

BORRADOR GUÍAS TAR 2024. 3 diciembre 2024

Documento de consenso de GeSIDA
(Actualización enero 2025)

Panel de expertos de GeSIDA



BORRADOR

COMITÉ DE REDACCIÓN*

Coordinadores:

Rosario Palacios	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
María Velasco Arribas	<i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid</i>

Redactores Generales:

Juan González-García	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid</i>
Rosario Palacios	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>

Redactor Novel:

Azucena Bautista Hernández	<i>Hospital Universitario de la Princesa. IIS La Princesa.. CIBERINFEC ISCIII. Madrid</i>
----------------------------	---

Redactores y Revisores:

Teresa Aldamiz-Echevarría Lois	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IiSGM. Madrid</i>
José Ramón Arribas	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid</i>
Alberto Díaz de Santiago	<i>Hospital Universitario Puerta de Hierro/IDIPHIM. Madrid</i>
Nuria Espinosa Aguilera	<i>Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBiS. Sevilla</i>
Juan Flores Cid	<i>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia</i>
María José Galindo	<i>Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia</i>
Federico García	<i>Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada</i>
Arkaitz Imaz	<i>Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitaletde Llobregat. Barcelona</i>
Federico García	<i>Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada</i>
Josep M ^a Llibre Codina	<i>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona/IGTP. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
Luz Martín-Carbonero	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid</i>
Esteban Martínez	<i>Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
José Moltó	<i>Fundació Lluita contra les Infeccions. Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona/IGTP. Barcelona</i>
Marta Montero	<i>Hospital Universitario La Fe. Valencia</i>

Eugenia Negrodo	<i>Fundació Lluita contra les Infeccions. Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona/IGTP. Barcelona</i>
David Rial Crestelo	<i>Hospital Universitario 12 Octubre/Instituto de Investigación 1+12. Madrid</i>
Ezequiel Ruíz-Mateos Carmona	<i>Laboratorio de Inmunovirología Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla</i>
Matilde Sánchez-Conde	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Ignacio de los Santos Gil	<i>Hospital Universitario de la Princesa/IIS La Princesa. Madrid</i>
José Sanz-Moreno	<i>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid</i>

<hr/> <p>En amarillo, los autores que entran nuevos en el panel o en la coordinación para la edición del 2025.</p>	
--	--

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de GeSIDA y el Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de:
 para mejorar el texto.

ÍNDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO Y ALCANCE	9
1.2. METODOLOGÍA	9
2. OBJETIVOS Y EVALUACIÓN PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	10
3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL	11
3.1. GENERALIDADES	11
3.1.1. CUANDO INICIAR EL TAR	11
3.1.2. QUE COMBINACIÓN DE ANTIRRETROVIRALES DEBE UTILIZARSE	13
3.2. SITUACIONES ESPECIALES	23
3.2.A. INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH	23
3.2.B. INFECCIÓN POR EL VIH EN SUJETO EN PREP	24
3.2.C. PACIENTES CON EVENTO OPORTUNISTA	25
4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA	27
4.1. CONSIDERACIONES GENERALES	27
4.2. INDICACIONES DE CAMBIO Y PAUTAS RECOMENDADAS	27
4.2.1 Simplificación	27
4.2.2 Prevención de toxicidades	29
4.2.3 Gestión de las toxicidades activas	29
4.2.4 Gestión de las interacciones	30
4.2.5 Deseo gestacional o embarazo en curso	30
4.2.6 Cambio de vía de administración y dosificación de acción prolongada	31
5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	36
5.1. DEFINICIONES	36
5.2. CONSIDERACIONES GENERALES	36
5.3. ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLOGICO	37
a) Fracaso virológico precoz	37
b) Fracaso virológico avanzado	38
c) Fracaso virológico en pacientes con escasas opciones terapéuticas	39
6. SITUACIONES CON CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DEL TAR.	43

- 6.1. Embarazo.43
- 6.2. Tuberculosis.44
- 6.3. Hepatopatías.46
- 6.4. Insuficiencia renal.47
- 6.5. Interacciones más relevantes y recursos disponibles.48
- 6.6. Infección por el VIH-2.50

TABLAS51

Tabla 5. Principales ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico precoz y avanzado (las referencias bibliográficas corresponden a las del capítulo 5: Fracaso del tratamiento antirretroviral)59

BORRADOR

ABREVIATURAS UTILIZADAS

/	Signo entre dos principios activos indica coformulación
+	Signo entre dos principios activos indica formulaciones separadas
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AP	Acción Prolongada
ATV	Atazanavir
BID	Fármaco o pauta terapéutica administrados dos veces al día
BIC	Bictegravir
/c	Potenciado con cobicistat
CAB	Cabotegravir
CAP	Parámetro de atenuación controlada
CAPD	Diálisis peritoneal
CMV	Citomegalovirus
COBI	Cobicistat
Cop/mL	Copias/mililitro
CVP	Carga viral plasmática
CYP3A	Citocromo P450 3A
DCVIHT	División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis
DMO	Densidad mineral ósea
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
FGe	Filtrado glomerular estimado
EA	Efecto adverso
EFV	Efavirenz
eHMET	Enfermedad Hepática Metabólica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENF	Enfuvirtide, T20
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármacos antirretrovirales

FRAX	Riesgo de fractura por fragilidad ósea
FTC	Emtricitabina
FTV	Fostensavir
FV	Fracaso virológico
GeSIDA	Grupo de estudio de SIDA
G6PD	Glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa
HD	Hemodiálisis
IBA	Ibalizumab
HSH	Hombre con relaciones sexuales con hombres
INI	Inhibidor de la integrasa
IM	Intramuscular
IO	Infección oportunista
IP	Inhibidor de la proteasa
IP/p	Inhibidor de la proteasa potenciado
ITIAN	Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido/nucleótido.
ITINN	Inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido
ITS	Infecciones de transmisión sexual
ITT	Análisis por intención de tratar
LPV	Lopinavir
MR	Mutaciones de resistencia
MVC	Maraviroc
NPJ	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPD	Prueba de la tuberculina, Mantoux
PDDI	Potenciales interacciones farmacológicas
PNS	Plan Nacional sobre el SIDA
PrEP	Profilaxis pre-exposición
PVV	Personas que viven con VIH
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RAL	Raltegravir
RCV	Riesgo cardiovascular

RHS	Reacción de hipersensibilidad
RP	Rifapentina
RPV	Rilpivirina
/r	Potenciado con ritonavir
RTV	Ritonavir
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SNC	Sistema nervioso central
TAF	Tenofovir alafenamida
TAMs	Mutaciones asociadas con resistencia a los análogos de la timidina
TAR	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDx	Tenofovir disoproxil
TFV	Tenofovir (en cualquiera de sus presentaciones)
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica (time to loss of virologic response)
TO	Tratamiento optimizado
VBN	Viremia bajo nivel
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VH (A,B,C,D)	Virus de la hepatitis (A, B, C, Delta)
VMBN	Viremia muy bajo nivel
VNB-M	Viremia nivel bajo-moderado
XTC	3TC o FTC indiferentemente
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO Y ALCANCE

El uso de los fármacos antirretrovirales (FAR) ha adquirido gran complejidad por la aparición de seis familias, incluyendo más de 40 fármacos y combinaciones, y por sus diferentes características en cuanto a eficacia, toxicidad, resistencias, barrera genética, tropismo, interacciones y uso en situaciones clínicas especiales. Esta complejidad hace necesaria la elaboración de guías y recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR).

El Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) edita periódicamente un documento de consenso sobre el TAR en adultos.

El objetivo de este documento es transmitir el estado actual del conocimiento sobre el TAR a los profesionales que tratan a adultos con infección por el VIH y proporcionarles recomendaciones que puedan guiar sus decisiones terapéuticas.

GeSIDA, junto con otras sociedades científicas, elabora otras recomendaciones referentes a la infección por el VIH donde se incluyen aspectos específicos del TAR. En este documento estos aspectos se tratan de forma somera y se remite al lector a las publicaciones específicas.

1.2. METODOLOGÍA

El panel redactor del documento está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH y el TAR, distribuidos por grupos encargados de actualizar cada sección del documento. Dos miembros del panel actúan como coordinadores y dos como redactores generales, con apoyo, de un redactor novel. Cada grupo revisa los datos más relevantes de las publicaciones científicas y comunicaciones a congresos más recientes, en el caso de esta actualización hasta el 30 de noviembre de 2024, elaboran el texto de cada sección y generan preguntas sobre aspectos no suficientemente consensuados que se someten a votación de todo el panel. El borrador del documento se discute y consensua en una reunión presencial del panel y su redacción provisional se expone durante 15 días en la página web de GeSIDA para que profesionales, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, si procede, son integradas en el documento final.

Cada recomendación de estas guías se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o de un metaanálisis), II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes) y III (opinión de expertos)].

2. OBJETIVOS Y EVALUACIÓN PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En la tabla 1 se sistematizan las exploraciones complementarias en la valoración inicial y en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1

Recomendaciones

- Realizar una anamnesis detallada y un examen físico completo que se repetirán siempre que el paciente lo requiera y como mínimo anualmente (A-III).¹
- Realizar un estudio de contactos en todos los nuevos diagnósticos de VIH-1 de forma voluntaria por parte del caso índice, garantizando la confidencialidad (A-III).
- En la visita inicial, realizar una serología del VIH-1/2 en los casos en los que no se haya confirmado la infección o la CVP sea indetectable (A-I).
- Determinar la CVP antes del inicio del TAR, cuando se cambie de TAR y periódicamente durante el tratamiento, con una técnica con un límite de detección de al menos 50 copias/mL, para confirmar y monitorizar la supresión virológica (A-I).
- Determinar la cifra absoluta y el porcentaje de linfocitos T CD4+ antes de iniciar el TAR y, una vez iniciado, como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmunológica al mismo (A-I).
- Determinar la cifra de linfocitos CD8+ o el cociente CD4/CD8 cuando se determine la cifra de linfocitos CD4+ en sangre (B-II).
- Realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en todos los pacientes antes del inicio del TAR (B-II).^{2,3}
- Esperar a conocer el resultado del estudio genotípico de resistencias si se va a iniciar TAR con una pauta basada en ITNN para los que existe mayor prevalencia de resistencias transmitidas (EFV y RPV) (A-II) y cuando se vaya a iniciar con DTG-3TC en un paciente con historia de uso de PrEP³⁻⁵ (A-III). En los demás casos, revisar la prueba en cuanto esté disponible especialmente si se ha utilizado una pauta de baja barrera genética (A-III).⁵
- Realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 a todos los pacientes en fracaso virológico (A-I).
- Determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor de CCR5 y/o cuando fracase un régimen con un antagonista del receptor CCR5 (A-I).

- *Determinar el HLA-B*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga abacavir, evitando la prescripción del mismo si el HLA-B*5701 es positivo (A-I).*
- *Incluir en la evaluación inicial de laboratorio: hemograma, bioquímica general, estudio básico de coagulación, serologías y pruebas específicas (A-II).*

Referencias bibliográficas

1. Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Documento consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH. (Actualización abril 2018). [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida DC Control Monitorizacion VIH.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf)
2. Viñuela L, de Salazar A, Fuentes A, et al. Transmitted drug resistance to antiretroviral drugs in Spain during the period 2019-2021. *J Med Virol* 2023:e29287. doi: 10.1002/jmv.29287. PMID: 38084763
3. De Salazar A, Viñuela L, Fuentes A, et al. Transmitted drug resistance to integrase-based first-line human immunodeficiency virus antiretroviral regimens in Mediterranean Europe. *Clin Infect Dis* 2023;76:1628-1635. doi: 10.1093/cid/ciac972. PMID: 36571282.
4. Girometti N, McCormack S, Tittle V, McOwan A, Whitlock G. Rising rates of recent preexposure prophylaxis exposure among men having sex with men newly diagnosed with HIV: antiviral resistance patterns and treatment outcomes. *AIDS* 2022; 36: 561-566.
5. Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales. (Actualización octubre 2023). https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2024/01/documento_sobre_interpretacion_y_utilidad_clinica.pdf

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

Los objetivos del TAR son conseguir la máxima y más duradera supresión de la CVP, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH-1 y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH-1.

3.1. GENERALIDADES

3.1.1. CUANDO INICIAR EL TAR

El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible en todas las personas que viven con VIH (PVV), con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos T CD4+ (tabla 2). Como excepción **se pueden considerar** las PVV que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). La existencia de ciertas

infecciones concomitantes puede condicionar la inmediatez del comienzo del TAR (véase el apartado "Paciente con evento oportunista"). La situación clínica del paciente, así como su disposición y motivación son factores críticos a la hora de decidir el momento para iniciar el TAR. La recomendación de inicio en todos los pacientes se sustenta sobre todo en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados^{1,2}.

En el ensayo START¹, se incluyeron 4.685 PVV infectadas por el VIH-1 con una cifra de linfocitos CD4+ >500 células/μL, y seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Se aleatorizaron a iniciar TAR de forma inmediata o diferido hasta un recuento de linfocitos CD4+ <350 células/μL. La variable principal (evento definitorio de SIDA, complicación grave no asociada a SIDA o muerte por cualquier motivo) ocurrió en el 1,8% de los pacientes que iniciaron TAR de forma inmediata y en el 4,1% de los que lo difirieron (reducción de riesgo del 57% [IC95%: 38% - 70%]).

En el estudio TEMPRANO² se incluyeron 2.056 pacientes sin TAR previo y una cifra de linfocitos CD4+ <800 células/μL que se asignaron aleatoriamente a recibir TAR de forma inmediata o diferido hasta presentar criterios de tratamiento según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigentes en cada momento. Con el inicio inmediato del TAR, a lo largo de 30 meses la variable principal (desarrollo de SIDA, cáncer no asociado a SIDA, enfermedad bacteriana invasiva, o muerte por cualquier causa) se redujo en la totalidad de los participantes del estudio (44%; IC95%: 24 - 59%) y en los que entraron con una cifra de linfocitos CD4+ > 500 células/μL (44%; IC95%: 6 - 67%).

Por otra parte, se ha demostrado que el inicio del TAR se asocia con un menor riesgo de transmisión del VIH-1 y reducción de nuevas infecciones³.

Aunque varios ensayos clínicos realizados en países con recursos económicos limitados⁴ han mostrado que el inicio rápido del TAR (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, en países desarrollados con sistemas sanitarios públicos como el español no existe evidencia de que el inicio inmediato tenga un impacto positivo sobre la retención en los cuidados.

En el estudio DIAMOND, no comparativo, se evaluó en 109 pacientes la eficacia de DRV/c/FTC/TAF iniciado en los primeros 14 días tras el diagnóstico, antes de disponer de las determinaciones basales de laboratorio. A las 48 semanas, el 84% de los pacientes tenían CVP <50 cop/mL en el análisis snapshot y 96% en el análisis de datos observados (n=96), sin discontinuaciones por fracaso⁵.

En el estudio STAT, se incluyeron 131 pacientes sin tratamiento previo en un estudio de brazo único con la combinación DTG/3TC, en los primeros 14 días tras el diagnóstico de infección por VIH-1, sin resultados analíticos previos. A lo largo de las primeras 24 semanas, el tratamiento se modificó en 8 pacientes (5 con infección por virus de hepatitis B [VHB], uno con la mutación M184V al inicio, uno por evento adverso y uno por decisión del paciente). A las 24 semanas, el 78% estaban con CVP <50 cop/mL en el análisis snapshot y a las 48 semanas el 82%⁶. En los escasos FV, no se detectó emergencia de mutaciones asociadas a resistencias (MR).

En el estudio FAST⁷ se evaluó la combinación BIC/FTC/TAF en una estrategia de inicio rápido. Se incluyeron 117 participantes. En el análisis snapshot, a las 24 semanas, el 80,4% estaban con CVP <50 cop/mL, 9,8% con CVP >50 cop/mL, 1,8% habían abandonado por evento adverso o muerte y 8% por otras causas. No se detectaron MR en los pacientes con CVP detectable a las 24 semanas.

