

**Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida
respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el
virus de la inmunodeficiencia humana
(Actualización enero 2023)**

Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida



COMITÉ DE REDACCIÓN*

Coordinadores:

Rosario Palacios	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
José Ramón Arribas	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Madrid</i>
Rosa Polo	<i>Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSCBS. 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	<i>Hospital Universitario de la Princesa. IIS La Princesa. Madrid</i>
------------------	---

Redactores y Revisores:

Antonio Antela	<i>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela</i>
Teresa Aladamiz	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IISGM. Madrid</i>
Juan Ambrosioni	<i>Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
Víctor Asensi	<i>Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo</i>
Enrique Bernal	<i>Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.</i>
Alfonso Cabello	<i>Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid</i>
José Luis Casado	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Carmen de Mendoza	<i>Hospital Universitario Puerta de Hierro/IDIPHIM. Madrid</i>
Alberto Díaz de Santiago	<i>Hospital Universitario Puerta de Hierro/IDIPHIM. Madrid</i>
Nuria Espinosa	<i>Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBiS. Sevilla</i>
Juan Flores	<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>
Ana González-Cordón	<i>Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
Arkaitz Imaz	<i>Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona</i>
José María Llibre	<i>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona/IGTP. Universidad de Barcelona. Barcelona</i>
Josep Mallolas	<i>Hospital Clinic Universitari. IDIBAPS. 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>

Mar Masiá	<i>Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández, Alicante</i>
José Moltó	<i>Fundació Lluïta contra les Infeccions. Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona/IGTP. Barcelona</i>
Rocío Montejano	<i>Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid</i>
Marta Montero	<i>Hospital Universitario La Fe. Valencia</i>
Eugenia Negredo	<i>Fundació Lluïta contra les Infeccions. Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona/IGTP. Barcelona</i>
Roger Paredes	<i>Hospital Germans Trias i Pujol/IGTP. Badalona</i>
José Antonio Pérez-Molina	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Daniel Podzamecz	<i>Fundació Lluïta contra les Infeccions, Badalona. Barcelona</i>
Eva Poveda	<i>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña</i>
David Rial Castelo	<i>Hospital Universitario 12 Octubre/Instituto de Investigación 1+12. Madrid</i>
Matilde Sánchez-Conde	<i>Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
Ignacio Santos	<i>Hospital Universitario de la Princesa/IIS La Princesa. Madrid</i>
Jesús Santos	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. IBIMA. Málaga</i>
José Sanz-Moreno	<i>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid</i>
Inés Suárez	<i>Hospital Infanta Sofía. Madrid</i>
Miguel Torralba	<i>Hospital Universitario de Guadalajara</i>
Jesús Troya	<i>Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid.</i>
María Velasco	<i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid</i>
Isabel Vicianá	<i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
María Jesús Vivancos	<i>Hospital Ramón y Cajal/IRYCIS. Madrid</i>

En amarillo, los autores que entran nuevos en el panel para la edición del 2023.

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.....	6
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO Y ALCANCE	9
1.2. METODOLOGÍA	9
2. EVALUACION PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	11
3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL.....	14
3.1. RECOMENDACIONES GENERALES.....	14
3.1.1. CUANDO INICIAR EL TAR.....	14
3.1.2. QUE COMBINACIÓN DE ANTIRRETROVIRALES DEBE UTILIZARSE	17
3.2. SITUACIONES ESPECIALES	29
3.2.1. INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH-1	29
3.2.2. INFECCIÓN POR EL VIH EN SUJETO EN PROFILAXIS PRE-EXPOSICION	30
3.2.3. PACIENTE CON EVENTO OPORTUNISTA.....	31
4. CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA	33
4.1 CONSIDERACIONES GENERALES	33
4.2 MOTIVOS DE CAMBIO Y PAUTAS RECOMENDADAS	33
4.2.1 Simplificación.....	33
4.2.2 Prevención de toxicidades	35
4.2.3 Gestión de las toxicidades activas	36
4.2.4 Gestión de las interacciones	36
4.2.5 Deseo gestacional o embarazo en curso.....	37
4.2.6 Cambio de vía de administración.....	37
5. FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	43
5.1. DEFINICIONES	43
5.2. INCIDENCIA Y FACTORES DETERMINANTES DEL FRACASO VIROLOGICO.....	43
5.3. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO TRAS FRACASO VIROLOGICO.....	43
5.4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL ÉXITO DE LOS TRATAMIENTOS DE RESCATE	44
5.5. ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLOGICO.....	45
5.5.1. Viremias de bajo nivel (VBN)	45
5.5.2. Primer fracaso virológico.....	46

