from:  
<http://ndt.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/ndt/gfw064>
  42. Deeks ED. Cobicistat: A Review of Its Use as a Pharmacokinetic Enhancer of Atazanavir and Darunavir in Patients with HIV-1 Infection. *Drugs* [Internet]. 2014 Feb 17;74(2):195–206. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-013-0160-x>
  43. Hamzah L, Jose S, Booth JW, Hegazi A, Rayment M, Bailey A, et al. Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Infect* [Internet]. 2017;74(5):492–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130143>
  44. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 May;57(5):773–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435764>
  45. Aloy B, Tazi I, Bagnis CI, Gauthier M, Janus N, Launay-Vacher V, et al. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS Rev* [Internet]. 18(4):184–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438578>
  46. Burgos J, Ribera E, Falcó V. Antiretroviral Therapy in Advanced HIV Disease: Which is the Best Regimen? *AIDS Rev* [Internet]. 20(1):3–13. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369304>
  47. McLaughlin MM, Guerrero AJ, Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context* [Internet]. 2018 Mar 21;7:1–15. Available from:  
<http://www.drugsincontext.com/renal-effects-of-non-tenofovir-antiretroviral-therapy-in-patients-living-with-hiv>
  48. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 Jan;3(1):e23–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301815002118>
  49. Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug–drug interactions. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2016 Sep;6(5):363–73. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383516301526>
  50. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* [Internet]. 2013 Mar;381(9868):735–43. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612618534>
  51. Núñez MJ, Martín-Carbonero L, Moreno V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Castillo JG Del, et al. Impact of antiretroviral treatment-related toxicities on hospital admissions in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2006 Sep;22(9):825–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989605>
52. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* [Internet]. 2008 Jan 2;22(1):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090386>
  53. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001 Aug 15;27(5):426–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511818>
  54. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* [Internet]. 2002 Jan;35(1):182–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786975>
  55. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2006 Jun;42(2):177–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688096>
  56. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Aug 15;49(4):626–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589079>
  57. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* [Internet]. 2007 May 31;21(9):1073–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502718>
  58. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* [Internet]. 2005 Oct 15;192(8):1381–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170755>
  59. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2000;32(2):111–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826894>
  60. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2007 Dec;7(12):787–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045561>
  61. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* [Internet]. 2002 Nov;360(9347):1747–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602116722>
  62. van Wijk JPH, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution. *Int J Vasc Med* [Internet]. 2012;2012:201027. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876813>
  63. Young J, Weber R, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort

- study. *Antivir Ther* [Internet]. 2005;10(5):585–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152752>
64. Randell PA, Jackson AG, Boffito M, Back DJ, Tjia JF, Taylor J, et al. Effect of boosted fosamprenavir or lopinavir-based combinations on whole-body insulin sensitivity and lipids in treatment-naive HIV-type-1-positive men. *Antivir Ther* [Internet]. 2010;15(8):1125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149919>
  65. Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev* [Internet]. 17(1):21–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472015>
  66. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 Apr 26;371(9622):1417–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387667>
  67. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2008 Sep;22(14):F17–24. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-200809120-00002>
  68. Alvarez A, Orden S, Andújar I, Collado-Díaz V, Núñez-Delgado S, Galindo MJ, et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS* [Internet]. 2017;31(13):1781–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28537935>
  69. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2015 Mar;35(3):211–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637061>
  70. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Nov 15;143(10):714–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287792>
  71. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Jul 1;161(1):1. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-0293>
  72. Curtis L, Nichols G, Stainsby C, Lim J, Aylott A, Wynne B, et al. Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2014 Oct 22;15(5):199–208. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1310/hct1505-199>
  73. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink H-J, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* [Internet]. 2017 Jan;18(1):56–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12468>
  74. Borghetti A, Baldin G, Capetti A, Sterrantino G, Rusconi S, Latini A, et al. Efficacy and tolerability of dolutegravir and two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in HIV-1-positive, virologically suppressed patients. *AIDS* [Internet]. 2017 Jan;31(3):457–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201701280-00021>