En un ensayo clínico aleatorizado y abierto, recientemente realizado en China, se comparó el TAR iniciado en los 14 días tras el diagnóstico en 300 participantes, que recibieron EFV (400 mg) +3TC+TDF frente a BIC/FTC/TAF, demostrando con este último régimen eficacia virológica estadísticamente superior a las 48 semanas (79,2% y 95,95%, respectivamente), con más frecuentes discontinuaciones (16,1% y 0,7%, respectivamente) por efectos adversos, muerte o pérdida de seguimiento en la rama de EFV⁸.

Recomendaciones

- Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH-1 confirmada y tras valoración médica (A-I). Como excepción se **pueden considerar** los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite).
- Se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible, **con un régimen que no precise el estudio previo de HLA-B*5701, con mínimo riesgo de interacciones farmacológicas, alta probabilidad de mantener actividad antiviral en escenarios “difíciles” (CVP elevadas, cifras bajas de linfocitos CD4+ o virus con mutaciones de resistencia basales) y capacidad de suprimir la replicación del VHB (A-II).**
- Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP con estudio de resistencias previa al inicio del tratamiento, aunque no hay razón científica para esperar hasta disponer de los resultados si se utiliza una pauta cuya recomendación no esté condicionada a sus resultados (A-III).
- Además, siempre debe prepararse al paciente, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento y las distintas opciones y valorando el riesgo de mala adherencia (A-III).

3.1.2. QUE COMBINACIÓN DE ANTIRRETROVIRALES DEBE UTILIZARSE

Las pautas recomendadas para el TAR inicial en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos basados en un inhibidor de la integrasa (INI) de segunda generación (DTG o BIC) (tabla 3). La única pauta doble recomendada en el momento actual como TAR de inicio consiste en DTG/3TC. Estas combinaciones han demostrado en ensayos clínicos obtener una CVP <50 cop/mL a las 48 semanas de tratamiento en más del 85% de los casos.

En el caso de PVV embarazadas, con tuberculosis (TB), coinfección por VHB o virus de hepatitis C (VHC) o con historia de PrEP se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes de este documento y en las guías específicas.

Recomendación

- *El TAR de inicio consiste en una combinación de dos o tres FAR, en alguna de las combinaciones que se detallan en la tabla 3 (A-I).*

3.1.2.1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS (ITIAN)

Actualmente se utilizan tres ITIAN: 3TC, FTC y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TFV). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN en esta guía incluye también a TFV. **Se considera como combinación de ITIAN de elección la formada por FTC/TAF**, que debería administrarse siempre que sea posible en régimen coformulado.

La utilización de TFV como tenofovir **disoproxil (desarrollado clínicamente como fumarato, TDF)** puede considerarse una alternativa a TAF, con reservas (tabla 3). **En un metaanálisis sobre 14 ensayos clínicos (6 de ellos en pacientes naïves), se observó mayor eficacia y menos discontinuaciones por toxicidad renal en los regímenes a base de TAF frente a TDF, cuando el régimen incluía un potenciador, sin diferencias de eficacia ni seguridad cuando el régimen no estaba potenciado⁹.**

No existe evidencia clínica que permita afirmar diferente eficacia entre 3TC y FTC.

Combinaciones con FTC/TFV frente a combinaciones con ABC/3TC

Hasta este momento, TAF frente a ABC en el TAR de inicio sólo se ha comparado en el estudio GS-US-380-1489, aunque en regímenes diferentes (BIC/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC, doble ciego)¹⁰. En este estudio la eficacia de la combinación con TAF fue no inferior a la de ABC, aunque en el grupo que recibió la pauta con ABC la frecuencia de efectos adversos (EA) (náuseas) fue significativamente mayor.

Varios estudios han comparado TDF frente a ABC. El ensayo clínico ACTG 5202 comparó de forma ciega el inicio de TAR con ABC/3TC o FTC/TDF en 1.857 participantes, aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV de forma abierta. Entre los pacientes con CVP basal igual o mayor de 100.000 cop/mL, tanto el tiempo hasta el FV como el tiempo hasta el primer efecto adverso de grado 3-4 fueron significativamente más cortos en el brazo de ABC/3TC que en el brazo de FTC/TDF. En los pacientes con CVP <100.000 cop/mL no hubo diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y FTC/TDF, independientemente de que se administraran con ATV/r o EFV^{11,12}.

Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE¹³, RAL en el estudio SPRING-2¹⁴

o DRV/r en el estudio FLAMINGO¹⁵) han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o FTC/TDF, aunque la elección del ITIAN no fue aleatorizada.

Por otra parte, la prescripción de ABC requiere disponer de un HLA-B*5701 negativo y ABC no tiene actividad frente al VHB.

Estudios observacionales y metaanálisis sugieren, con datos discordantes, un posible aumento del riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad cardiovascular en pacientes que recibieron ABC, especialmente con exposición reciente, por lo que su utilización debe evitarse en pacientes con riesgo cardiovascular elevado¹⁶.

El ensayo clínico aleatorizado REPRIEVE ha reportado una tasa significativamente mayor de eventos cardiovasculares en PPV tratados (previa o actualmente) con ABC¹⁷.

Por estos motivos, en esta edición, no se considera preferente el inicio de un TAR con ABC.

Recomendaciones

- *La combinación de ITIAN recomendada para regímenes de inicio es FTC/TAF (A-I).*
- *TDF puede utilizarse como alternativa a TAF en regímenes que no incluyan un potenciador, ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI), siempre que se excluya la presencia de alteración renal u ósea o aumento del riesgo de desarrollarlas (C-I).*
- *La combinación ABC/3TC se recomienda como pauta alternativa de inicio (A-I), al tener peor tolerancia gastrointestinal, menor actividad contra VHB, requerir test HLA-B*5701 previo, la posible asociación de ABC con incremento del riesgo cardiovascular y no haber demostrado ventajas sobre FTC/TAF (B-I).*

3.1.2.2. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

No hay experiencia con CAB en tratamiento de inicio. El TAR de acción prolongada con CAB+RPV intramuscular (IM) solamente es aplicable como cambio en pacientes con viremia indetectable, alcanzada con alguno de los regímenes de inicio recomendados.

EVG no se incluye entre las pautas preferentes ni alternativas debido a su mayor potencial de interacciones con respecto a los otros INI no potenciados y su menor barrera a la resistencia.

DTG se ha comparado en ensayos clínicos fase III con FAR de las tres familias que en algún momento han sido recomendados en el TAR de inicio.

El ensayo clínico aleatorizado y doble ciego SINGLE¹³ demostró la superioridad de DTG/3TC/ABC frente a EFV/FTC/TDF a las 48 semanas, que se mantuvo en la semana 144. La proporción de FV fue similar en ambos brazos de tratamiento, pero la proporción de interrupciones por EA fue mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF.

En el ensayo SPRING-2¹⁴ aleatorizado y doble ciego, se incluyeron 822 pacientes naïve, que recibieron TAR con DTG o RAL 400 mg/12 horas, junto con dos ITIAN, demostrando la no inferioridad de DTG a las 48 semanas, aunque la eficacia virológica a las 96 semanas fue significativamente superior en la rama de DTG entre los participantes con viremia basal >100.000 cop/mL. No se desarrollaron MR y la tolerabilidad fue excelente en ambas ramas de tratamiento.

DTG ha demostrado eficacia superior a DRV/r, ambos en combinación con 2 ITIAN, a las 48 y a las 96 semanas, en un ensayo clínico aleatorizado abierto (FLAMINGO)¹⁵. Aunque no se observaron diferencias en cuanto a FV, el porcentaje de EA y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco fue mayor en los tratados con DRV/r.

En el estudio ADVANCE¹⁸, aleatorizado abierto, se incluyeron 1053 participantes naïve de Johannesburgo (99% de raza negra, 59% mujeres), tratados con DTG+FTC/TAF, DTG+FTC/TDF o EFV+FTC/TDF, demostrando la no inferioridad de DTG frente a EFV. Hubo más discontinuaciones en la rama de EFV, con más frecuente desarrollo de resistencias en los fracasos de esta rama, pero con mayor aumento de peso corporal en los grupos tratados con DTG+FTC/TAF, especialmente en las mujeres.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con el mismo diseño (GEMINI-1 y GEMINI-2), han comparado la biterapia DTG+3TC con el TAR triple DTG+TDF/FTC en un total de 1.433 PVV sin tratamiento previo y con CVP <500.000 cop/mL. DTG+3TC demostró a las 48 semanas la no inferioridad frente al tratamiento triple (CVP <50 cop/mL en el 90% y 93% de los participantes, respectivamente, análisis snapshot; diferencia -1,7% (IC95% -4,4 a 1,1)¹⁹, que se mantuvo a las 96 semanas. En el análisis planificado de subgrupos, no se observaron diferencias en función de la CVP basal mayor o menor de 100.000 cop/mL. En cambio, los pacientes que iniciaron DTG+3TC con una cifra basal de CD4+ <200 células/μL mostraron una eficacia significativamente menor en el análisis snapshot, con respecto a los que recibieron terapia triple (CVP <50 cop/mL a 48 semanas en el 79% y 93% de los participantes, respectivamente, análisis snapshot; diferencia 13,4%), aunque esta menor eficacia no se debió a un mayor porcentaje de FV, sino a discontinuaciones no relacionadas directamente con el tratamiento. Además, el número de pacientes en este subgrupo, como sucede en la mayoría de los ensayos clínicos, fue pequeño (n=65, 9%) y no permite extraer conclusiones definitivas. En el análisis de los resultados a 144 semanas²⁰, se mantuvo la no inferioridad de DTG+3TC, tanto global como en el análisis pormenorizado por subgrupos, y persistía la tendencia a una menor eficacia en los pacientes con una cifra basal de linfocitos CD4+ <200 células/μL (67% vs 76%, respectivamente; diferencia -9,7%; IC95% -25,9 a 6,5). Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo clínico DOLCE, incluyendo 230 pacientes sin TAR previo, con recuentos de CD4 ≤ 200 células/μL, aleatorizados a recibir DTG/3TC frente a DTG+TDF+(3TC o FTC), y se demuestra la no inferioridad del régimen con DTG/3TC respecto a la terapia triple (CVP <50 cop ARN/mL en el 82,2% y 80,5% de los pacientes, respectivamente, a las 48 semanas; análisis snapshot, diferencia 2%; IC95% -8,7 a 12,8). La respuesta virológica obtenida con ambos regímenes es superponible en los distintos estratos de viremia, incluso por encima de 1,000.000 cop/mL. Estos datos consolidan el posible uso de DTG/3TC como terapia de inicio, sin restricciones impuestas por la situación inmunoviológica de los pacientes²¹.

En un metaanálisis en red de 14 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego con pautas de TAR de inicio se ha mostrado que la eficacia y seguridad de DTG+3TC a las 48 semanas de tratamiento es comparable a las combinaciones de TAR triples analizadas, incluso en aquellos pacientes con CVP basal >100.000 cop/mL²².

Es importante destacar que DTG presenta una alta barrera a las resistencias, siendo excepcional la selección de MR tras un FV, tanto en asociación con 2 ITIAN como con la biterapia DTG+3TC.

BIC se encuentra disponible en coformulación con FTC y TAF en un único comprimido que se administra en una pauta una vez al día (QD) (BIC/FTC/TAF).

BIC/FTC/TAF en pacientes sin TAR previo se ha estudiado en dos ensayos clínicos fase III aleatorizados y doble ciego, ambos en comparación con DTG. En el estudio GS-US-380-1489¹⁰ BIC/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a DTG/3TC/ABC y en el estudio GS-US-380-1490²³, BIC/FTC/TAF se mostró no inferior a DTG+FTC/TAF. En ambos estudios, BIC/FTC/TAF ha mantenido la no inferioridad frente a las pautas con DTG a los 4 años. El porcentaje de discontinuaciones por EA fue bajo (2%) y similar a los grupos de tratamiento con DTG. No se observó selección de MR a BIC/FTC/TAF en ningún paciente, hasta 5 años de seguimiento²⁴.

RAL no existe coformulado y presenta una baja barrera al desarrollo de resistencias. El estudio aleatorizado, doble ciego QDMRK en TAR de inicio²⁵ comparó la administración de RAL QD (n=382) vs BID (n=388). RAL QD no cumplió la no inferioridad en el objetivo primario (ARN < 50 cop/mL, a 48 semanas) fue inferior en PPV con ARN >100.000 cop/mL y no cumplió la no inferioridad en PVV con CD4 < 200 células/μL. Además, el riesgo de FV fue mayor en PPV con CVP <100.000 cop/mL con RAL QD. El comité de seguridad recomendó a las 48 semanas detener el estudio.

Aunque en el ensayo clínico ONCEMRK la pauta con la nueva formulación de RAL 2 x 600 mg QD demostró ser no inferior al régimen BID, solo se observó el desarrollo de MR en algunos de los pacientes con FV que recibieron RAL QD²⁶.

Recomendaciones

- *Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF y DTG/3TC (A-I).*
- *Si se considera el uso de una pauta alternativa basada en RAL, este debe administrarse en régimen de 400 mg BID (A-I).*

3.1.2.3. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN)

Actualmente no se recomienda el uso de NVP en pautas de TAR de inicio debido a su mayor riesgo de toxicidad y a no haber demostrado la no inferioridad con respecto a EFV o INI.

ETR no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado con INI en diversos ensayos clínicos aleatorizados de TAR de inicio que han puesto en evidencia una menor eficacia de EFV respecto a RAL (estudio STARTMRK²⁷), DTG (estudio SINGLE¹³) o BIC⁸.

RPV se ha comparado con EFV en los estudios ECHO y THRIVE²⁸, en que los participantes fueron aleatorizados a recibir de forma ciega RPV o EFV junto a dos ITIAN. El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no inferioridad de RPV con respecto a EFV, aunque en el subgrupo de pacientes con CVP inicial >100.000 cop/mL, la frecuencia de FV fue superior con RPV y se asoció con mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por la selección de las mutaciones M184I y M184V). La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por EA.

En el ensayo clínico abierto STaR²⁹ se compararon las combinaciones en un comprimido único de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF como pautas de TAR de inicio. Se demostró la no inferioridad de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF tanto a las 48 como a las 96 semanas. En el análisis de subgrupos la eficacia de RPV/FTC/TDF fue superior a EFV/FTC/TDF en los pacientes con CVP basal \leq 100.000 cop/mL, no inferior en los pacientes con CVP >100.000 cop/mL e inferior en los pacientes con CVP >500.000 cop/mL. La retirada del tratamiento por EA, así como la incidencia de EA neuropsiquiátricos fue menor en los pacientes tratados con RPV en comparación con EFV.

La combinación RPV/FTC/TAF no ha sido evaluada de forma específica como TAR de inicio. Sin embargo, este panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF con TDF en pacientes sin tratamiento previo, así como en los ensayos clínicos que han comparado la eficacia y seguridad del cambio a RPV/FTC/TAF en pacientes pretratados³⁰ son suficientes para recomendar esta combinación como alternativa a las pautas preferentes.

DOR es un ITINN que se ha estudiado como tratamiento de inicio en ensayos clínicos aleatorizados comparándose con EFV, ambos en coformulación con 3TC/TDF o con FTC/TDF, respectivamente (Estudio DRIVE-AHEAD)³¹, y con DRV/r, en combinación con FTC/TDF o 3TC/ABC (Estudio DRIVE-FORWARD)³². En ambos estudios, DOR ha mostrado una eficacia no inferior a sus comparadores en el análisis primario a las 48 semanas. El porcentaje de pacientes con EA sobre el SNC fue significativamente inferior en los tratados con DOR en comparación con EFV. En un análisis con 96 semanas de seguimiento ciego³², DOR ha demostrado eficacia superior a DRV/r con mejor evolución del perfil lipídico. El aumento de peso observado a las 96 semanas en los participantes de estos dos ensayos clínicos (junto con los de otro estudio fase IIb previo, de cálculo de dosis de DOR) fue similar con los regímenes a base de DOR, DRV/r o EFV³³.