5.5.3. Fracaso virológico avanzado.....	46
5.5.4. Fracaso virológico en pacientes con escasas opciones terapéuticas.....	48
6. SITUACIONES CON CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DEL TAR	54
6.1. EMBARAZO	54
6.2. TUBERCULOSIS	55
6.3. HEPATOPATÍAS	57
6.5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	60
6.6. INFECCIÓN POR VIH-2	62
Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración inicial y en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1 ^{1,2}	63
Tabla 2. Recomendaciones sobre TAR de inicio en pacientes con infección por el VIH-1	66
Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†	67
Tabla 4. Recomendaciones sobre cambios del TAR en pacientes con CV suprimida	69
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)	71
Tabla 6. TAR recomendado en una persona con deseo de gestación o gestante y manejo en distintas situaciones	78
Tabla 7. Consideraciones de FAR en pacientes con cirrosis hepática ²	80
Tabla 8. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y en hemodiálisis.....	81

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
VDN	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 y actualización frecuente 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) y la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT), antes Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) editan anualmente 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 y la DCVIHT, junto con otras sociedades científicas elaboran 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. Tres miembros del panel actúan como coordinadores y dos como redactores generales, con apoyo, desde esta edición, de una redactora 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 2022, 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 las páginas web de GeSIDA y de la DCVIHT del Ministerio de Sanidad 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. EVALUACION 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)**¹⁻²
- Realizar un estudio voluntario de contactos del caso índice en todos los nuevos diagnósticos de VIH-1, 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 carga viral plasmática (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+ y 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. **(A-II)**³
- Esperar a conocer el resultado del estudio genotípico de resistencias si se va a iniciar TAR con una pauta basada en Inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (ITNN) para los que existe mayor prevalencia de resistencias transmitidas, como efavirenz (EFV) y rilpivirina (RPV) **(A-II)** y cuando se vaya a iniciar con dolutegravir (DTG)/lamivudina (3TC) en un paciente con historia de uso de profilaxis pre-exposición (PrEP)⁴ **(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, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI⁵. (A-I)*
- *Determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor de CCR5 (A-I) y 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 (ABC). (A-I)*
- *No prescribir ABC si la prueba del HLA-B*5701 es positiva. (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. Panel de expertos de GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2022).
<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>
2. 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
3. Viñuela-González L, Fuentes-López A, Serrano-Conde E, et al. Estudio de resistencias transmitidas en pacientes de nuevo diagnóstico en CoRIS: actualización 2019-20. XII Congreso Nacional de GeSIDA, 29 de noviembre – 2 de diciembre de 2021, Málaga. Abstract CO-08
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 2018). https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/14_DOCUMENTO SOBRE UTILIDAD CLINICA RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES.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. El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible, y existen en la actualidad combinaciones que permiten el inicio inmediato del TAR sin esperar a ninguno de los resultados de la visita basal. 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.

3.1. RECOMENDACIONES GENERALES

3.1.1. CUANDO INICIAR EL TAR

El TAR debe iniciarse 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 consideran las PVV que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). La recomendación de inicio en todos los pacientes, con la excepción mencionada, se sustenta sobre todo en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados^{1,2}.

En el ensayo START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment)¹, se incluyeron 4.685 PVV infectadas por el VIH-1 con una cifra de linfocitos CD4+ >500 células/ μ L, y fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Se aleatorizaron a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el recuento de linfocitos CD4+ fuera <350 células/ μ L. La variable principal fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una complicación grave no asociada a SIDA o muerte por cualquier motivo. Este criterio ocurrió en el 1,8% de los pacientes que iniciaron TAR de forma inmediata y en el 4,1% de los que lo difirieron (una 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+ inferior a 800 células/ μ L que se asignaron aleatoriamente a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta presentar criterios de tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigentes en cada

momento. La variable principal fue el desarrollo de SIDA, de cáncer no asociado a SIDA, de enfermedad bacteriana invasiva, o muerte por cualquier causa en un periodo de 30 meses.