75. Cid-Silva P, Llibre JM, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017 Nov;121(5):442–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcpt.12828>
76. Stellbrink H, Lazzarin A, Woolley I, Llibre J. The potential role of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) single-tablet regimen in the expanding spectrum of fixed-dose combination therapy for HIV. *HIV Med* [Internet]. 2020 Mar 4;21(S1):3–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12833>
77. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. Schildgen O, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 13;10(4):e0118531. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0118531>
78. Assoumou L, Katlama C, Viard J-P, Bentata M, Simon A, Roux C, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. *AIDS* [Internet]. 2013 Sep 24;27(15):2425–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029735>
79. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr 15;60(8):1242–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ010>
80. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* [Internet]. 2012 Apr;26(7):825–31. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201204240-00007>
81. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG. *J Infect Dis* [Internet]. 2011 Jun 15;203(12):1791–801. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jir188>
82. Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J, Capeau J, Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell* [Internet]. 2013 Dec;12(6):955–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/accel.12119>
83. Bernardino JJ, Mocroft A, Mallon PW, Wallet C, Gerstoft J, Russell C, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir–ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2015 Nov;2(11):e464–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301815001812>
84. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jan;16(1):43–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915003485>

85. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun;385(9987):2606–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361560616X>
86. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals. *AIDS* [Internet]. 2013 Jul;27(12):1949–57. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-201307310-00012>
87. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe Nucleoside-Associated Lactic Acidosis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: Report of 12 Cases and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Mar 15;34(6):838–46. Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/34/6/838/386640>
88. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2001 Mar 20;6(1):14–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1529-8027.2001.006001014.x>
89. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* [Internet]. 2000 Jun;22(6):685–708. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291800900043>
90. Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* [Internet]. 1998 Oct;12(14):1735–44. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-199814000-00004>
91. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* [Internet]. 2004 Jan;18(2):137–51. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-200401230-00002>
92. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2010 May 13;4:115–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517472>
93. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single-Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Jun;51(2):163–74. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-200906010-00009>
94. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2011;5:357–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845035>
95. Parienti J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better Adherence with Once-Daily Antiretroviral Regimens: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Feb 15;48(4):484–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/596482>
96. Gianotti N, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, De Luca A, Madeddu G, Sighinolfi L, et al. Durability of different initial regimens in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy with CD4+



- counts <200 cells/mm<sup>3</sup> and HIV-RNA >5 log<sub>10</sub> copies/mL. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 Jun 7; Available from: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkz237/5512536>
97. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Di Biagio A, Marchetti G, Lo Caputo S, Rusconi S, et al. Durability of first-line regimens including integrase strand transfer inhibitors (INSTIs): data from a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 May 1;74(5):1363–7. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/74/5/1363/5304211>
  98. Pérez-Molina JA, Martínez E, Blasco AJ, Arribas JR, Domingo P, Iribarren JA, et al. Analysis of the costs and cost-effectiveness of the guidelines recommended by the 2018 GESIDA/Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019 Mar;37(3):151–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X1830185X>
  99. Lodi S, Günthard HF, Gill J, Phillips AN, Dunn D, Vu Q, et al. Effectiveness of Transmitted Drug Resistance Testing Before Initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2019 Nov;82(3):314–20. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201911010-00012>
  100. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Weiser SD, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2016 Nov 29;13(11):e1002183. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002183>
  101. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R, et al. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Jun 5;156(11):817. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00419>
  102. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet* [Internet]. 2012 Sep;380(9846):1011–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612612288>
  103. Saracino A, Zaccarelli M, Lorenzini P, Bandera A, Marchetti G, Castelli F, et al. Impact of social determinants on antiretroviral therapy access and outcomes entering the era of universal treatment for people living with HIV in Italy. *BMC Public Health* [Internet]. 2018 Dec 13;18(1):870. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5804-z>
  104. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of Viral Suppression by Single-Tablet Regimens, Multiple-Tablet Regimens, and Adherence Level in HIV/AIDS Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2017 Feb;37(2):204–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1889>
  105. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, Palella FJ, Gardner EM, Macatangay BJC, et al. Suboptimal Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Higher Levels of Inflammation Despite HIV Suppression. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 15;63(12):1661–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw650>
  106. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, Mcallister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Aug 20; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance->