Hasta el momento DOR no se ha comparado con INI en ensayos clínicos.

Aunque no existe evidencia directa del uso de DOR con FTC/TAF, este Panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF frente a TDF, junto con otros FAR, en pacientes sin tratamiento previo son suficientes para recomendar el uso de esta combinación como alternativa a las pautas preferentes.

Recomendaciones

- Actualmente no se considera preferente ninguna pauta basada en ITINN (A-III).

- DOR+FTC/TAF o DOR+FTC/TDF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (C-I).

- En pacientes con CVP <100.000 cop/mL la combinación RPV/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (C-I).

- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 cop/mL (A-I).

3.1.2.4. INHIBIDORES DE LA PROTEASA POTENCIADOS (IP/p)

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP potenciados con RTV o COBI. DRV/p es el único IP usado en el TAR inicial, bien sea potenciado con RTV, coformulado con COBI (DRV/c) o en un comprimido único con FTC/TAF (DRV/c/FTC/TAF).

El estudio ARTEMIS³⁴ comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron además FTC/TDF coformulados. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (TLOVR) y abandonaron el tratamiento 4% y 9% de los pacientes tratados con DRV/r y LPV/r, respectivamente.

DRV/r se comparó con RAL en el estudio ACTG 5257³⁵ sin objetivar diferencias en el porcentaje de FV. En el análisis snapshot y en el análisis conjunto de la respuesta virológica y tolerabilidad DRV/r fue inferior a RAL.

DRV/r también se mostró inferior a DTG en el ensayo clínico FLAMINGO¹⁵, debido fundamentalmente a una mayor tasa de EA y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco.

En el estudio abierto SYMTRI³⁶ se aleatorizaron 316 pacientes naïve a recibir DRV/c/FTC/TAF o DTG/ABC/3TC. Tras 48 semanas, DRV/c/FTC/TAF tuvo similares resultados de eficacia que DTG/ABC/3TC, pero no alcanzó la no inferioridad.

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego AMBER se comparó DRV/c administrado junto con FTC/TDF o coformulado con FTC/TAF en comprimido único, en PVV sin tratamiento previo³⁷ y con CD4+ >50 células/ μ L. La combinación DRV/c/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a las 48 semanas.

Debido al mayor riesgo de interacciones farmacológicas y no haber demostrado la no inferioridad respecto a las combinaciones de TAR consideradas preferentes, las combinaciones con DRV/p sólo se recomiendan como alternativas en pautas de inicio.

Recomendaciones

- Actualmente no se considera preferente para TAR de inicio ninguna pauta basada en IP/p (A-III).

- Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/c/FTC/TAF (A-I).

Referencias bibliográficas

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.
2. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808-22.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375:830-9.
4. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018; 32:17-23.
5. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a rapid-initiation model of care for human immunodeficiency virus type 1 infection: primary analysis of the DIAMOND Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71:3110-7.
6. Rolle C-P, Berhe M, Singh T, et al. Sustained virologic suppression with dolutegravir/lamivudine in a Test-and-Treat setting through 48 Weeks. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad101. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad101>.
7. Bachelard A, Isernia V, Vallois D, et al. Same-day initiation of bictegravir/emtricitabine/ tenofovir alafenamide: Week 48 results of the FAST study—IMEA 055. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78:769-78.
8. Wang R, Sun L, Wang X, et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy with coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus efavirenz, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men in China: Week 48 results of the multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2024; <https://doi.org/10.1093/cid/ciae012>.
9. Pilkington V, Hughes SL, Pepperrell T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxilfumarate: an updated meta-analysis of 14 894 patients across 14 trials. *AIDS* 2020; 34:2259-68.
10. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390:2063-72.
11. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011; 204:1191-201.

12. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011; 154:445-56.
13. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70:515-9.
14. Raffi F, Jaeger H, Quirós-Roldán E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35.
15. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96-week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2:e127-36.
16. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, et al. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52:541-553.
17. Fichtenbaum CJ, Malvestutto CD, Watanabe MG, et al. Abacavir is associated with elevated risk for cardiovascular events in the REPRIEVE trial. IAS AIDS 2024 July 22-26 Munich. Abstr OAB3406LB.
18. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803-15.
19. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393:143-55.
20. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection. *AIDS* 2022; 36:39-48.
21. Figueroa MI, Brites C, Cecchini D, et al. Comparable efficacy and safety of dolutegravir / lamivudine to a three-drug regimen amongst ARV naive people living with HIV with CD4 <200/mm³: The DOLCE study. *HIV Drug Therapy, Glasgow 2024*. O24.
22. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* 2019; 33:1739-49.
23. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390:2073-82.

24. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *eClinicalMedicine* 2023; 59:101991.

25. Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:907–15

26. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017; 4: e486–94.

27. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:77-85.

28. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013; 14:81-91.

29. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014; 28:989-97.

30. Hagins D, Orkin C, Daar ES, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med* 2018; 19:724-33.

31. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non- inferior to Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults with Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68:535-44.

32. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomized, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2020; 7: e16-e26.

33. Orkin C, Elion R, Thompson M, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine based therapy. *AIDS* 2021; 35:91-9.

34. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; 14:49-59.

35. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV- 1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014; 161:461-71.

36. Podzamczar D, Micán R, Tiraboschi J, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine in antiretroviral-naive adults (SYMTRI): a multicenter randomized open-label study (PReEC/RIS-57). Open Forum Infect Dis 2022 Mar; 9(3): ofab595. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab595>.

37. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS 2018; 32:1431-42.

3.2. SITUACIONES ESPECIALES

3.2.A. INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH

Se considera infección reciente al periodo ≤ 6 meses en el que se detectan anticuerpos frente al VIH-1 e infección aguda o primoinfección al periodo de aproximadamente 30-60 días tras la infección en el que se alcanza una estabilización de la viremia¹. La primoinfección se caracteriza por síntomas inespecíficos compatibles con cualquier otra infección viral (fiebre, cefalea, inflamación de ganglios linfáticos, erupciones cutáneas y/o malestar general) o con síntomas muy leves, o por ser asintomática¹. Por tanto, su diagnóstico se basa en la detección del virus en plasma (ARN del VIH-1 y/o antígeno p24) y/o evolución de la reactividad de anticuerpos frente al VIH-1, de negativo o indeterminado a positivo.

El TAR precoz en la primoinfección acorta la duración y gravedad de los síntomas, suprime rápidamente la replicación viral, reduce la diversidad viral y el reservorio VIH-1, normaliza más rápidamente la cifra de linfocitos T CD4+ y el cociente CD4/CD8, reduce la activación inmunológica, preserva o restaura la inmunidad específica frente al VIH-1 y reduce la transmisión^{2,3}. Pese a que existe un grupo de personas que tratadas precozmente (<90 días) consiguen controlar el virus a niveles indetectables en plasma tras la interrupción de tratamiento (controladores post-tratamiento)⁴, no se han encontrado parámetros capaces de predecir con robustez el rebote viral tras la interrupción.

Recomendaciones

- *Se recomienda en todos los casos una prueba de resistencias lo antes posible después del diagnóstico, cuyo resultado no tiene que retrasar el inicio del TAR (A-III).*
- *Se recomienda iniciar el TAR en todos los casos y tan pronto como sea posible (A-II) y mantener indefinidamente (A-I).*
- *El tipo de TAR será el mismo que en la infección crónica, basado en un INI de alta barrera genética (DTG o BIC) con TDF o TAF más 3TC o FTC. (A-I).*
- *Si es posible, debe ofrecerse la participación en un ensayo o estudio clínico que investigue estrategias curativas del VIH (B-III).*

Referencias bibliográficas

1. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in east Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016;374(22):2120-2130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27192360>.

2. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:218-30.

3. Lama JR, Ignacio RAB, Alfaro R, Ríos J, Cartagena JG, Valdez R, Bain C, et al. Clinical and immunologic outcomes after immediate or deferred antiretroviral therapy initiation during primary human immunodeficiency virus infection: The Sabes Randomized Clinical Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72:1042-50.

4. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS pathogens* 2013; 9: e1003211.

3.2.B. INFECCIÓN POR EL VIH EN SUJETO EN PREP

La infección aguda por el VIH en usuarios de PrEP es infrecuente, no obstante, el riesgo de desarrollar MR al TAR utilizado (actualmente TDF/FTC) aumenta, especialmente cuando se adquiere la infección justo antes de iniciar PrEP o en personas con adherencia muy irregular, pero que no la hayan suspendido definitivamente^{1,2}. En este escenario, la seroconversión podría ser más tardía y la CVP menor, llevando a resultados ambiguos que dificultan el diagnóstico^{3,4}.

Las tasas de selección de resistencia varían según la tasa en infección por VIH en período ventana al inicio de PrEP y la adherencia. Debe sospecharse la presencia de M184V/I (el 23% de las personas con test de resistencia disponible en una revisión reciente presentaban esta mutación), y mucho más raramente K65R (1,3% de los participantes¹

Aunque en España aún no está aprobado su uso, el empleo de CAB de acción prolongada como PrEP, altera la clínica habitual de infección aguda por VIH y las pruebas serológicas pueden no ser útiles para el diagnóstico temprano, con riesgo de desarrollo de mutaciones emergentes a INSTIs⁵. La CVP debe repetirse, para descartar posibles falsos positivos⁶.

Recomendaciones

- Realizar un test genotípico de resistencias en VIH antes de iniciar el TAR (A-II).
- Si se sospecha infección aguda, además de una serología ELISA de 4ª generación, si los resultados son confusos o existe una alta sospecha, debe repetirse la serología en una nueva muestra y solicitar CVP repetidamente mientras se mantenga la sospecha (A-II).
- Iniciar el TAR siempre con triple terapia con fármacos de alta barrera a la resistencia (TDF ó TAF/FTC + DTG o BIC o DRV/c) en espera del test genotípico (A-III).

- En pacientes que hayan recibido CAB de acción prolongada como PrEP debe solicitarse siempre CVP de forma repetida como estrategia de cribado de infección por VIH y el TAR de elección es TDF ó TAF/FTC + DRV/c (A-II).

Bibliografía

1. Landovitz RJ, Tao L, Yang J, et al. . Type 1 Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) incidence, adherence, and drug resistance in individuals taking daily emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: pooled analysis from 72 global studies. Clin Infect Dis 2024; 79:1197-1202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae143>
2. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. Lancet HIV 2021; 8: e166-e174.
3. Donnell D, Ramos E, Celum C, et al. Partners PrEP Study Team. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV-1 seroconversion. AIDS 2017 10; 31: 2007-16.
4. Smith DK, Switzer WM, Peters P, et al. A strategy for PrEP clinicians to manage ambiguous HIV test results during follow-up visits. Open Forum Infect Dis 2018;5: ofy180.
5. Marzinke MA, Fogel JM, Wang Z, et al. Extended analysis of HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men receiving injectable cabotegravir for HIV pre-vention: HPTN 083. Antimicrob Agents Chemother 2023; 67(4): e0005323.
6. Landovitz RJ, Delany-Moretlwe S, Fogel JM, et al. Features of HIV infection in the context of long-acting cabotegravir pre-exposure prophylaxis. N Engl J Med 2024; 391:1253-6.

3.2.C. PACIENTES CON EVENTO OPORTUNISTA

El TAR debe iniciarse lo antes posible en PVV con una infección oportunista (IO). El ensayo clínico aleatorizado ACTG A5164 (n=282, excluyendo tuberculosis [TB]), demostró una menor tasa de progresión a SIDA o muerte (HR: 0,53; IC 95%: 0,30 a 0,92) en PVV que iniciaban TAR dentro de una mediana de 12 días tras el inicio del tratamiento de la IO en comparación con aquellos que demoraban el inicio hasta una mediana de 45 días. No se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos ni de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Más del 60% de los pacientes presentaban neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). Dado el pequeño número y la variedad de otras IO, es difícil extraer conclusiones para cada una de ellas por separado¹.

Existen dos escenarios clínicos en los que el inicio de TAR es motivo de controversia: la meningitis criptocócica y la tuberculosa. En una revisión sistemática de pacientes con meningitis criptocócica realizada por la colaboración Cochrane (4 estudios, 294 pacientes), se observó una mayor mortalidad cuando se iniciaba TAR de forma precoz (< 4 semanas desde el inicio del tratamiento antifúngico) vs tardío (RR 1,42; IC 95% 1,02-1,97), sin asociarse a un aumento de SIRI². En un subanálisis más reciente del estudio

AMBITION-cm, diseñado para estudiar la eficacia de un régimen basado en una única dosis de anfotericina B liposomal, también se observó un exceso de mortalidad a las 2 y 10 semanas entre las personas que habían comenzado TAR dentro de los 14 días previos³. Sin embargo, una revisión de 190 PVV en países desarrollados (Europa y Norteamérica), en la que se garantiza el adecuado manejo de la hipertensión intracraneal secundaria, no ha encontrado diferencias en mortalidad entre el inicio diferido o precoz del TAR (RR 1.28 [95% CI: 0.64, 2.56] y 1.40 [0.66, 2.95], respectivamente)⁴. Es probable que parte de las diferencias con estudios realizados en países en desarrollo se expliquen por un manejo subóptimo de la hipertensión intracraneal en éstos.

Con respecto a la meningitis tuberculosa, se recomienda consultar el apartado específico más adelante en este documento.

No existen ensayos clínicos que comparen pautas de TAR en pacientes con IO, por lo que la selección del régimen debe seguir los mismos criterios que en pacientes sin IO, considerando especialmente las potenciales interacciones medicamentosas y la nefrotoxicidad.

Recomendaciones

- *En PVV con IO se debe iniciar el TAR lo antes posible (dentro de las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento de la IO) (A-II), especialmente en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) (A-I).*
- *En pacientes con meningitis criptocócica se recomienda diferir el inicio del TAR entre 4 y 6 semanas (A-I) y garantizar un manejo adecuado de la hipertensión intracraneal.*
- *Sin considerar la TB, la pauta de tratamiento antirretroviral inicial empleada en pacientes con IO no tiene por qué diferir de las PVV sin IO (A-III).*

Referencias bibliográficas

1. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4: e5575. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005575>
2. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7:CD009012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009012.pub3>
3. Recent ART Initiation and Mortality Risk in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. Melanie Moyo, Newton Kalata, James Jafali, et al., for AMBITION-cm and ACTA. Presented at Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections 2024, CO March 2-4 2024, Denver. P# 886
4. Ingle SM, Miro JM, May MT, et al. Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People with Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2023 Jul 5;77(1):64-73. doi: 10.1093/cid/ciad122.

4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA

4.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Las causas más comunes para el cambio del TAR en PVV con CVP suprimida son: 1) la simplificación del tratamiento, en cuanto al número de comprimidos diarios, número de fármacos o la frecuencia de la dosis; 2) la prevención y el control de toxicidades o comorbilidades; 3) las interacciones medicamentosas, potenciales o presentes y 4) cuestiones relacionadas con la conveniencia y la calidad de vida¹.

La nueva pauta de TAR debe mantener la supresión virológica y no comprometer opciones de tratamiento futuras.

En aquellas personas con coinfección por VHB, la retirada de fármacos con actividad también frente al VHB podría ocasionar un rebote viral del VHB con consecuencias potencialmente grave.²

En la **Tabla 4** se resumen las recomendaciones sobre modificaciones del TAR en PVV con CVP suprimida.

Recomendaciones

- Antes del cambio de TAR debe revisarse la historia clínica y farmacológica por si influyeran en la selección de los nuevos fármacos, principalmente los cambios previos y sus motivos (intolerancia, toxicidad o fracaso virológico), además de los resultados de las pruebas de resistencia (**A-III**).

- Debe descartarse infección por VHB y revisarse la situación serológica antes de cambiar a un TAR sin TFV más 3TC o FTC. Las personas con infección crónica por VHB deberán mantener un tratamiento con antivirales eficaces frente al VHB en caso de cambios en el TAR (**A-II**).

- Tras el cambio de TAR es recomendable evaluar, en un plazo de 4 semanas, el mantenimiento de la supresión virológica, la tolerancia a la nueva pauta y, en su caso, la mejoría o desaparición de toxicidades previas (**B-III**).

4.2. INDICACIONES DE CAMBIO Y PAUTAS RECOMENDADAS

4.2.1 Simplificación

Se considera simplificación del TAR la reducción del número de dosis, de comprimidos o de fármacos, el cambio a una pauta sin requerimientos específicos para las tomas (p.ej con alimentos) o el cambio a una pauta que requiera una menor necesidad de monitorizar parámetros de toxicidad. La simplificación del TAR tiene como objetivo mejorar la

adherencia, la comodidad de las tomas y la calidad de vida, manteniendo la eficacia. En algunos casos, la simplificación puede suponer, además, una reducción del coste del TAR.

En PVV sin historia de FV o evidencia de MR las opciones de cambio son muy variadas, pudiendo utilizarse tanto aquellas que han demostrado su eficacia en personas naïve como las estudiadas específicamente en el escenario de cambio de tratamiento.

En este escenario, múltiples ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de cambios de fármacos dentro de una misma clase de ARV, sustituciones por otros de diferentes clases, cambios o a un comprimido diario o cambios a pautas con solo dos fármacos. Actualmente existe la opción de cambio de una pauta oral a una pauta por vía IM administrada cada 2 meses.

La combinación de 2 ITIAN + el INI de segunda generación BIC en formulación a dosis fija en un solo comprimido diario (BIC/FTC/TAF) es una opción segura y eficaz en un gran número de casos. Permite la simplificación tanto desde otras pautas con INI como desde regímenes basados en ITINN o IP/p.³⁻⁵

Las pautas de TAR duales con DTG/3TC o DTG/RPV son, asimismo, opciones de simplificación para PVV tratadas con IP/p, ITINN o INI + 2 ITIAN sin historia de FV previo, evidencia o sospecha de resistencia a los fármacos de la pauta o presencia de infección activa por VHB.⁶⁻⁸

Otras opciones que también han demostrado ser seguras y eficaces en simplificación son las combinaciones en comprimido único de 2 ITIAN con ITINN (RPV/FTC/TAF o DOR/3TC/TDF) o IP/p (DRV/c/FTC/TAF).⁹⁻¹¹

Otra alternativa en simplificación más reciente es el cambio a un TAR dual con CAB+RPV administrados por vía IM cada 2 meses.¹²

En PVV con antecedentes de FV y/o MR a ITIAN se ha demostrado en EC aleatorizados que los cambios a las combinaciones BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF, —o DRV/c/FTC/TAF, pueden mantener la eficacia virológica.^{10,13-16}

Un EC reciente en PVV con antecedente detección de la mutación M184V y supresión de la CVP durante un tiempo prolongado ha mostrado que el cambio a DTG/3TC puede mantener la supresión viral independientemente de que esta mutación pueda detectarse en ADN proviral mediante NGS.¹⁷

La combinación de BIC/FTC/TAF + DRV/c¹⁸, o la pauta de dos fármacos DTG + DRV/p¹⁹ también podrían ser opciones de simplificación de pautas más complejas en PVV con antecedentes de múltiples FV y MR, siempre que se mantenga preservada la actividad de DRV y los INI.

Recomendaciones

- En PVV sin MR y/o FV previos se recomienda utilizar las pautas más sencillas y cómodas. Las simplificaciones a los regímenes orales de una toma diaria BIC/FTC/TAF, DTG/3TC; o DTG/RPV o la pauta CAB+RPV IM cada 2 meses son seguras y eficaces (A-I).

- En PVV con antecedentes de FV y MR o sin información sobre resistencias, la nueva pauta debe tener una barrera a la resistencia similar a la pauta supresora previa(A-III).

- En aquellas PVV con antecedente de MR a ITIAN no se recomienda el cambio a pautas con 2 ITIAN y un tercer fármaco de baja barrera genética como un ITINN o RAL (A-I).

- En PVV con antecedente de MR a ITIAN se puede considerar la simplificación a BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF, o DRV/c/FTC/TAF, de forma individualizada y asegurando que la nueva pauta contiene al menos 2 fármacos activos (A-I).

- En PVV con pautas complejas debido a fracasos previos y MR, con actividad preservada a DRV, DTG y/o BIC, se puede simplificar a pautas basadas en estos fármacos con o sin ITIAN(A-I).

4.2.2 Prevención de toxicidades

A pesar del excelente perfil de seguridad y tolerancia de los nuevos ARVs, sigue habiendo EA potenciales (inmediatos o tardíos) que pueden anticiparse en función de las condiciones del paciente (comorbilidades o hábitos de vida) y de los propios ARVs recibidos. A la hora de plantear un cambio preventivo del TAR en una persona con la CVP suprimida (**Tabla 4**), se deben tener en cuenta el nivel de la evidencia, el historial de tratamiento, las características individuales de la persona, así como sus comorbilidades, la potencial toxicidad del TAR actual y de las pautas alternativas.

Hay evidencia procedente de EC aleatorizados de mejora de parámetros óseos y renales de pacientes que cambian de TDF a TAF o ABC^{20,21}, de mejora en el perfil lipídico y de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes que cambian de EFV a RPV²² o DOR¹⁰ y de la dislipidemia asociada a IP/p tras el cambio a RPV, DOR, RAL, DTG o BIC^{4, 9-10, 22-23}. En relación con los regímenes duales, el cambio a DTG/RPV desde pautas basadas en IP/p, ITINN o INI + 2 ITIAN que incluían TDF ha demostrado mejor evolución de parámetros de metabolismo óseo y densidad mineral ósea (DMO)⁸ y el cambio a DTG/3TC desde combinaciones que incluían TAF ha demostrado mejor evolución de parámetros del perfil lipídico, especialmente en aquellas personas cuyo tratamiento contenía además COBI o RTV como potenciador.²⁴

Se ha observado un mayor aumento de peso en PVV que cambian a un TAR con INI de segunda generación, especialmente en combinación con TAF, y de forma más acentuada en aquellas personas en las que se retira TDF y/o EFV²⁵. En un EC aleatorizado en PVV con CVP suprimida la simplificación del TAR a DTG/3TC ha demostrado una eficacia no inferior al cambio a BIC/FTC/TAF, con un incremento de peso tras 48 semanas de tratamiento significativamente menor en aquellos que recibieron DTG/3TC²⁶. No obstante, el impacto del aumento de peso debe valorarse de forma individualizada y realizar un abordaje multifactorial.

4.2.3 Gestión de las toxicidades activas

El cambio de TAR debido a toxicidad es un cambio reactivo, generalmente obligado y, cuyo objetivo es mejorar o resolver dicha toxicidad en la medida en que ésta sea reversible (**Tabla 4**). Las toxicidades pueden ser sintomáticas y comprometer la adherencia (por ej. los EA del SNC) o pueden ser asintomáticas y, por tanto, no tener impacto en la adherencia (por ej. las toxicidades renal u ósea).

Recomendaciones

- Debe evaluarse de forma activa, en cada visita, la potencial toxicidad del TAR y su impacto en la calidad de vida, incluso si la adherencia es adecuada y la CVP está suprimida(A-III).

- Se debe individualizar el cambio de TAR por toxicidad teniendo en cuenta la gravedad del EA (leve vs grave, subclínico vs clínico), su riesgo de empeoramiento si se mantiene (toxicidad acumulativa vs transitoria), su repercusión en la calidad de vida, las alternativas terapéuticas que permitan mantener la eficacia y la evidencia científica disponible sobre las opciones de cambio (A-III).

- Antes de un cambio de TAR debido a toxicidad o prevención de ésta se debe valorar siempre si los nuevos fármacos o familias pueden compartir efectos secundarios y asegurar que se mantendrá la eficacia virológica (A-III).

4.2.4 Gestión de las interacciones

La mayoría de los ARVs utilizados en la actualidad, , tienen un riesgo muy bajo de interacciones medicamentosas. No obstante, éstas pueden constituir un problema en la práctica clínica como consecuencia de la polifarmacia, asociada al envejecimiento e incremento de comorbilidades en la población con VIH, el consumo de drogas recreativas (p. ej chemsex) o el uso de medicamentos de venta libre sin prescripción médica (p. ej. suplementos nutricionales o productos naturales).

Recomendaciones

- Se recomienda vigilar activamente las potenciales interacciones farmacológicas con los ARV y valorar los cambios de TAR proactivos en PVV con comorbilidades y mayor riesgo de interacciones(B-III).

- Siempre que sea posible se recomienda el uso de ARVs no potenciados por su menor riesgo de interacciones(A-III).

- Ante un cambio del TAR, es recomendable comprobar el perfil de interacciones. Para ello existen webs actualizadas de acceso libre (Consultar capítulo 6.5) (A-III).

4.2.5 Deseo gestacional o embarazo en curso

En el capítulo 6.1 se recogen las pautas de TAR recomendadas en la persona con deseo gestacional o embarazo en curso y se revisan los cambios recomendados cuando ya recibe tratamiento. Los principales motivos para realizar un cambio de TAR en este contexto son evitar fármacos o combinaciones con falta de información sobre eficacia y seguridad

durante el embarazo o evitar fármacos que pueden presentar niveles plasmáticos insuficientes durante el segundo y tercer trimestre del mismo.

Los cambios proactivos en la PVV con deseo gestacional permiten valorar la tolerancia y eficacia de la nueva pauta de forma anticipada, asegurando la conveniencia del TAR que se mantendrá durante la gestación. En la **Tabla 4** se presentan las principales recomendaciones de cambios en este contexto. (Consultar el “Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto” <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2024/01/Documento-de-consenso-para-el-seguimiento-de-la-infeccion-por-vih-en-relacion-con-reproduccion-embarazo-parto.pdf>)

Recomendaciones

- En PVV en TAR embarazadas o con deseo gestacional, debe revisarse el tratamiento para valorar la necesidad de cambiarlo a pautas recomendadas o consideradas más seguras durante el embarazo, y la necesidad de ajustar la dosificación, para garantizar la eficacia virológica de la nueva pauta (A-III).

4.2.6 Cambio de vía de administración y dosificación de acción prolongada

En la actualidad es posible la administración del TAR en una formulación de acción prolongada (CAB+RPV) por vía IM cada 2 meses. Esta nueva estrategia se ha mostrado eficaz como simplificación en pacientes con TAR estable, CVP suprimida (3-6 meses, no se ha establecido un tiempo determinado), sin FV previos a INTINN o INI, sin resistencia documentada o sospechada a RPV o CAB y sin coinfección por el VHB¹².

El TAR con CAB+RPV IM puede ofrecer algunas ventajas respecto al TAR por vía oral. Por un lado, permite reducir la frecuencia de dosis, eliminar la toxicidad gastrointestinal o la dificultad para las tomas en personas con problemas de deglución. En el caso de RPV, evita las limitaciones del uso de este fármaco por vía oral (la necesidad de toma con alimentos o la contraindicación del uso de inhibidores de la bomba de protones). Por otro lado, puede favorecer la reducción de la percepción del estigma o la preocupación por la confidencialidad.

Por tanto, la pauta CAB+RPV IM cada 2 meses es una opción adecuada para PVV con CVP suprimida que, de esta forma, puedan mejorar la adherencia, problemas relacionados con la toma del TAR por vía oral (deglución, tolerabilidad digestiva, interacciones, etc.) o aspectos relacionados con la calidad de vida.

El cambio a CAB+RPV cada 2 meses por vía IM puede realizarse directamente desde cualquier pauta de TAR, siendo opcional el periodo de inicio de un mes con CAB y RPV por vía oral²⁸.

Si se plantea un cambio a un TAR con CAB+RPV cada 2 meses IM, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El principal inconveniente de esta pauta son las reacciones en el lugar de inyección, si bien son habitualmente leves, de corta duración y causan el abandono en menos del 2% de las personas que lo reciben.^{12,27}

- El riesgo de desarrollar MR en caso de FV es muy bajo (1%, habitualmente en el primer año), pero mayor que con pautas orales basadas en otros INI de segunda generación como DTG o BIC, y se han observado algunos casos en personas con adherencia completa al TAR.^{12, 27} Análisis a partir de los datos de EC han identificado un mayor riesgo de FV cuando existen MR a RPV archivadas en el ADN proviral, en personas con subtipo de VIH-1 A6 y en aquellas con un IMC ≥ 30 Kg/m². Se ha estimado que el riesgo de FV en ausencia de estos factores es 0,4% mientras que asciende a 2.0% con un factor y a 19.3% con 2 factores.²⁸
- Los niveles valle bajos (inferior al primer cuartil) de RPV y/o CAB en la semana 8 se han asociado a FV y pueden estar en relación con un IMC >30 Kg/m²,²⁹. En estos casos se recomienda el uso de agujas de inyección de longitud adecuada. Debe explorarse la presencia de prótesis u otras características de la zona glútea que puedan requerir modificar la técnica de inyección.
- Debe garantizarse la adherencia a las visitas para la administración del tratamiento cada 2 meses. En caso de necesidad se puede plantear de forma programada un periodo transitorio (puente) de tratamiento por vía oral.
- En aquellas PVV que cambian a CAB+RPV IM, no hay evidencia de que la monitorización de la CVP deba ser más frecuente que en los cambios a pautas orales en pacientes con CVP suprimida.²⁹

Recomendaciones

- En PVV en las que se considere que la administración IM con formulación de acción prolongada pueda tener beneficios en aspectos clínicos o de calidad de vida y sin contraindicación para el uso de CAB o RPV, el tratamiento con CAB+RPV IM cada 2 meses puede ser una buena opción (A-I).

- No se recomienda el uso de CAB+RPV IM en PVV con evidencia de mutaciones que comprometan la actividad de RPV o FV con una pauta basada en ITINN o INI. (A-I)

- En general, no se recomienda el uso de CAB+RPV IM en PVV con subtipo A6 del VIH-1 (B-I).

- No se considera necesaria la monitorización de niveles plasmáticos de CAB o RPV en la práctica clínica, pero se recomienda adaptar las técnicas y materiales de inyección (tamaño de la aguja) al IMC de las personas tratadas con CAB+RPV IM (A-III).

- Si se interrumpe el TAR con CAB+RPV IM de administración bimestral debe iniciarse una pauta de TAR oral 2 meses después de la última inyección IM (A-I).

- Los controles de CVP tras el cambio a CAB+RPV IM deben realizarse de forma similar a los cambios a pautas de TAR oral (A-I).