article/doi/10.1093/cid/ciz811/5552008

107. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015;14(9):1421–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212044>
108. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul;15(7):810–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070969>
109. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 1;53(11):1120–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir627>
110. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Apr 22;173(8):614. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2013.3728>
111. Kirk GD, Merlo C, O’Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV Infection Is Associated with an Increased Risk for Lung Cancer, Independent of Smoking. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Jul 1;45(1):103–10. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/518606>
112. Odden MC. Cystatin C Level as a Marker of Kidney Function in Human Immunodeficiency Virus Infection<subtitle>The FRAM Study</subtitle>. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Nov 12;167(20):2213. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.20.2213>
113. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* [Internet]. 2006 Nov 14;20(17):2165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086056>
114. Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, Pizzo PA, Schnittman SM, Kotler DP, et al. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1991 Nov 1;88(21):9838–42. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.88.21.9838>
115. Schnell G, Joseph S, Spudich S, Price RW, Swanstrom R. HIV-1 Replication in the Central Nervous System Occurs in Two Distinct Cell Types. Cullen BR, editor. *PLoS Pathog* [Internet]. 2011 Oct 6;7(10):e1002286. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1002286>
116. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* [Internet]. 2011 Feb 18;62(1):141–55. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042909-093756>
117. Hunt PW, Landay AL, Sinclair E, Martinson JA, Hatano H, Emu B, et al. A Low T Regulatory Cell Response May Contribute to Both Viral Control and Generalized Immune Activation in HIV Controllers. Ostrowski M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan 31;6(1):e15924. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0015924>
118. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar

- 15;203(6):780–90. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiq118>
119. Casado J, Abad-Fernández M, Moreno S, Pérez-Elías M, Moreno A, Bernardino J, et al. Visceral leishmaniasis as an independent cause of high immune activation, T-cell senescence, and lack of immune recovery in virologically suppressed HIV-1-coinfected patients. *HIV Med* [Internet]. 2015 Apr;16(4):240–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12206>
  120. Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2011 Nov;25(17):2123–31. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201111130-00009>
  121. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Ávila M, Sainz T, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med* [Internet]. 2014 Jan;15(1):40–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12081>
  122. Hunt PW. HIV and Inflammation: Mechanisms and Consequences. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2012 Jun 18;9(2):139–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11904-012-0118-8>
  123. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2015 Mar;2(3):e98–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301815000065>
  124. Effros RB, Fletcher C V., Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and Infectious Diseases: Workshop on HIV Infection and Aging: What Is Known and Future Research Directions. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug 15;47(4):542–53. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/590150>
  125. Arribas J, Girard P-M, Paton N, Winston A, Marcelin A-G, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs . triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med* [Internet]. 2016 May;17(5):358–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12348>
  126. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2015 Oct;2(10):e417–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301815001769>
  127. Antonucci G, Mazzotta F, Angeletti C, Girardi E, Puoti M, De Stefano G, et al. Access to treatment for HBV infection and its consistency with 2008 European guidelines in a multicentre cross-sectional study of HIV/HBV co-infected patients in Italy. *BMC Res Notes* [Internet]. 2013 Dec 17;6(1):153. Available from: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-6-153>
  128. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina J-M, McDonald C, Raffi F, et al. A Nucleoside- and Ritonavir-Sparing Regimen Containing Atazanavir Plus Raltegravir in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-Infected Patients: SPARTAN Study Results. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2012 Jun 6;13(3):119–30. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1310/hct1303-119>
  129. Karris MY, Jain S, Bowman VQ, Rieg G, Goicoechea M, Dube MP, et al. Nucleoside-Sparing Regimens With Raltegravir and a Boosted Protease Inhibitor. *JAIDS J Acquir Immune Defic*

- Syndr [Internet]. 2016 Jun;72(2):e48–50. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201606010-00021>
130. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013 Feb;29(2):256–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22730929>
  131. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR Study: Week 48 Safety and Efficacy of RAltegravir Combined with Boosted DARunavir Compared to Tenofovir/Emtricitabine Combined with Boosted Darunavir in Antiretroviral-Naïve Patients. Impact on Bone Health. Law M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 29;9(8):e106221. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0106221>
  132. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* [Internet]. 2011 Nov;25(17):2113–22. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201111130-00008>
  133. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Nov;384(9958):1942–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614611703>
  134. Nozza S, Galli L, Antinori A, Chiappetta S, Mazzotta F, Zaccarelli M, et al. Maraviroc 150 mg daily plus lopinavir/ritonavir, a nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for HIV-infected naïve patients: 48-week final results of VEMAN study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 May;21(5):510.e1-510.e9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14001426>
  135. Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Fätkenheuer G, Leal M, Than S, et al. Maraviroc Once-Daily Nucleoside Analog-Sparing Regimen in Treatment-Naïve Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2013 Feb;62(2):164–70. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201302010-00006>
  136. Taiwo B, Acosta EP, Ryscavage P, Berzins B, Lu D, Lalezari J, et al. Virologic Response, Early HIV-1 Decay, and Maraviroc Pharmacokinetics With the Nucleos(t)ide-Free Regimen of Maraviroc Plus Darunavir/Ritonavir in a Pilot Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2013 Oct;64(2):167–73. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201310010-00009>
  137. Stellbrink H-J, Le Fevre E, Carr A, Saag MS, Mukwaya G, Nozza S, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS* [Internet]. 2016 May;30(8):1229–38. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-201605150-00008>
  138. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomise. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul;14(7):572–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914707364>
  139. Pinola M, Lazzarin A, Antinori A, Carosi G, Di Perri G, Moroni M et al. Lopinavir/ ritonavir + tenofovir dual therapy versus lopinavir/ritonavir-based triple therapy in HIV-infected antiretroviral naïve subjects: The Kalead Study. *J Antivir Antiretrovir*. 2010;2:56–62.

140. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 May 15;358(20):2095–106. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa074609>
141. van Vonderen MGA, van Agtmael MA, Hassink EAM, Milinkovic A, Brinkman K, Geerlings SE, et al. Zidovudine/Lamivudine for HIV-1 Infection Contributes to Limb Fat Loss. Tripathy S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 May 21;4(5):e5647. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0005647>
142. Harris M, Côté H, Ochoa C, Allavena C, Negredo E, Thorne A, et al. A Randomized, Open-Label Study of a Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Regimen in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Mar;50(3):335–7. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-200903010-00016>
143. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology* [Internet]. 2017 Dec 5;14(1):36. Available from: <http://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-017-0360-7>
144. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(1):21678. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.20.01.21678>
145. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2020 Mar;83(3):310–8. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/QAI.0000000000002275>
146. Havlir D V, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;339(18):1261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791141>
147. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffrédy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Oct 29;339(18):1269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791142>
148. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Jul 18;352(9123):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9683207>
149. Cohen C, Green J, Olivet H, Khanlou H, Burman W, Corales R et al. A randomized pilot study of tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + boosted atazanavir (ATV/r) vs. raltegravir (RAL BID) + ATV/r vs. RAL BID + ATV BID. In *J Int AIDS Soc* 15 (suppl 4): 18279.; 2012.
150. Ruane PJ WP. Dual maintenance therapy with raltegravir 400 mg BID with atazanavir 400 mg QD in patients with no prior PI resistance and intolerance to other ATV regimens: follow up report. Boston; 2010.
151. Gantner P, Bani-Sadr F, Garraffo R, Roger P-M, Treger M, Jovelín T, et al. Switch to Ritonavir-Boosted versus Unboosted Atazanavir plus Raltegravir Dual-Drug Therapy Leads to Similar Efficacy and Safety Outcomes in Clinical Practice. Andrade PB, editor. *PLoS One* [Internet].

- 2016 Oct 31;11(10):e0164240. Available from:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164240>
152. Volberding PA. Highlights of the 2014 International AIDS Conference: update from down under. *Top Antivir Med*. 2014;22(5):694–7.
  153. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012 Oct;28(10):1196–206. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2011.0336>
  154. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching Tenofovir/Emtricitabine plus Lopinavir/r to Raltegravir plus Darunavir/r in Patients with Suppressed Viral Load Did Not Result in Improvement of Renal Function but Could Sustain Viral Suppression: A Randomized Multicenter Trial. Cameron DW, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 8;8(8):e73639. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0073639>
  155. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2016 Feb;17(1):38–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26728706>
  156. Lê MP, Soulié C, Assoumou L, Valantin M-A, Duvivier C, Chas J, et al. Plasma concentrations of maraviroc and raltegravir after dual therapy in patients with long-term suppressed viraemia: ROcNRAL ANRS 157 study: Figure 1. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Aug;70(8):2418–20. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkv113>
  157. Pradat P, Durant J, Brochier C, Traubad M-A, Cottalorda-Dufayard J, Izopet J, et al. Maraviroc/raltegravir simplification strategy following 6 months of quadruple therapy with tenofovir/emtricitabine/maraviroc/raltegravir in treatment-naïve HIV patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Nov;71(11):3235–41. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw273>
  158. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, André-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, a NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* [Internet]. 2013;19(1):117–23. Available from: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=2691&pid=48>
  159. Calin R, Paris L, Simon A, Peytavin G, Wirden M, Schneider L, et al. Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* [Internet]. 2012;17(8):1601–4. Available from: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=2344&pid=48>
  160. Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1–infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 R. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 1;63(1):122–32. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw207>
  161. Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, Sterrantino G, Colangeli V, Re MC, et al. Switch to maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but

- virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. Cameron DW, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Nov 21;12(11):e0187393. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0187393>
162. Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, Feinberg JE, Demeter LM, Tebas P, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS* [Internet]. 2007 Jan 30;21(3):325–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255739>
  163. Negredo E, Moltó J, Burger D, Côté H, Miró O, Ribalta J, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2005 Jan 1;38(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15608524>
  164. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Serna Ortega P, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 May;72(1):46–51. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201605010-00007>
  165. Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D’Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Jun;70(6):1843–9. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkv037>
  166. Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a random. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul;15(7):785–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915000961>
  167. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir–ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul;15(7):775–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915000973>
  168. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, D’Ettorre G, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018;73(7):1955–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668978>
  169. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar;391(10123):839–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617330957>
  170. Ribera E. New Dual Combination of Dolutegravir-Rilpivirine for Switching to Maintenance Antiretroviral Therapy. *Aids Rev* [Internet]. 2019 Jan 30;20(4). Available from: <http://www.aidsreviews.com/resumen.php?id=1458>
  171. Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the

- ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 Mar 1;74(3):739–45. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/74/3/739/5203400>
172. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phas. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 5;71(8):1920–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1920/5697294>
173. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep;390(10101):1499–510. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617319177>
174. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19;382(12):1124–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1909512>
175. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2020;85(4):498–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33136751>
176. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2021;396(10267):1994–2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33308425>
177. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, Kim E-Y, Archer J, Kosakovsky Pond SL, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature* [Internet]. 2016 Feb 27;530(7588):51–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature16933>
178. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, Wang L, Robbins MA, Zhang WW, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* [Internet]. 2017 Jun;31(10):1425–34. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201706190-00009>
179. Martinez-Picado J, Deeks SG. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2016;11(4):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078619>
180. Totonchy J, Cesarman E. Does persistent HIV replication explain continued lymphoma incidence in the era of effective antiretroviral therapy? *Curr Opin Virol* [Internet]. 2016 Oct;20:71–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625716301237>
181. Altimiras J SJ. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. In: *Médica Internacional SA, editor. Farmacia Hospitalaria*. 2°. 1992. p. 412–21.
182. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):e85798. Available from:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497929>
183. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 Jul 15;139(2):137. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
  184. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2011 Nov;20(6):631–9. Available from: <http://journals.lww.com/00041552-201111000-00011>
  185. Manuel Gorostidi, Rafael Santamaría, Roberto Alcázar, Gema Fernández-Fresnedo, Josep M Galcerán, Marián Goicoechea, Anna Oliveras, José Portolés, Esther Rubio, Julián Segura, Pedro Aranda, Angel L M de Francisco, M Dolores Del Pino, Francisco Fernández-Ve LMR. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014;34(3):302–16.
  186. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2010 Jan;36(1):27–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359309000069>
  187. Bryan Williams\* (coordinador de la ESC) (Reino Unido), Giuseppe Mancina\* (coordinador de la ESH) (Italia), Wilko Spiering (Países Bajos), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Michel Azizi (Francia), Michel Burnier (Suiza), Denis L. Clement (Bélgica), Antonio Coc day 17/12/2020. T copy is for personal use. A transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2019 Feb;72(2):160.e1-160.e78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893218306791>
  188. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jan 1;38(Supplement\_1):S8–16. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc15-S005>
  189. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority,. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jan;72(1):246–53. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw379>
  190. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Nov 1;73(11):2927–35. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/73/11/2927/5066381>
  191. Baril J-G, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(2):e0148231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849060>
  192. Aboud M, Orkin C, Podzamczek D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2019 Sep;6(9):e576–87. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301819301493>

193. Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Cabie A, Pugliese P, Valantin M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. *HIV Med* [Internet]. 2017;18(9):704–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444816>
194. Capetti AF, Cossu MV, Sterrantino G, Barbarini G, Di Giambenedetto S, De Socio GV, et al. Dolutegravir Plus Rilpivirine as a Switch Option in cART-Experienced Patients: 96-Week Data. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2018 Aug 26;52(8):740–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028018761600>
195. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302065>
196. Capetti AF, De Socio G V, Cossu M V, Sterrantino G, Cenderello G, Cattelan A, et al. Durability of dolutegravir plus boosted darunavir as salvage or simplification of salvage regimens in HIV-1 infected, highly treatment-experienced subjects. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2018;19(6):242–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30890064>
197. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppressi. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112–8.
198. Madeddu, G., Mameli, M. S., Squillace, N., Menzaghi, B., Gulminetti, R., De Socio, G. V., ... & Calza L. Dolutegravir safety in a real-life setting: results Title from the SCOLTA cohort. In 2019.
199. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* [Internet]. 2019 Sep;33(11):1739–49. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-201909010-00008>
200. J. van Wyk, C. Orkin, R. Rubio, J. Bogner, D. Baker, M.A. Khuong-Josses et al. Oral Abstracts. *HIV Med* [Internet]. 2019 Apr;20(S5):3–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12738>
201. Mondì A, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Rusconi S, Vichi F, Ceccherini-Silberstein F, et al. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Jan 20;22(1):e25227. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jia2.25227>
202. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017 May;51(5):365–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28367698>
203. Lanzafame M, Nicole S, Rizzardo S, Piacentini D, Chiesi S, Lattuada E, et al. Immunovirological outcome and HIV-1 DNA decay in a small cohort of HIV-1-infected patients deintensified from Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir to Lamivudine plus Dolutegravir. *New Microbiol* [Internet]. 2018;41(4):262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30311623>
204. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs* [Internet]. 2009;69(4):477–503. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19323590>
205. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar 1;207(5):740–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225901>
  206. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011 Mar;45(3):317–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386025>
  207. Pasquau J, de Jesus SE, Arazo P, Crusells MJ, Ríos MJ, Lozano F, et al. Effectiveness and safety of dual therapy with rilpivirine and boosted darunavir in treatment-experienced patients with advanced HIV infection: a preliminary 24 week analysis (RIDAR study). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Feb 28;19(1):207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819101>
  208. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2007 May;21(9):1119–27. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-200705310-00005>
  209. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* [Internet]. 2012 Apr;26(7):867–75. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201204240-00012>
  210. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Nov 15;49(10):1591–601. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/644769>
  211. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety With Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered With Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1–Infected Adults: 48-Week Results From the ASSERT Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010 Sep;55(1):49–57. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201009010-00006>
  212. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppressi. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 29;65(12):2112–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020293>
  213. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D’Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jan 15;dkw557. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw557>
  214. Calza L, Cafaggi M, Colangeli V, Borderi M, Barchi E, Lanzafame M, et al. Simplification to dual-therapy containing lamivudine and darunavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir in HIV-infected patients on virologically suppressive antiretroviral therapy. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2018 May 4;50(5):352–60. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1410285>

215. van Wyk J, Orkin C, Rubio R, Bogner J, Baker D, Khuong-Josses M-A, et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2020;85(3):325–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675772>
216. Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G DP. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev*. 2014;16(4):199–212.
217. Casado J, Monsalvo M, Vizcarra P, Fontecha M, Serrano-Villar S, Moreno S. Evaluation of kidney function in HIV-infected patients receiving an antiretroviral regimen containing one or two inhibitors of the tubular secretion of creatinine. *HIV Med* [Internet]. 2019 Nov 19;20(10):648–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12784>
218. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Apr;75(4):990–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2012.04440.x>
219. German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of Cobicistat on Glomerular Filtration Rate in Subjects With Normal and Impaired Renal Function. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2012 Sep;61(1):32–40. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201209010-00005>
220. Arya V, Florian J, Marcus KA, Reynolds KS, Lewis LL, Sherwat AI. Does an Increase in Serum Creatinine always Reflect Renal Injury? The Case of Stribild®. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Mar;54(3):279–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.223>
221. Maggi P, Montinaro V, Mussini C, Di Biagio A, Bellagamba R, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Corsi P, Gargiulo M, Montella F RS. Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev*. 2014;16(3):144–51.
222. Del Palacio M, Romero S CJ. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2012;14(3):179–87.
223. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* [Internet]. 2006 Nov;20(17):2165–74. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-200611140-00005>
224. Battalora L, Buchacz K, Armon C, Overton ET, Hammer J, Patel P, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther* [Internet]. 2015;21(1):45–54. Available from: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=2979&pid=48>
225. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* [Internet]. 2010 Nov;24(18):2827–33. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-201011270-00009>
226. Escota G V., Mondy K, Bush T, Conley L, Brooks JT, Önen N, et al. High Prevalence of Low Bone Mineral Density and Substantial Bone Loss over 4 Years Among HIV-Infected Persons in the Era of Modern Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016 Jan;32(1):59–67. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2015.0158>

227. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV Infection and Its Association With an Excess Risk of Clinical Fractures. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 May;66(1):90–5. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201405010-00012>
228. Mccomsey GA, Lupo S, Parks D, Poggio MC, De Wet J, Kahl LP, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir plus rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS* [Internet]. 2017 Dec;1. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-900000000-97335>
229. D A Wohl, L Bhatti, C B Small, H Edelstein, H H Zhao, D A Margolis, E DeJesus, W G Weinberg, L L Ross MSS. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med.* 2016;17(2):106–17.
230. Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, Ebeling PR, Emery S, Carr A, et al. Changes in Bone Turnover and Bone Loss in HIV-Infected Patients Changing Treatment to Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine. Myer L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 15;7(6):e38377. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0038377>
231. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev.* 2016;18(2):59–68.
232. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaud HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct 15;212(8):1241–9. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv194>
233. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2016 May;11(3):333–42. Available from: <http://journals.lww.com/01222929-201605000-00012>
234. Ahmad AN, Ahmad SN, Ahmad N. HIV Infection and Bone Abnormalities. *Open Orthop J* [Internet]. 2017 Aug 21;11(1):777–84. Available from: <https://openorthopaedicsjournal.com/VOLUME/11/PAGE/777/>
235. Arturo Ciccullo, Alessandro D'Avino, Anna Pia Lassandro, Gianmaria Baldin, Alberto Borghetti, Alex Dusina, Arianna Emiliozzi, Roberta Gagliardini, Davide Moschese, Simone Belmonti, Francesca Lombardi SDG. Changes in bone mineral density in HIV-positive, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy: preliminary results from clinical practice. *Infez Med.* 2018;26(4):336–40.
236. Casseti I, Madruga JVR, Suleiman JMAH, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The Safety and Efficacy of Tenofovir DF in Combination with Lamivudine and Efavirenz Through 6 Years in Antiretroviral-Naïve HIV-1—Infected Patients. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2007 Jun 1;8(3):164–72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1310/hct0803-164>
237. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, n. *lancet HIV* [Internet]. 2020;7(10):e666–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33010240>
238. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor–based Regimen to a Dolutegravir-

- based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age  $\geq 50$  Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Feb 1;68(4):597–606. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/4/597/5038116>
239. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* [Internet]. 2009 Jun 1;23(9):1109–18. Available from: <https://journals.lww.com/00002030-200906010-00008>
  240. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaudo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1;62(7):853–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797215>
  241. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 Nov 1;5(11). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofy201/5185211>
  242. Vizcarra P, Vivancos MJ, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Casado JL. Weight gain in people living with HIV switched to dual therapy. *AIDS* [Internet]. 2020 Jan 1;34(1):155–7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/QAD.0000000000002421>
  243. Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* [Internet]. 2010;227–33. Available from: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=1518&pid=31>
  244. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Navarro J, Estany C, et al. Randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial to assess the lipid lowering effect of co-formulated TDF/FTC. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(4 Suppl 3):19550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394057>
  245. Quiros-Roldan E, Magro P, Raffetti E, Izzo I, Borghetti A, Lombardi F, et al. Biochemical and inflammatory modifications after switching to dual antiretroviral therapy in HIV-infected patients in Italy: a multicenter retrospective cohort study from 2007 to 2015. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 25;18(1):285. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3198-2>
  246. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Poli A, Borghetti A, Castagna A, Mondi A, et al. Simplification to a dual regimen with darunavir/ritonavir plus lamivudine or emtricitabine in virologically-suppressed HIV-infected patients. *J Infect* [Internet]. 2016 Dec;73(6):619–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445316302158>
  247. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Aug 1;61(3):403–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ296>
  248. Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak A, Boffito M. Should the dose of tenofovir be reduced to 200-250 mg/day, when combined with protease inhibitors? *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014 Nov;17:19583. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.17.4.19583>
  249. Keeshin SW, Feinberg J. Evaluation of dolutegravir safety for the treatment of HIV-1. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015 Jan 2;14(1):141–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2015.973845>