Referencias bibliográficas

1. Fernández A, Imaz A. Clinical considerations when switching antiretroviral therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2024; 17:565-577. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2024.2365826>
2. Vasishta S, Dieterich D, Mullen M, Aberg J. Brief Report: Hepatitis B Infection or Reactivation After Switch to 2-Drug Antiretroviral Therapy: A Case Series, Literature

- Review, and Management Discussion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2023; 94:160-4. https://journals.lww.com/jaids/abstract/2023/10010/brief_report__hepatitis_b_infection_or.9.aspx
3. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48-week results of a randomized, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5: e357-e365. [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(18\)30092-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(18)30092-4/abstract)
 4. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48-week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5: e347-e356. [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(18\)30091-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(18)30091-2/fulltext)
 5. Hagins D, Kumar P, Saag M, et al; BRAAVE2020 Investigators. Switching to Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Black Americans With HIV-1: A Randomized Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 88:86-95. https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2021/09010/switching_to_bicitgravir_emtricitabine_tenofovir.12.aspx
 6. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, et al. Efficacy and safety of switching to Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) versus continuing a Tenofovir Alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with HIV-1: results through week 144 from the Phase 3, Non-inferiority TANGO Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 975-86. <https://academic.oup.com/cid/article/75/6/975/6515475?login=false>
 7. Llibre JM, Brites C, Cheng CY, et al. Efficacy and safety of switching to the 2-drug regimen Dolutegravir/Lamivudine versus continuing a 3- or 4-drug regimen for maintaining virologic suppression in adults living with HIV-1: week 48 results from the Phase 3, Non-inferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2023; 76:720-9. <https://academic.oup.com/cid/article/76/4/720/6541246?login=false>
 8. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, 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* 2019; 6:e576-e587. [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(19\)30149-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(19)30149-3/abstract)
 9. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335-44. https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2014/01280/Simplification_to.6.aspx
 10. Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains

- HIV-1 virologic suppression through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defc Syndr* 2019; 81:463-72.
https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2019/08010/Switching_to_Doravirine_Lamivudine_Tenofovir.15.aspx \t "_blank
11. Eron JJ, Orkin C, Cunningham D, et al; EMERALD study group. Week 96 efficacy and safety results of the phase 3, randomized EMERALD trial to evaluate switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in treatment-experienced, virologically suppressed adults living with HIV-1. *Antiviral Res* 2019;170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279073/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219302475?via%3Dihub>
 12. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, 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* 2021; 396: 1994-2005.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32666-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32666-0/fulltext) \t "_blank
 13. Sax PE, Andreatta K, Molina JM, et al. High efficacy of switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in people with suppressed HIV and preexisting M184V/I. *AIDS*. 2022 Sep 1;36(11):1511-1520.
https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2022/09010/high_efficacy_of_switching_to.4.aspx
 14. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e485–e493.
<https://academic.oup.com/cid/article/73/2/e485/5872016?login=false> \t "_blank
 15. Jary A, Marcelin AG, Charpentier C, et al. M184V/I does not impact the efficacy of abacavir/lamivudine/dolutegravir use as switch therapy in virologically suppressed patients. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75:1290-3.
<https://academic.oup.com/jac/article/75/5/1290/5739466?login=false>
 16. Ombajo LA, Penner J, Nkuranga J, et al. Second-Line switch to dolutegravir for treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2023; 388:2349-2359.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2210005?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 17. De Miguel R, , Sigcha M, de Lagarde M, et al. Impact of archived minority populations with M184V/I on DTG/3TC for maintenance of viral suppression. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2024, Denver, Colorado. #693
<https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2024/693.pdf>
 18. Podzameczer D, Imaz A, Lopez-Lirola A, et al. Switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) plus darunavir/cobicistat in heavily antiretroviral-experienced, virologically suppressed HIV-infected adults receiving complex regimens. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78:2696-2701.
<https://academic.oup.com/jac/article-abstract/78/11/2696/7277396?redirectedFrom=fulltext&login=false>
 19. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A

- Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7:1-8.
<https://academic.oup.com/ofid/article/7/9/ofaa356/5892408?login=false>
20. Raffi F, Orkin C, Clarke A, et al. Brief Report: Long-term (96-Week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75:226-231.
https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2017/06010/brief_report__long_term__96_week__efficacy_and.12.aspx
 21. Casado JL, Santiuste C, Vivancos MJ, et al. Switching to abacavir versus use of a nucleoside-sparing dual regimen for HIV-infected patients with tenofovir-associated renal toxicity. *HIV Med* 2018;541-550.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.12630>
 22. Tebas P, Sension M, Arribas JR, et al; ECHO and THRIVE Study Groups. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59:425-34.
<https://academic.oup.com/cid/article/59/3/425/2895310?login=false>
 23. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Immediate vs. deferred switching from a boosted protease inhibitor based regimen to a dolutegravir based regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age >50 years: Final 96 weeks results of NEAT 022 study. *Clin Infect Dis* 2019; 68:597-606.
<https://academic.oup.com/cid/article/68/4/597/5038116?login=false>
 24. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24: 1697-1707.
https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/07170/Substitution_of_raltegravir_for_ritonavir_boosted.10.aspx
 25. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, et al. Improvement in metabolic health parameters at Week 48 after switching from a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen to the 2-drug regimen of dolutegravir/lamivudine: The TANGO Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 87:794-800.
https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2021/06010/Brief_Report__Improvement_in_Metabolic_Health.10.aspx
 26. Ryan P, Blanco JL, Masiá M, et al. Non-inferior efficacy and less weight gain when switching to DTG/3TC than when switching to BIC/FTC/TAF in virologically suppressed people with HIV (PWH): the PASODOBLE (GeSIDA 11720) randomised clinical trial. 25th International AIDS Conference, AIDS 2024. Munich, 22-26 July 2024.#12253
<https://programme.aids2024.org/Abstract/Abstract/?abstractid=12253>
 27. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1440-1451.
<https://academic-oup-com.sire.ub.edu/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciae191/7644593?redirectedFrom=fulltext#no-access-message>
 28. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 2021;8: e668-e678.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352301821001843?via%3DiHub>

29. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, et al. Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir + rilpivirine treatment: clinical utility of a combination of patient, drug concentration, and viral factors associated with virologic failure. *Clin Infect Dis* 2023; 77:1423-31.

<https://academic.oup.com/cid/article/77/10/1423/7204256?login=true>

30. Kityo C, Mambule IK, Musaaazi J, et al; CARES trial team. Switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine in virologically suppressed adults with HIV in Africa (CARES): week 48 results from a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2024:S1473-3099(24)00289-5. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00289-5. Epub ahead of print.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309924002895?via%3DiHub>

5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1. DEFINICIONES

- Fracaso virológico (FV): CVP >200 cop/mL transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR, confirmada en una segunda muestra consecutiva.
- Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips”): CVP entre 50-200 cop/mL, con valores de CVP previa y posterior <50 cop/mL. Los “blips” aislados con CVP <200 cop/mL no parecen tener repercusión clínica¹.
- **Viremia de bajo nivel (VBN): CVP 50-200 cop/mL en al menos dos muestras consecutivas. En estos casos hay que revisar la adherencia al tratamiento así como potenciales interacciones con otros tratamientos concomitantes o productos farmacológicos. Si ya el paciente realiza un TAR ajustado al historial de resistencias de los estudios genotípicos disponibles; otras estrategias terapéuticas como el cambio o intensificación del TAR no han demostrado beneficios.**

5.2. **CONSIDERACIONES GENERALES**

Las tasas de incidencia de FV de los TAR de inicio preferentes a las 48 semanas son inferiores al 5%. Los factores que influyen en el FV son:

- Mala adherencia al tratamiento o al seguimiento de controles médicos.
- Efectos adversos (EA).
- Interacciones farmacocinéticas (fármacos, productos de herboristería, alimentos, complementos nutricionales o drogas recreativas).

- Preexistencia de MR.

El objetivo del TAR de rescate es volver a suprimir la CVP (<50 cop/mL) tan pronto como sea posible. Volver a suprimir la CVP consigue los siguientes objetivos adicionales:

- Evitar la acumulación de MR, la resistencia cruzada y la evolución viral.
- Reconstituir el sistema inmunitario.
- Disminuir la inflamación crónica.
- Disminuir eventos defintorios y no defintorios de SIDA.
- Reducir la mortalidad.
- Reducir el riesgo de transmisión del VIH.

Recomendaciones

- *El cambio del TAR por FV debe efectuarse precozmente para evitar la acumulación de MR y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (A-III).*
-
- *Se deben analizar las causas que motivaron el fracaso, la historia farmacológica y los fracasos previos. El nuevo TAR debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible (A-III).*
-
- *El nuevo TAR debe contener al menos 2 fármacos completamente activos y, al menos uno de ellos, debe tener una alta barrera a las resistencias (DRV/p o INI de segunda generación). **Añadir un cuarto fármaco no aporta beneficios, especialmente en PVV en los que no se detectan MR (A-II).***
-
- *En los pacientes que necesitan tratamiento para VHB en que se modifique el TAR por FV debemos evitar rebrotes de replicación, asegurando que el tratamiento de la infección por VHB no se discontinúa (A-I).*
- ***En sujetos con VBN, tras revisar adherencia, potenciales interacciones y TAR ajustado al historial de resistencias, se recomienda mantener la pauta con una vigilancia estrecha (B-III)***

5.3. ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLOGICO

a) Fracaso virológico precoz

Es el FV a la primera línea de TAR.

Recomendaciones

- *Se adecuarán los cambios de TAR a las MR para conseguir un TAR de rescate plenamente activo (A-II).*
- *Además de investigar MR, se deberá descartar mala adherencia y se investigarán posibles interacciones, errores en la prescripción o la toma, y otros motivos en la vida del paciente que dificulten una correcta toma de la medicación (A-II).*
- *En ausencia de MR, y una vez corregido lo expuesto arriba, se podrá continuar el mismo TAR con un control precoz de la CVP (1-3 meses dependiendo de la CVP) (C-III).*
- *Alternativamente- especialmente en FV a esquemas con baja barrera a las resistencias- se modificará el TAR según lo resumido en la tabla 5 (B-I).*

b) Fracaso virológico avanzado

Es el FV a la segunda o sucesivas líneas de TAR. En este escenario, la mayoría de los pacientes pueden presentar MR a dos o más familias de FAR.

Los principales EC de pautas de rescate avanzado se resumen en la tabla 5²⁻²³.

Recomendaciones

- *Para el diseño de un tratamiento de rescate se tendrán en cuenta todos los genotipos disponibles (genotipo acumulado), las pautas previas y las MR no recogidas en los estudios previos que pudieran estar presentes (A-I).*
- *Todo TAR de rescate avanzado incluirá DRV/p y/o DTG, si persiste susceptibilidad viral a estos fármacos (A-I).*
 - a. Cuando existe alguna mutación mayor de resistencia a DRV, se recomienda utilizar DRV/r 600/100 mg BID. DRV/p deberá acompañarse de otros FAR (ITIAN, ITINN e INI) hasta conseguir un régimen plenamente activo (A-I).*

b. El INI de elección para TAR de rescate es DTG BID (QD únicamente si no existe ninguna MR en la integrasa ni exposición previa a INI) (A-I). Bictegravir coformulado con TAF/FTC puede ser una alternativa en PVV en los que no se detecten MR en la integrasa ni exposición previa a INI (B-III).

- En general se recomienda mantener XTC incluso en presencia de M184V (B-III).
- Si no existen MR que reduzcan su eficacia, se puede considerar añadir un ITINN de segunda generación al régimen de rescate, como ETV (B-I) o DOR (B-III).
- En caso de que, con los ITIAN, ITINN, IP e INI, no se pueda construir un esquema con garantías de supresión virológica completa y sostenida se deberá incluir en el tratamiento de rescate un fármaco que actúe en otras dianas virales (inhibidor de fusión, inhibidor del acoplamiento, inhibidor de la cápside o inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa) (A-I).
- Si el régimen de rescate final es complejo, incluye múltiples fármacos y existe riesgo de que la adherencia a largo plazo se comprometa, es posible plantear la reducción de dicha complejidad, retirando algún fármaco o pasando a una pauta QD (C-III). Esta decisión no está exenta de riesgo por lo que se deberá realizar por un médico experto en el manejo de pacientes complejos, valorando cuidadosamente el beneficio/riesgo y únicamente tras conseguir la supresión virológica completa durante un mínimo de 6 meses (A-III).

c) Fracaso virológico en pacientes con escasas opciones terapéuticas

Existen datos de nuevos fármacos que actúan en diferentes dianas del virus:

- Fostemsavir (FTV): inhibidor del acoplamiento (*attachment*) y prodroga del Temsavir que se administra a dosis de 1 comp de 600 mg BID. Ha demostrado en el estudio BRIGHT²² una tasa de respuesta (CVP <40 cop/mL) en semana 96 del 60% en la cohorte randomizada (CR: posibilidad de usar al menos 1 fármaco activo aprobado) y del 37% en la cohorte no randomizada (NR: sin posibilidad de usar fármacos activos aprobados). Con una mediana basal de

80 linfocitos T CD4+, a la semana 96 la recuperación media fue de 205 células/ μ L en la CR y de 119 células/ μ L en la NR. Aprobado por la FDA y la EMA.

- Lenacapavir (LEN): inhibidor de la cápside administrado por vía subcutánea cada 6 meses. El estudio CAPELLA²⁴ demostró excelente actividad antiviral de LEN combinado con un régimen basal optimizado (TO) en 72 pacientes extensamente pretratados y virus multirresistente, presentando supresión virológica en semana 52 el 83% de los pacientes. Aprobado por la FDA y la EMA.

Recomendaciones

- *No interrumpir el TAR (A-I).*
- *Se recomienda derivar al paciente a un centro con experiencia y acceso a nuevos FAR a través de ensayos o programas de acceso expandido, que puedan estar disponibles (A-III).*
- *Se debe evitar exponer al paciente a monoterapia funcional con un solo FAR por el elevado riesgo de FV y selección de MR a ese único FAR (A-III).*
- *En el caso excepcional de que se agoten todas las opciones terapéuticas, se recomendará un tratamiento "puente" que combine efectividad residual de los fármacos, permita una supresión parcial de la replicación viral, y en lo posible, minimice la acumulación de MR que limiten la efectividad de futuros fármacos (A-III).*
- *En cuanto sea posible, este tratamiento debe cambiarse a un TAR supresor con 2-3 FAR activos que incluya fármacos de nuevas familias. (A-III)*

Referencias bibliográficas

1. Saag MS. What's All This Fuss I Hear About Viral "Blips"? Clin Infect Dis 2020; 70: 2710-1.

2. Sension M, Cahn P, Domingo P, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med* 2013; 14:437-44.
3. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:253-64.
4. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line bART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381:2091-9.
5. Paton N, Kityo C, Thompson J, et al. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. *Lancet HIV* 2017;4: e341-e348.
6. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2022;9: e381-e393.
7. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2016; 3: e247-58.
8. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008; 9:883-96.
9. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-

experienced, HIV- infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370:49-58.

10. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369:1169-78.
11. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug- resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50:605-12.
12. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.
13. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
14. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1429-41.
15. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1441-9.
16. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:27-35.
17. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral- experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382:700-8.

18. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013; 207:740-8.
19. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014; 210:354-62.
20. Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther* 2015; 20:343-8.
21. Thompson M, Lalezari J, Richard R, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther* 2017; 22:215-23.
22. M. Kozal, J. Aberg, G Pialoux et al: Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection (BRIGHT Study). *N Engl J Med* 2020; 382:1232-43.
23. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018; 379:645-54.
24. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Brinson C, et al. Long-acting lenacapavir in people with multidrug resistant HIV-1: week 52 results. CROI 2022. 12-16 February 2022, virtual. Poster abstract 491.

6. SITUACIONES CON CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DEL TAR.

6.1. Embarazo.

Se recomienda la lectura de guías actualizadas¹ y el documento de consenso de GeSIDA, PNS y otras sociedades².

El objetivo del TAR durante el embarazo es conseguir y mantener CVP indetectable durante el mayor tiempo posible, especialmente en el tercer trimestre y en el momento del parto². Se recogen las recomendaciones sobre el uso de FAR en el embarazo en la tabla 6.

Recomendaciones

- La elección de los FAR concretos en las mujeres con deseo gestacional o gestantes se debe basar en la eficacia, seguridad y farmacocinética durante el

embarazo. De forma individualizada se tendrá en cuenta el estudio de resistencias y la tolerancia en cada caso.

- El TAR de elección **consiste en la combinación de dos ITIAN**: TDF/FTC, TAF/FTC o ABC/3TC, junto con RAL dos veces al día (A-II) o DTG una vez al día (A-I). Podrán recibir cualquiera de los FAR “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada (A-III).
- **En mujeres con TAR y CVP indetectable se mantendrá el mismo TAR siempre que haya demostrado seguridad y niveles farmacocinéticos adecuados en embarazadas (A-II).**
- **En caso de que una mujer esté recibiendo biterapia y se quede embarazada, en general se recomienda el cambio a triple terapia (B-III).**
- **El tratamiento intraparto con ZDV vía intravenosa está indicado, independientemente del TAR que haya recibido durante el embarazo, si la CVP en el parto es >1000 copias/mL o desconocida (A-I). Se debe considerar si CVP en el parto está entre 50 y 999 copias/mL y si hay dudas de la adherencia al tratamiento (B-III).**

Referencias bibliográficas

1. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV-1 infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of health and human services (HHS). Panel on treatment of pregnant women with HIV infection and prevention of perinatal transmission. **January 31, 2024.** Updated. Accesible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>.
2. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Grupo de expertos de la División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). **Diciembre de 2023.** Accesible en <https://guiasclinicas.gesida-seimc.org>.

6.2. Tuberculosis.

Se recomienda consultar el Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH (Febrero 2022)¹.

Recomendaciones de TAR

a) Inicio

- Iniciar TAR independientemente de la cifra de CD4+ en las dos primeras semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, una vez comprobada la tolerancia al mismo y excluyendo la meningitis tuberculosa (A-I).
- En el caso de meningitis tuberculosa, demorar el inicio del TAR al menos 4 semanas, eligiendo el momento óptimo según la situación clínica del paciente (A-I).

b) Fármacos

- ITIAN. Se pueden utilizar ABC, TDF, 3TC o FTC (A-I). Evitar el uso de TAF con rifampicina (A-II); si fuese la única opción, monitorizar CVP, porque no hay resultados clínicos a pesar de la elevación de la concentración intracelular de TFV (C-III).
- Tercer fármaco:
- Según tolerancia: DTG 50 mg/12 h (A-II)², RAL 800 mg/12 h ó EFV a dosis estándar (A-I).
- Si excepcionalmente la única opción fuese un IP, sustituir rifampicina por rifabutina con ajuste de dosis (A-I).
- El uso de rifapentina (no comercializada en España) con EFV permitiría administrar RP/Mx/H/Z 4 meses en pacientes con CD4 > 100 células/μL
- Fármacos que no pueden utilizarse: RPV, ETR, DOR, ningún IP (potenciado o no), COBI, EVG, RAL 1200 mg QD, BIC QD (A-I)³, CAB inyectable, FTV ni LEN⁴.

Síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica (SIRI)

- No interrumpir el tratamiento antituberculoso ni el TAR (A-III).
- En pacientes con TB y recuento de linfocitos CD4+ < 100 células/μL administrar prednisona (40 mg/día 2 semanas y luego 20 mg/día 2 semanas más) en el primer mes tras antituberculosos para prevenir el SIRI (A-I).
- Una vez desarrollado SIRI, para el manejo de los síntomas pueden añadirse AINE en las formas leves o moderadas (A-III) o corticosteroides en las formas graves (A-II).

Bibliografía

1. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Versión 1.0. – Febrero 2022.

En: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS.pdf

(Consultado 22.10.2024).

2. Cattaneo, D, Gervasoni C. Dolutegravir dosing with rifampicin. The Lancet HIV 2023; 10:e635 - e636.

3. Naidoo A. Center for the AIDS Programme of Research in South Africa, Durban South Africa. Efficacy, safety, and PK of BIC/FTC/TAF in adults with HIV and tuberculosis on rifampicin at Week 24. [Oral abstract Session-14]. CROI 2024. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2024. Denver, Colorado, EE.UU.

4. Lenacapavir (Sunlenca®). Monografía del producto. Laboratorio Gilead Sciences Ireland UK.

6.3. Hepatopatías.

Se recomienda consultar el documento de consenso específico realizado por GESIDA y GEHEP¹.

En PVV con hepatitis crónica por VHB, el estudio ALLIANCE demostró mayor supresión virológica del VHB a las 48 semanas (63% vs 43%) en pacientes que recibían BIC/FTC/TAF frente DTG+TDF/FTC². Sin embargo, estas tasas tendieron a igualarse en la semana 96. La relevancia clínica de este dato se desconoce.

La Tabla 7 recoge las consideraciones sobre uso de ARV en pacientes con cirrosis hepática^{1,3}.

Recomendaciones

- *En pacientes coinfectados por VHB y/o VHC o con enfermedad hepática metabólica se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible (A-I).*
- *En PVV naïve que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar primero el TAR (B-III).*
- *En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe iniciar precozmente un TAR que incluya TAF/FTC como pauta preferente y TDF/FTC como alternativa (A-I).*
- *En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe evitar la interrupción de una pauta que incluya TAF o TDF (A-II).*
- *En pacientes con enfermedad hepática metabólica se recomienda usar FAR con perfil lipídico favorable (A-II)⁴.*
- *En pacientes con hepatopatía crónica y función hepática conservada, incluida la cirrosis estadio A de Child-Pugh se puede utilizar cualquier FAR (A-I).*
- *En pacientes con insuficiencia hepatocelular leve/moderada (Child-Pugh A o B), los ITIAN (salvo ABC que no debe usarse en Child-Pugh B), los INI, RPV, DOR o DRV no precisan ajuste de dosis y son los fármacos de elección (A-II).*
- *En pacientes en estadio de Child-Pugh C, están contraindicados el ABC y los IP potenciados (A-II) y deben considerarse preferentes las pautas basadas en RAL (AII), DTG o BIC (BIII).*

Referencias bibliográficas

1. Guía GESIDA/GEHEP del manejo de la enfermedad hepática en el paciente VIH.

<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/11/DocumentoDeConsensoGESIDA-GEHEPSobreElManejoDeLaEnfermedadHepaticaEnElPacienteVIH.pdf>

2. Avihingsanon A, Lu H, Leong CL, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomized controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2023;10: E640-652.
3. Navarro J. HIV and liver disease. *AIDS Rev* 2022; 25:87-96.
4. Van Welzen B, Mudrikova T, El Idrissi A, et al. A review of Non-Alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients: the next big thing? *Infect Dis Ther* 2019; 8:33-50.

6.4. Insuficiencia renal.

Se recomienda consultar el documento de consenso elaborado por GeSIDA¹ así como otras citas recientes. La dosificación de los fármacos según el filtrado glomerular estimado (FGe) se expone en la tabla 8.

Recomendaciones

- Es necesario ajustar las dosis de los ITIAN, excepto en el caso de ABC. (A-II).
- Hay que ajustar la dosis de MVC si se emplea en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4. (A-II)
- No se requiere ajuste de dosis de los ITINN² (en pacientes con insuficiencia renal avanzada en tratamiento con RPV se recomienda vigilancia estrecha por el potencial aumento de sus concentraciones plasmáticas), los IP, los INI RAL, DTG o CAB, los inhibidores de la entrada, ibalizumab y fostemsavir, ni del inhibidor de la cápside lenacapavir³, incluso en pacientes con insuficiencia renal severa o en hemodiálisis. En el caso de DTG se debe tener precaución con la coadministración de cationes. (A-II)
- En general, se desaconseja el uso de coformulaciones de FAR en los que alguno de los fármacos precise ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa incluyendo pacientes en hemodiálisis (tabla 8). En estos casos, deben emplearse los FAR por separado y realizar los ajustes pertinentes. (B-II)

- En los pacientes en TAR con cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda evitar los fármacos nefrotóxicos y realizar una vigilancia estrecha de la función renal. (A-III)

Referencias bibliográficas

1. Panel de expertos de Gesida. Documento de consenso de GESIDA para la evaluación y el tratamiento de las enfermedades renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización Marzo 2020). http://gesidaseimc.org/wp-content/uploads/2020/07/GUIA_GESIDA_Renal_2020.pdf

2. Moltó J, Graterol F, Curran A, et al. Removal of doravirine by haemodialysis in people living with HIV with end-stage renal disease. J Antimicrob Chemother 2022; 77:1989-91.

3. Paik, J. Lenacapavir: First Approval. Drugs 82, 1499–1504 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01786-0>

4.- Elijah J. Weber, Hiba Graham, Steve K. West, John Ling, Martin Rhee, Ramesh Palaparthi. Pharmacokinetics of Lenacapavir in Participants With Severe Renal Impairment. CROI 2022, February 12–16, 2022. Póster 434.

6.5. Interacciones más relevantes y recursos disponibles.

Recomendaciones

- Se debe elaborar una historia farmacológica completa que incluya el tratamiento antirretroviral, co-medicaciones prescritas por otros médicos u otras sustancias que el paciente pueda tomar sin receta médica, tratamientos complementarios (suplementos, **anabolizantes**, fitoterapia, etc) y/o drogas recreativas. Esta historia farmacológica debe actualizarse periódicamente (A-III).

- Se debe pensar en la posibilidad de una interacción medicamentosa ante cualquier modificación del plan terapéutico, tanto antes de iniciar un nuevo medicamento como al interrumpir un fármaco ya en uso (A-III).

- Ante la posibilidad de una interacción medicamentosa, se deben consultar recursos específicos. Las fichas técnicas de los medicamentos también son de gran utilidad (A-III).

- Web de la Universidad de Liverpool: www.hiv-druginteractions.org
- Web del Hospital Clinic de Barcelona (en castellano): www.interaccionesvih.com

- Casos clínicos reales sobre interacciones en la práctica clínica: www.clinicalcasesDDIs.com
 - Hospital General de Toronto. Contiene información extensa sobre interacciones con quimioterápicos. <https://hivclinic.ca/drug-information/antiretroviral-interactions-with-chemotherapy-regimens/>
 - Kaiser Permanente. Contiene información extensa sobre interacciones con fitoterapia y otros tratamientos alternativos. <https://healthy.kaiserpermanente.org/health-wellness/natural-medicines>
- Por su menor riesgo de causar interacciones, se debe priorizar el uso de esquemas antirretrovirales basados en INI no potenciados (BIC, DTG, RAL). DOR también puede ser de utilidad en este escenario (A-I).

- La administración IM de CAB y RPV presenta la ventaja de evitar interacciones a nivel del tubo digestivo (inhibidores de la bomba de protones con RPV, cationes divalentes con los INI, inhibición o inducción de enzimas y transportadores de fármacos a nivel intestinal). Sin embargo, su administración conjunta con inductores potentes de CYP3A4 y/o UGT (rifampicina, antiepilépticos, etc.) conlleva a una reducción significativa de la exposición a CAB y a RPV, lo que puede conllevar un aumento del riesgo de FV.

- Cuando se usen fármacos inductores (rifampicina, antiepilépticos...) o inhibidores (antifúngicos, ciclosporina...) de los sistemas enzimáticos o de los transportadores involucrados en la farmacocinética de los antirretrovirales, se debe revisar cuidadosamente el esquema antirretroviral. Se debe considerar la magnitud de la interacción, el intervalo terapéutico, la duración de la coadministración y las alternativas de tratamiento válidas en cada paciente (A-I).

- Para el manejo de aquellos pacientes complejos que reciben múltiples fármacos con posibles interacciones y/o con un intervalo terapéutico estrecho, como es el caso de los pacientes oncológicos, se recomienda un abordaje multidisciplinar que involucre a especialistas de cada área terapéutica, en el tratamiento del VIH y a farmacéuticos/farmacólogos (A-III).

Referencias

1. Lepik KJ, Wang L, Harris M, et al. Evolving patterns of antiretroviral drug interactions in people with HIV in British Columbia, Canada. *AIDS* 2022; 36:1105-15.
2. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in patients of the Swiss HIV Cohort Study in the era of HIV integrase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e2145-e2152.
3. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, 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* 2020; 71:353-62.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer in People with HIV (version 2.2024, April 4, 2024). Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf

6.6. Infección por el VIH-2.

El VIH-2 presenta resistencia intrínseca a los ITINN y una sensibilidad variable frente a los IP, siendo DRV el más activo¹. Los INI son activos frente al VIH-2¹⁻³

Recomendaciones

- *Se aconseja monitorizar clínica y CD4 cada 6-12 meses y, si está disponible, la CVP de VIH-2 (A-III).*
-
- *El uso de ITINN está contraindicado en el tratamiento de la infección por VIH-2 (A-I).*
-
- *El régimen de TAR de inicio en estos pacientes es la combinación de 2 ITIAN + 1 INI (A-II). Como alternativa a los INI, puede aconsejarse DRV/c (C-II).*
-
- *En pacientes con infección dual VIH-1/VIH-2 el TAR debe seguir las recomendaciones del VIH-2 (A-III).*
-
- *En situación de FV se recomienda hacer un estudio de resistencias. La interpretación de éstas deberá realizarse con un algoritmo específico para VIH-2 (A-III).*
-
- *El inhibidor de la fusión enfuvirtida y el FTV no se recomiendan para el tratamiento de personas con VIH-2 (A-III).*
- *Para los pacientes con virus multirresistentes, el ibalizumab y el LEN demuestran potencia in vitro contra el VIH-2 (B-III).*

Referencias bibliográficas

1. Tzou PL, Descamps D, Rhee SY, et al. Expanded Spectrum of Antiretroviral-selected Mutations in HIV-2. J Infect Dis 2020; 221: 1962-72.
2. Smith R, Wu V, Song J, et al. Spectrum activity of raltegravir and dolutegravir against novel treatment-associated mutations in HIV-2 integrase: a phenotypic analysis using an expanded panel of site-direct mutants. J Infect Dis 2022; 226: 497-509.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed 31 July 2024 [J-34].

TABLAS

Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración inicial y en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1

Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
Anamnesis completa	Sí	Anual
Exploración física completa	Sí	Anual
Estudio de contactos	Sí	Si nuevas ITS
Carga viral del VIH-1	Sí	Tras inicio de TAR a las 4 semanas. En el cambio del TAR ^a las 3-12 semanas según el motivo del cambio (fracaso o simplificación) y el tipo de paciente (cumplidor o no cumplidor). Posteriormente cada 3-12 meses
Determinación de linfocitos T CD4+, T CD8+ (número total y porcentaje) y cociente CD4+/CD8+	Sí	Cada 3-12 meses (Individualizar según recuento de linfocitos CD4)
Estudio genotípico de resistencias	Sí	Si fracaso virológico
Tropismo viral	Optativo	Si se va a utilizar MVC o tras su fracaso
HLA B*5701	Optativo	Si se va a utilizar ABC
Hemograma	Sí	Cuando se soliciten CD4 o según indicación clínica
Estudio básico de coagulación	Sí	Según indicación clínica
Bioquímica sanguínea que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y lipídico	Sí	Cada 3-12 meses

Perfil metabólico óseo	Según indicación clínica	Según indicación clínica
Análisis elemental de orina y sedimento y bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina	Sí	Según criterio clínico, comorbilidades presentes y fármacos antirretrovirales
Estimación de resistencia a insulina, esteatosis hepática y fibrosis hepática con índices validados	Sí	Anualmente y siempre que esté clínicamente indicado
Cálculo del riesgo cardiovascular con una escala validada	Sí	Anualmente en varones >40 años y en mujeres >50 años y cada 3-6 meses en personas con alto RCV
G6PD (si origen africano, asiático, área mediterránea)	Optativo	
Serología de VHA (IgG), VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc), VHC y lúes. Si HBsAg positivo, realizar serología a virus Delta.	Sí	Si VHA y VHB son negativos, recomendar vacunación y control de respuesta serológica. Si VHC y lúes son negativos, repetir al menos anualmente en función del riesgo o sospecha.

Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
Serología de rubeola, sarampión, parotiditis, varicela	Según historia vacunal	Según indicación clínica
Serología de toxoplasma (IgG)	Sí	Según indicación clínica
Serología de CMV (IgG)	Optativo	Según indicación clínica
Serología de <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> y <i>Schistosoma spp</i>	Optativo	Según indicación clínica

(Según país de origen e historia de viajes)		
ARN VHC (Si coinfección VHC)	Sí	Antes del tratamiento frente al VHC, para evaluar la respuesta y, en caso de curación, si riesgo de reinfección
Genotipo VHC (Si coinfección VHC)	Optativo	Si recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB (Si coinfección VHB)	Sí	Cada 6-12 meses
CV cuantitativa de VHD (Si serología de VHD positiva)	Sí	Según indicación clínica
Cribado de ITS	Sí	Según riesgo o sospecha Según indicación clínica
Antígeno criptocócico en suero	Sí. En pacientes con <100 CD4 y/o con indicación clínica	Según indicación clínica
Viremia de CMV	Sí. En pacientes con <100 CD4 y/o con indicación clínica	Según indicación clínica
Fondo de ojo	Sí. En pacientes con <50 CD4 y/o con indicación clínica	Según indicación clínica
Prueba del PPD.	Sí. En pacientes con CD4<200 se realizará IGRA	Si inicialmente negativa, repetir tras exposición confirmada a un paciente con tuberculosis activa bacilífera y, cada 2-3 años, en todos los pacientes con una primera prueba negativa
Radiografía de tórax	Sí	Según indicación clínica
Ecografía hepática (Si coinfección VHB o VHC)	Sí	Cada 6 meses si cirrosis hepática En VHC Fibroscan >14kpa y en VHB Fibroscan >9kpa con ALT normal y >12kpa con ALT elevada
Elastografía hepática	Sí	Anual

(Si coinfección VHB o VHC)		
Esófago-gastroscofia (Si cirrosis hepática)	Sí	Cada 2-3 años si no hay varices y cada 1-2 años en caso de varices grado I
Electrocardiograma	Optativo	Según indicación clínica
Densitometría ósea	Optativa	Según indicación clínica
FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX)	Optativo	Según indicación clínica
Citología cervical uterina	Sí	Si normal, repetir cada 1-3 años
Citología anal	HSH y mujeres con patología genital asociada al VPH	Según indicación clínica

Tabla 2. Recomendaciones sobre TAR de inicio en pacientes con infección por el VIH-1

Recomendaciones
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH-1 ¹ (A-I).
El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico ² (A-II).

Notas:

1. Se consideran como excepción los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto.
2. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezarlo. Es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones.

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios
<p>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG+FTC/TAF*	
	DTG/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica - No recomendada tras fracaso de PrEP sin disponer del resultado de estudio de resistencias.
<p>Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</p>		
INI	DTG/ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo, y puede asociarse a un incremento en el riesgo cardiovascular. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	RAL+FTC/TAF*	<ul style="list-style-type: none"> - RAL debe administrarse como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas. - Esta pauta se considera actualmente alternativa debido a su peor barrera frente a las resistencias respecto a las pautas preferentes, y a que no puede administrarse con un comprimido único.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*	<ul style="list-style-type: none"> - Existe la combinación de DOR/3TC/TDF, en comprimido único, aprobada por la EMA, pero no comercializada en España (ver Notas sobre TDF).
	RPV/FTC/TAF*	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 cop/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

Notas:

† En el caso de personas embarazadas, con tuberculosis, coinfección por el VHB o VHC, o con historia de

PrEP estas recomendaciones no son válidas y se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes y las guías específicas.

† Si se opta por un inicio rápido tras el diagnóstico, es habitual no disponer del resultado del estudio de resistencias ni de la determinación de HLA-B*5701, por lo que no se deben utilizar regímenes basados en ITINN ni con ABC. Si se inicia el TAR antes de disponer de los resultados del recuento de linfocitos CD4+ o CVP hay que evitar de inicio los regímenes cuya recomendación esté condicionada por estos resultados (como los basados en RPV).

† Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. Los ensayos clínicos en los que se fundamenta la evidencia de cada pauta se referencian en el texto.

† Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar el texto del documento, así como las fichas técnicas de los fármacos.

* La utilización de TFV como TDx (fundamentalmente TDF) puede considerarse una alternativa a TAF cuando no se asocie a un fármaco potenciado y siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan otros factores de riesgo para desarrollarlas. Por otra parte, TDF puede administrarse coformulado con FTC o con 3TC.

Tabla 4. Recomendaciones sobre cambios del TAR en pacientes con CV suprimida

Cambio por toxicidad, interacciones, decisión clínica o deseo del paciente			
TAR actual	Motivo del cambio*	TAR nuevo**	Recomendación
TDF TDF/FTC	Evitar toxicidad renal u ósea	Pautas libres de TDF o que incluyan TAF	A-I
ABC + 3TC	Decisión clínica	TAF/FTC	A-I
ITINN + 2 ITIAN IP/p + 2 ITIAN ^a	Evitar toxicidad renal u ósea (en caso de pautas con TDF); Mejoría del perfil lipídico; Evitar toxicidad del SNC; Disminución del número de comprimidos o fármacos; Evitar interacciones o efectos GI por potenciadores: decisión clínica; simplificación (cambio a 1 comprimido al día, reducción del número de fármacos)	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC RAL + 2 ITIAN DOR/3TC/TDF ^b DOR+FTC/TAF RPV/FTC/TAF DTG/3TC DTG/RPV	A-I A-I A-I A-I A-III A-I A-I A-I
INI + 2 ITIAN	Simplificación (cambio a 1	BIC/FTC/TAF	A-I

	comprimido al día, reducción del número de fármacos)	DTG/3TC	A-I
ITINN, IP/p o INI + 2 ITIAN	Cambio de vía de administración por conveniencia, calidad de vida, adherencia o necesidad de evitar la vía oral; Disminución del número de fármacos	CAB + RPV IM	A-I
Cambio por embarazo o deseo gestacional			
TAR actual	Motivo del cambio*	Necesidad de cambio	Recomendación
BIC, DOR	Datos insuficientes en embarazo	Cambio obligado de TAR en personas que se han quedado embarazadas o tienen deseo gestacional ^c	A-III
COBI	Niveles insuficientes de fármaco en 2º y 3º trimestre del embarazo	Considerar cambio de TAR en personas que se han quedado embarazadas o tienen deseo gestacional ^c	A-II
RPV	Posibilidad de niveles insuficientes de fármaco en 2º y 3º trimestre del embarazo	Considerar cambio de TAR en personas que se han quedado embarazadas ^{c,d}	B-II
DTG/3TC o DTG/RPV	Falta de datos sobre eficacia durante el embarazo	Obligado en personas que se han quedado embarazadas o añadir un tercer ARV ^{c,d} Considerar en personas con deseo gestacional	A-III

CAB+RPV ^c	Falta de datos sobre eficacia y seguridad en el embarazo	Obligado en personas que se han quedado embarazadas ^c . Considerar en personas con deseo gestacional	A-III

* Véase en el texto la justificación de los motivos del cambio.

** Por orden alfabético dentro de cada familia (INI, ITINN, IP)

a: El cambio desde una pauta con dos ITIAN más un IP/r a dos ITIAN más un ITINN o INI de baja barrera genética solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de todos los fármacos de la nueva pauta.

b: El comprimido único de DOR/3TC/TDF está aprobado por la AEMPS pero no está comercializado en España

c: Cambiar a pautas recomendadas durante el embarazo

d: Si se decide mantener, deben realizarse controles frecuentes de CV (cada 1-2 meses) durante el embarazo

Tabla 5. Principales ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico precoz y avanzado (las referencias bibliográficas corresponden a las del capítulo 5: Fracaso del tratamiento antirretroviral)

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos de comparación	N	Eficacia
Estudios de rescate tras primer fracaso virológico					
DRV/r	- CVP >1000 cop/mL	Fase IIIb	- DRV/r 800/100 QD	294	- 72,1%: <50 cop/mL
(ODIN ²)	- CD4+ >50 cél/μL	No inferioridad	- DRV/r 600/100 BID	296	- 70,9%: <50 cop/mL
	- No MR a DRV	(Δ: -12%)	(ambos + ITIAN)		- Δ 1,2% (IC95%: -6,1 a 8,5%)
DTG (DAWNING ³)	En trat. de primera línea con 2 ITIAN + ITINN FV HIV-1 RNA ≥400 cop/mL No MR a IP o INI	Estudio de fase IIIb abierto, aleatorizado de no inferioridad	DTG+ 2 ITIAN LPV/r + 2 ITIAN	312 312	82% 69% Δ 13,8%, IC 95%: 7,3% a 20,3%, P <0,001.
LPV/r+RAL	- CVP >500 cop/mL	Fase IIIb/4	- LPV/r + RAL	271	- 83%: <200 cop/mL 48 sem
(SECOND-LINE ⁴)	- 1er TAR ≥ 24 sem.	Aleatorizado	- LPV/r + 2/ITIAN	270	- 81%: <200 cop 48/mL 48 sem
	- Naive a LPV/r	Abierto			Δ: 1,8% (IC95%: -4,7 a 8,3)
	- Naive a RAL	No inferioridad			
		(Δ: -12%) en ITT			

<p>LPV/r+RAL (EARNEST⁵)</p>	<p>- CVP >400 cop/mL - 1^{er} TAR 2 ITIAN+1 ITINN ≥ 48 sem. - Naive a IP</p>	<p>Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad</p>	<p>- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN - LPV/r monoterapia después de 12 semanas de inducción con RAL</p>	<p>433 426 418</p>	<p><i>Endpoint</i> principal: “Buen control de la enfermedad VIH” a las 96 semanas: 64% 60% 55% CVP < 50 copias/ml: 73% 74% 44%</p>	<p>R fi L + lo p s</p>

BORRADOR

(NADIA) 6	-CVP > 1000 cop/mL -FV a la primera línea de TAR	Fase III, Factorial 2x2 de no inferioridad	Randomización 1:1 a LPV/r vs DTG TDF vs ZDV Todos los pacientes recibían 3TC	464	CVP < 400 copias a semana 48: - DTG: 90.2% - LPV/r: 91.7% - TDF: 92.3% - ZDV: 89.6%	DTG es no inferior a LPV/r, sin superioridad TDF es no inferior a ZDV, sin superioridad	Un régimen de rescate basado en DTG y/o TDF es no inferior a uno basado en LPV/r y/o ZDV
LPV/r+RAL (A5273 SELECT Study¹)	-CVP > 1000 cop/mL -1 ^{er} TAR basado en ITINN ≥ 24 sem.	Fase III Aleatorizado Abierto No inferioridad (Margen: 10%)	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2 ó 3 /ITIAN	260 255	Fracaso virológico 48 s.: 10.3% vs 12,4%	- LPV/r + RAL es no inferior a LPV/r + 2 ó 3 ITIAN)	Los datos del estudio avalan las recomendaciones de la OMS del uso de LPV/r+ 2 ó 3 ITIAN tras el FV a pautas de primera línea basadas en ITINN LPV/r + RAL es una terapia alternativa bien tolerada y segura, especialmente si no se pueden utilizar ITIAN
ETR (TMC125-C227[®])	- CVP > 1000 cop/mL - FV a 1 ^{er} TAR con EFV o NVP - Resistencia a	Fase II Aleatorizado Abierto	- ETR 800 mg BID - IP o IP/p Ambos con 2 ITIAN a criterio del investigador	59 57	Descenso CVP (log10) desde valor basal a sem 12 y 24: - ETR: -1.39 y -1.51 log10	- ETR es inferior a IP, ambos con 2 ITIAN en pacientes con FV y MR a ITINN e ITIAN.	- Diferencia (ETR vs DRV/r) porcentaje de PVV con CVP < 50 cop/mL en la sem 12 fue: -27.8% (95% CI:

	ITINN e ITIAN - Naive a IP				cop/mL - IP: -2.16 y -2.13 log ₁₀ cop/ mL	- La presencia de MR basales fue la principal razón del FV	-46.8% a -8.8%)
--	-------------------------------	--	--	--	---	---	-----------------

Fármaco (Ensayo)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos de comparación	N	Eficacia	Principales Conclusiones	Otros resultados
Estudios de rescate avanzado							
DRV/r	-CVP >1000cop/mL	Fase III	- DRV/r BID +TO	298	-71%: <50 cop/mL (77%:	DRV/r es no inferior a	- DRV/r > LPV/r si CVP> 5
(TITAN⁹)	-TAR≥ sem	12 Aleatorizado	- LPV/r BID +TO	297	<400 cop/mL).	LPV/r y cumple criterios	log ₁₀
	-Naive a LPV/r ,TPV,	No ciego			- 60%: <50cop/mL (68%:	de superioridad para	- FV 10% (DRV), 22%
	DRV o ENF	No inferioridad			<400 cop/mL).	CVP<50 cop/mL y 400 cop/	(LPV)
		(Δ: -12%) ITT			Δ 11% (IC95%: 3-19)	mL	- MR a IP e ITIAN más
					<50cop/mL Δ 9% (IC95%:		frecuentes con LPV
					2-16) <400 cop/mL.		
DRV/r	- CVP >1000cop/mL	Fase IIB	- DRV/r BID	131	- 45%: <50cop/mL	DRV/r 600/100 BID > IP/p	- La superioridad de DRV/r
(POWER 1/2¹⁰)	- FV múltiples	Aleatorizado	600/100 +TO	124	- 10%: <50cop/mL	comparador	fue independiente del uso
	- MR a IP ≥ 1	No ciego	- IP/p comparador		Δ 37% (IC95%: 25-46)		de ENF, CVP basal, n° MR
		ITT-LOVR	+TO		<50cop/mL		a IP o fármacos

							activos en
							la TO

RAL (BENCHMRK 1/211)	-CVP >1000 cop/mL, mientras reciben TAR -Resistencia documentada al menos a un fármaco de las 3 familias: ITIAN, ITINN e IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	-RAL + TO -Placebo + TO	462 237	- 62,1%: < 50 cop/mL en sem 48 - 32,9%: <50 cop/mL en sem 48 p <0,001	En pacientes con opciones limitadas, RAL + TO es superior a placebo + TO	-Cuando RAL se asoció a DRV/r + ENF la eficacia fue del 98% -La seguridad de RAL fue similar a placebo -RAL presenta una barrera genética baja
ETV (DUET 1/212,13)	-CVP > 5000 cop/mL -> 8 sem con TAR -≥ 1 MR ITIAN -≥ 3 MR IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	-DRV/r + ETV -DRV/r + placebo + (ambos + ITIAN)	599 604	- 61%: <50cop/mL - 40%: <50 cop/mL p<0,0001	-ETV es superior a placebo en pacientes con FV y experiencia a varios TAR	-91% de los pacientes con CVP <50 cop/mL en sem 48 persisten en la sem 96 con <50 cop/mL -Los eventos de sida y muerte disminuyeron en pacientes con ETV + DRV/r

MVC (MOTIVATE 1/214)	-CVP > 5000 cop/mL -Tropismo R5 a -FV ITIAN,NN e IP	Fase III Aleatorizado Doble ciego	-MVC QD + TO -MVC BID + TO -Placebo +TO	414 426 209	CVP<50 cop/mL: 43,2% CVP<50 cop/mL: 45,5% CVP<50 cop/mL: 16,7% p <0,001	MRV es superior a placebo en pacientes con tropismo R5	-CVP<50 cop/mL: 64% (TO+ENF) -CVP<50 cop/mL: 61% (TO+ENF) -CVP<50 cop/mL: 27% (TO+ENF)
DRV/RAL/ETR (TRIO15)	-CVP >1000 cop/mL -Naive a DRV/ETV/RAL -FV durante TAR -≥ 3 MR a proteasa (sensible DRV) -≥ 3 MR a ITIAN -Susceptible a ETV	Fase II Abierto No comparativo	- DRV/r 600/100 BID + RAL 400mg BID + ETV 200mg BID	103	-CVP < 50 cop/mL sem 24: 95% (IC95% 85-96%) -CVP < 50 cop/mL sem 48: 86% (IC95%: 80-93%)	La eficacia de DRV/r + ETV + RAL es muy alta en pacientes con pocas opciones	-La mediana de CD4+ se incrementó en 108 cél/μL -Incidencia de EA de grado 3/4: 14,6%
EVG/r (GS-US-183-014516)	-CVP>1000 cop/mL - MR o más de 6 meses ≥2 clases de FAR	Fase III Doble ciego, Aleatorizado No inferioridad Δ: -10% en ITT	-EVG 150mg (85mg si LPV/r o ATV/r) -RAL 400mg/BID Ambas	361 363	-CVP < 50 cop/mL: 59% - CVP <50 cop/mL: 58% Δ: 1,1% (IC95%: -6,0 a 8,2)	EVG en combinación es no inferior a RAL, ambos con un IP/p	- La administración de EVG es QD. No diferencias de EA entre ambos brazos

			pautas con IP/p y otro FAR activo				
--	--	--	-----------------------------------	--	--	--	--