250. Irurita M, López y Juan L, Irurita J, Teresa Martínez de Saavedra M., Déniz C, Antonio López y Juan J, et al. Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2007 Jun;19(3):136–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916807741876>
251. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Neaton JD, Grund B, Neuhaus J, et al. Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer During HIV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 1;214(3):408–16. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw173>
252. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* [Internet]. 2009 Jun;23(9):1059–67. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-200906010-00003>
253. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial Inflammation in Patients With HIV. *JAMA* [Internet]. 2012 Jul 25;308(4):379. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.6698>
254. Romero-Sánchez MC, Álvarez-Ríos AI, Bernal-Morell E, Genebat M, Vera F, Benhnia MR-E-I, et al. Maintenance of virologic efficacy and decrease in levels of  $\beta$ 2-microglobulin, soluble CD40L and soluble CD14 after switching previously treated HIV-infected patients to an NRTI-sparing dual therapy. *Antiviral Res* [Internet]. 2014 Nov;111:26–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354214002484>
255. Tan DHS, Rolon MJ, Figueroa MI, Sued O, Gun A, Kaul R, et al. Inflammatory biomarker levels over 48 weeks with dual vs triple lopinavir/ritonavir-based therapy: Substudy of a randomized trial. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(9):e0221653. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31490959>
256. Belmonti S, Lombardi F, Quiros-Roldan E, Latini A, Castagna A, Borghetti A, et al. Systemic inflammation markers after simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine in virologically suppressed HIV-1-infected patients: ATLAS-M substudy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018;73(7):1949–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29788156>
257. Masiá M, Padilla S, Barber X, Sanchis M, Terol G, Lidón F, et al. Comparative Impact of Suppressive Antiretroviral Regimens on the CD4/CD8 T-Cell Ratio: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Mar;95(11):e3108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986155>
258. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Rusconi S, Gori A, et al. Switching to dual/monotherapy determines an increase in CD8+ in HIV-infected individuals: an observational cohort study. *BMC Med* [Internet]. 2018 Dec 29;16(1):79. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1046-2>
259. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, et al. Associations of Inflammatory Markers With AIDS and Non-AIDS Clinical Events After Initiation of Antiretroviral Therapy. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 Feb;65(2):167–74. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201402010-00006>
260. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. Silvestri G, editor. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014 May 15;10(5):e1004078. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1004078>

261. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy J-P. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2015 Jan;18(1):20052. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.18.1.20052>
262. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8 + T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 1;211(11):1726–34. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiu669>
263. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2016 Mar 27;30(6):899–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959354>
264. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, Phair JP, Detels R, Rinaldo C, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001 Jun 1;27(2):168–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404539>
265. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Rönsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Determinants of IL-6 levels during HIV infection. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014 Nov;17:19482. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.17.4.19482>
266. McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, Li X, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Elevated Levels of Monocyte Activation Markers Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in Men With and Those Without HIV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr 15;211(8):1219–28. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiu594>
267. O'Halloran J, Dunne E, Gurwith M, Lambert J, Sheehan G, Feeney E, et al. The effect of initiation of antiretroviral therapy on monocyte, endothelial and platelet function in HIV-1 infection. *HIV Med* [Internet]. 2015 Nov;16(10):608–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12270>
268. Hart BB, Nordell AD, Okulicz JF, Palfreeman A, Horban A, Kedem E, et al. Inflammation-Related Morbidity and Mortality Among HIV-Positive Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 Jan;77(1):1–7. Available from: <http://journals.lww.com/00126334-201801010-00001>
269. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD. Severity of Cardiovascular Disease Outcomes Among Patients With HIV Is Related to Markers of Inflammation and Coagulation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 May 22;3(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000844>
270. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* [Internet]. 2010 Jun;24(10):1509–17. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-201006190-00013>
271. Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;20:228–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446092>
272. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-



- 1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *lancet HIV* [Internet]. 2019;6(9):e576–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307948>
273. Katlama C, Assoumou L, Valantin M-A, Soulié C, Martinez E, Béniguel L, et al. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019;74(9):2742–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31269208>
274. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phas. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(8):1920–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31905383>
275. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet* [Internet]. 2019 Jan;393(10167):143–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324620>
276. Martín-Carbonero L, Domínguez-Domínguez L, Bailón L, Torres R, Rubio R, Ron R, et al. Effect of mono/dual antiretroviral therapy on suppression of HCV and HIV during treatment of HCV infection in HIV/HCV-coinfected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019 Jun;37(6):367–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X18302775>
277. Casado JL, Mena A, Bañón S, Moreno A, Castro A, Perez-Elías MJ, et al. Efficacy and safety of etravirine-containing regimens in a large cohort of HIV/HCV coinfected patients according to liver fibrosis. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(4 Suppl 3):19574. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394081>
278. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* [Internet]. 313(12):1232–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706232>
279. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 Mar 21;385(9973):1098–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659285>
280. Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S, Vargas HE, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 30;67(10):1477–92. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/67/10/1477/5095352>
281. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, Gutierrez F, Podzamczar D, Antela A, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS* [Internet]. 2012 Nov 28;26(18):2315–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018438>
282. Lombardi F, Belmonti S, Borghetti A, Ciccullo A, Baldin G, Cauda R, et al. Reduced soluble

CD14 levels after switching from a dual regimen with lamivudine plus boosted protease inhibitors to lamivudine plus dolutegravir in virologically suppressed HIV-infected patients. HIV Res Clin Pract [Internet]. 2019 Sep 3;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31478469>