DTG (SAILING^{1/1})	- CVP ≥1000 copias/mL - MR a ≥2 familias de FAR - 1 o 2 FAR activos en la TO - Naive a INI	- Fase III - Aleatorizado - Doble ciego - No inferioridad (Δ-12%) en ITT - Análisis de superioridad	-DTG 50 mg. QD +TO -RAL 400mg. BID + TO	354 361	- 71%: < 50 cop/mL en 48 sem - 64%: < 50 cop/mL en 48 sem Δ: 7,4% (IC95%: 0,7 a 14,2%) en ITT	DTG 50 mg QD es superior a RAL BID, ambos con TO en pacientes con FV y experiencia previa a TAR	- Los pacientes con DTG presentaron menos FV y menos MR a INI - Los EA fueron similares en ambos grupos
DTG (VIKING 1-218)	- CVP ≥1000 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL - Resistencia a ITIAN, ITNN, Inhibidor de fusión o IP - ≥1 FAR activo en TO de la cohorte 1	-Fase I Ib -2 cohortes -1 ^a fase monoterapia funcional: DTG - 2 ^a fase DTG+TO	-DTG 50 mg. BID +TO -DTG 50mg. QD + TO	24 27	- 75%: < 50 cop/mL en 24 sem - 41%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50 mg BID + TO es más eficaz que DTG QD en pacien-tes con resistencia a RAL	- La toxicidad fue similar en ambos grupos - Selección de resistencias a INI:<15% de todos los pacientes - No se detectaron nuevas mutaciones a INI
DTG	- CVP ≥500 copias/	-Fase III	DTG 50mg BID +	183	- 69%: < 50 cop/mL en 24	DTG 50mg BID + TO es	- La presencia de MR

(VIKING-319)	mL - Resistencia genotípica a RAL/EVG - Resistencia a ≥ 2 familias de FAR - ≥ 1 FAR activo en TO	-Abierto, brazo único	TO		sem	eficaz en pacientes con fracaso previo a RAL o EVG y otros FAR	basales: Q148+ ≥ 2 mutaciones a INI reducen la eficacia de DTG - La tasa de suspensión por EA con DTG 50mg BID es baja (3%)
DTG (VIKING-420)	- Resistencia genotípica a RAL/EVG. resistencia a ≥ 2 familias diferentes - ≥ 1 FAR activo en TO	-Fase III. -Aleatorizado, doble ciego. -Abierto a partir del 8° día	Primeros 7 días: 30 -DTG 50 mg. BID vs. placebo + TAR previo (excepto EVG/RAL) A partir del día 8: - DTG 50 mg. BID +TO	30	-Cambio CVP (log10) día 8 respecto a basal: -1.06 cop/mL (DTG) vs. -0.10 cop/mL (place-bo) (diferencia -1.16; IC95%: -1,62 a -0.80) - 53%: < 400 cop/mL y 40%: < 50 cop/mL a las 48 sem.	DTG 50mg BID disminuyó la CVP 1 log10 durante la primera semana de tratamiento. Veinte pacientes completaron 48 sem de tratamiento. La eficacia en la semanas 24 y 48 fue similar a la observada en el estudio VIKING-3	EA graves: 9 casos (2 muertes de causa cardiovascular) Ninguno de ellos atribuido a DTG
Fostemsavir (FTV) (AI438011)⁴¹	Amplia experiencia a TAR y ≤ 2 FAR activos	- Fase IIb - Aleatorizado (1:1:1:1), rama	4 dosis de fostemsavir (400 mg. BID, 800 mg.	251	-61-82% y 77-95% para ramas fostemsavir: <50 cop/mL modifocado (ITT)	Fostemsavir mostró una eficacia similar a ATV/r a la semana 48.	Fostemsavir fue bien tolerado No discontinuaciones por

	- Cohorte no aleatorizada: Reducción de CVP ≥ 0.5 log vs screening o <400 copias/mL	- Cohorte no aleatorizada: LEN oral + TO 14 días, seguido de LEN s.c. cada 6 meses + TO durante 52 semanas	36	Semana 26: CVP <50 cop/mL: 81% CVP <200 cop/mL: 86%	TO y otros 4 con mala adherencia.
--	--	--	----	---	-----------------------------------

Tabla 6. **Recomendaciones sobre el uso de FAR en el embarazo**

Recomendaciones sobre el uso de FAR en el embarazo			
Recomendado	Alternativo*	No recomendados (niveles bajos en tercer trimestre)	Contraindicados (menor eficacia, mayor toxicidad o falta de datos)

ABC ¹ +3TC TDF** ² +FTC TAF ² +FTC DTG 50 mg/24 horas, RAL 400 mg/12 horas	EFV ³ 600 mg/24 horas DRV/r ⁴ 600/100 mg/12 horas ATV/r ^{4,5} 400/100 mg/24 horas BIC/FTC/TAF	RPV 25 mg/24 horas DRV/c 800/150 mg/24 horas ATV/c 400/150 mg/24 horas EVG/c/TAF/FTC 150 mg/150 mg/200 mg/245mg	NVP, ETR, DOR, LPV/r, MVC, CAB oral o inyectable, RPV inyectable ⁶ e Ibalizumab
---	---	--	--

* Fármacos antirretrovirales que se podrían utilizar en sustitución de alguno de los recomendados cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección.

** Con el término de TDF nos referimos a cualquiera de las sales de tenofovir disponibles (fumarato, fosfato, maleato, succinato).

1. Si el alelo HLA-B*5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad.
2. Debe considerarse especialmente para el tratamiento en pacientes con coinfección por VHB.
3. Potencialmente teratógico, aunque datos observacionales sugieren que no hay mayor riesgo de malformaciones congénitas. No es de elección en las 8 primeras semanas de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada, es posible continuar su uso.
4. Hay evidencia de que ATV/r es igual de efectivo que DRV/r en embarazadas y se tolera mejor.
5. Cuando se acompaña de TDF en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 mg en el segundo y tercer trimestre, dada la interacción existente entre TDF y ATV y las especificidades farmacocinéticas de la gestación.
6. Cabotegravir oral, y la combinación de formulaciones de acción prolongada de administración im con cabotegravir y rilpivirina no se recomiendan durante el embarazo; carecemos de suficientes datos para recomendar la utilización en pacientes con deseo gestacional. Las mujeres con tratamiento inyectable que se queden embarazadas deben cambiar preferiblemente a un tratamiento oral a las 4 semanas tras la última dosis im.

Tabla 7. Indicación de cada FAR según el grado de fibrosis hepática

TAR	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
TDF	+	+	+
TAF	+	+	+
FTC	+	+	+
3TC	+	+	+
ABC	+	NR	NR
DTG	+	+	SD; precaución
ABC/3TC/DTG	+	NR	NR
RAL	+	+	PD; precaución
TDF/FTC/EVG	+	+	NR
BIC	+	+	SD; precaución
RPV	+	+	SD; precaución
TDF/FTC/RPV	+	+ (precaución)	SD; precaución
EFV	+ (precaución)	PD; NR	Contraindicado
ETR	+	+ (precaución)	SD; precaución
DOR	+	+	SD; precaución
DRV/r/c	+	+	NR
ATVr	+ (precaución)	+ (precaución) 300 mg sin RTV	NR

+: Fármaco seguro, no precisa ajuste de dosis;

PD: Pocos datos.

SD: sin datos suficientes sobre la dosis recomendable o la seguridad;

NR: no recomendado

BORRADOR

Tabla 8. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y en hemodiálisis.

Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal, según FGe (ml/min)	Dosis en Hemodiálisis/**diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos	Abacavir (ABC)	300 mg/12h	No requiere ajuste de dosis	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.
	Lamivudina ² (3TC)	300 mg/24h	CICr ≥ 30: 300 mg c/24 h CICr 15-29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150mg) CICr 5-14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg)	HD/CAPD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD

			CICr <5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg)	
	Emtricitabina (FTC)	200 mg c/24h (cápsulas) 240 mg c/24h (solución oral)	En cápsulas CICr >30: 200 mg c/24h CICr 15-29: 200 mg c/72h CICr <15: 200 mg c/96h En solución (10 mg/ml)*: CICr >30: 240 mg (24 ml) c/24h CICr 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h CICr <15: 60 mg (6 ml) c/24h	HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h. Comenzar la HD 12 h tras la toma de FTC o administrar post-HD
	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	245 mg/24h	Se recomienda emplear la formulación en gránulos. CICr ≥ 50: no requiere ajuste de dosis CICr 30-49: 132 mg (4 cacitos)/24h CICr 20-29: 65 mg (2 cacitos)/24h CICr 10-19: 33 mg (1 cacito)/24h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl <10 sin HD. Mejor evitar	HD: 16,5 mg (medio cacito) tras completar cada sesión de HD o 245 mg/7 días. Mejor evitar
	Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg/24 h 10 mg/24 h con RTV o COB	No requiere ajuste con CICr ≥ 30 ml/min. Suspender con CICr <30 mL/min	No recomendado por escasez de datos disponibles en HD y CAPD. Si se utiliza, administrar sin ajuste de dosis y post-HD los días de HD
Familia	Fármacos	Dosis habituales	Dosis en insuficiencia renal, según FGe (ml/min)	Dosis en Hemodiálisis/diálisis

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Efavirenz (EFV)	600 mg/24h	No requiere ajuste de dosis.	HD: no parece necesario ajustar la dosis. CAPD: un estudio farmacocinético preliminar
	Etravirina (ETR)	200 mg/12h o 400 mg/24h	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: no es esperable que se elimine en las sesiones
	Nevirapina (NVP)	200 mg/12h 400 mg/24h (formulación XR)	No requiere ajuste de dosis.	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD o un suplemento de 200 mg post-HD
	Rilpivirina oral (RPV)	25 mg/24h	No requiere ajuste de dosis. Si ClCr<30 ml/min, existe riesgo de aumento de sus concentraciones plasmáticas e interacción con	HD/CAPD: no es esperable que aumente su eliminación de forma significativa
	Rilpivirina AP (RPV AP)	Dosificación cada 2 meses: 1 inyección IM inicial de 900 mg (3 ml) seguida tras 1 mes por 900 mg IM. Inyecciones de continuación de 900 mg IM cada 2 meses		
	Doravirina ³ (DOR)	100 mg/24 h	No requiere ajuste de dosis.	HD: un estudio clínico exploratorio en PVV en hemodiálisis se concluye que no sería necesario el ajuste de dosis

Familia

Fármacos

Dosis habituales

Dosis en insuficiencia renal , según FGe (ml/min)

Dosis en hemodiálisis/diálisis peritoneal

Inhibidores de la proteasa

Atazanavir (ATV)

300 mg/24h (con RTV 100 mg o COB 150 mg)

400 mg/24h (sin RTV)

No requiere ajuste de dosis

HD/CAPD: no es esperable que se elimine en las sesiones

HD: se recomienda su uso potenciado para compensar el descenso de concentración de ATV. No recomendado en pacientes muy pretratados

Darunavir

(DRV)

800 mg/24 h

(con RTV 100 mg o COB 150 mg)

No requiere ajuste de dosis

HD/CAPD: no es esperable que se elimine en las sesiones

Lopinavir

(LPV/r)

400/100 mg/12h

No requiere ajuste de dosis

HD: No requiere ajuste de dosis.

CAPD: no hay datos. No es esperable que se elimine en las sesiones

Familia

Fármacos

Dosis habituales

Dosis en insuficiencia renal

según FGe (ml/min)

Dosis en hemodiálisis/diálisis peritoneal

Inhibidores de la integrasa

Raltegravir (RAL)

400 mg/12h

No requiere ajuste de dosis

HD: no es probable que RAL se elimine significativamente a través de la HD.

Dolutegravir (DTG)

50 mg/24h

No se requiere ajuste de dosis.

HD: Los pocos datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis

Bictegravir (BIC)

BIC/FTC/TAF

50 mg/200 mg/25 mg

No debe utilizarse si $\text{ClCr} < 30$

HD: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes adultos con ClCr estimado < 15 ml/minuto. Realizar un estudio riesgo/beneficio en estos pacientes. En los días de HD, administrar después de la sesión.

Elvitegravir (EVG)

EVG/c/TDF/FTC

150/150/200/245 mg

EVG/c/TAF/FTC

150/150/10/200

No debe iniciarse en pacientes con $\text{ClCr} < 70$ ml/min. Suspender si $\text{ClCr} < 50$ ml/min.

EVG/c/TAF/FTC no debe utilizarse si $\text{ClCr} < 30$

No debe emplearse si $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/ min.}$

HD: No se requiere un ajuste de la dosis en adultos con ClCr estimado $< 15 \text{ ml/min.}$ Realizar un estudio riesgo/beneficio en estos pacientes. En los días de HD, administrar después de la sesión

Cabotegravir AP

(CAB AP)

Dosificación cada 2 meses: 1 inyección IM inicial de 600 mg (3 ml) seguida tras 1 mes por nueva dosis de 600 mg IM. Inyecciones de continuación de 600 mg IM cada 2 meses

No requiere ajuste de dosis

No hay datos. No es esperable que la diálisis altere la exposición a cabotegravir. Usar con precaución en terapia de reemplazo renal

Cabotegravir oral (CAB)

30 mg/24h

Familia

Fármacos

Dosis habituales

Dosis en insuficiencia renal según FGe(ml/min)

Dosis en Hemodiálisis/diálisis peritoneal

Inhibidores de la entrada

Inhibidores de la fijación a los CD4+

Fostemsavir

(FTV)

600 mg/12h VO

No requiere ajuste de dosis

No requiere ajuste en HD

Inhibidores post- fijación a los CD4+

Ibalizumab

(IBA)

Dosis de carga única de 2.000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada 2 semanas

No requiere ajuste de dosis

No hay datos, aunque no es esperable que requiera ajuste en HD

Antagonistas del correceptor CCR5

Maraviroc

(MVR)

Sin inhibidor de CYP3A 300 mg/12h (con TPV/r, ITIAN, NVP y RAL)

600 mg/12h

Con inhibidor de CYP3A 150 mg/12h

(con IP/r, salvo TPV/r)

150 mg/12h si hipotensión postural con FGe<30

CICr<80: 150 mg/24h (con FPV: 150/12h)

CICr<30: No recomendado

No requiere ajuste en HD

Datos limitados.

Inhibidores de la cápside

Lenacapavir

(LEN)

BORRADOR

600 mg cada 24 horas en los días 1 y 2, 300 mg cada 24 horas el día 8, 927 mg subcutáneo (sc) el día 15, seguido de una dosis de mantenimiento: 927 mg subcutáneo cada 6 meses (26 semanas +/- 2 semanas).

No requiere ajustes

(no hay datos específicos sobre la farmacocinética en pacientes con Insuficiencia renal terminal $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$. Aunque la exposición a lenacapavir se sabe que es moderadamente superior en esta situación sin que se considere clínicamente significativo y por tanto no está recomendado hacer ajuste de dosis).

No hay datos específicos pero dado que más del 98.5% de LEN se une a proteínas en la sangre, no se espera que la diálisis altere significativamente sus niveles en el organismo.

Notas:

*Las cápsulas y la solución oral de emtricitabina tienen diferente biodisponibilidad, de forma que con 240 mg de la solución oral (24 ml) se alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas.

**La ausencia de mención a la diálisis peritoneal implica que no hay datos AP, acción prolongada; CAPD, diálisis peritoneal; ClCr , aclaramiento de creatinina estimado en ml/min ; CYP3A, citocromo P450 3A; ERCA, enfermedad renal crónica avanzada; FGe, filtrado glomerular estimado; HD, hemodiálisis; IM, intramuscular