El inicio inmediato de TAR se relacionó con una disminución de eventos principales del 44% (IC95%: 24 - 59%). Cuando se analizaron por separado los pacientes que entraron en el estudio con una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ μ L (n=849), el inicio inmediato se asoció con un descenso del riesgo de presentar alguno de los eventos primarios en los 30 meses siguientes del 44% (IC95%: 6 - 67%), a pesar de que durante el estudio un 41% de los pacientes asignados a diferir el TAR lo iniciaron igualmente, y la mediana de linfocitos CD4+ no fue en ningún momento del seguimiento inferior a 500 células/ μ L.

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.

Varios ensayos clínicos realizados en países con recursos económicos limitados⁴ y algunas experiencias observacionales en Londres⁵, San Diego⁶ y San Francisco⁷, 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, lo que podría tener implicaciones de salud pública al disminuir la transmisibilidad. No obstante, en países desarrollados, el inicio temprano no tendría por qué tener impacto sobre la retención en los cuidados.

En el estudio DIAMOND, no comparativo, se evaluó en 109 pacientes la eficacia de darunavir potenciado con cobicistat (DRV/c)/emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamida (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 copias/mililitro (cop/mL) en el análisis snapshot y 96% en el análisis de datos observados (n=96), sin discontinuaciones por fracaso⁸. En el estudio STAT⁹, 131 pacientes sin tratamiento previo fueron incluidos 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, endpoint primario, el 78% estaban con CVP <50 cop/mL en el análisis snapshot. A las 48

semanas, el porcentaje de pacientes con CVP <50 cop/mL fue del 82%¹⁰. En los escasos FV, no se detectó emergencia de mutaciones asociadas a resistencias (MR).

En el estudio FAST¹¹, se evaluó la combinación bictegravir (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 caso de plantearse el inicio del TAR de forma inmediata, sin disponer de toda la información, la selección adecuada de la pauta de TAR es esencial. Debe cumplir: facilidad de toma, buena tolerabilidad, no requerir estudio previo de HLA-B*5701, mínimo riesgo de interacciones farmacológicas, alta probabilidad de mantener actividad antiviral en presencia de CVP elevadas, cifras bajas de linfocitos CD4+ o de virus con mutaciones de resistencia basales y capacidad de suprimir la replicación del VHB en caso de coinfección por el mismo.

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 consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite).*
- *Se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible. (A-II)*
- *El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente (A-III).*
- *Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del tratamiento, aunque no es imprescindible esperar hasta disponer de los resultados si se utiliza una pauta cuya recomendación no esté condicionada a sus valores (A-III).*
- *Además, siempre debe prepararse al paciente, proporcionándole información sobre los objetivos del tratamiento y las distintas opciones, seleccionando el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones 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. Con estas combinaciones se consigue 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) y coinfección por VHB o virus de hepatitis C (VHC), 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.b.1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS (ITIAN)

En España 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 consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por FTC/TAF y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. La utilización de TFV como tenofovir disoproxil (TDx) puede considerarse una alternativa a TAF en regímenes que no incluyan un potenciador, siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de alteración de la densidad mineral ósea y no existan otros factores que aumenten el riesgo de desarrollarlas.

No existe evidencia clínica que permita afirmar diferente eficacia de 3TC y FTC, por lo que el uso de uno u otro ITIAN en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros FAR de la combinación.

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

Sólo un estudio ha comparado hasta este momento TAF frente a ABC en el TAR de inicio, aunque en regímenes diferentes (BIC/FTC/TAF vs DTG/ABC/3TC, doble ciego)¹². 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 mayor (10% vs 22%).

Varios estudios han comparado TDF frente a ABC. En el ensayo clínico ACTG 5202¹³ se comparó de forma ciega el inicio de TAR con ABC/3TC o FTC/TDF en 1.857 pacientes. Los participantes fueron aleatorizados además a recibir atazanavir potenciado con ritonavir (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^{14, 15}.

Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE¹⁶, raltegravir (RAL) en el estudio SPRING-2¹⁷ o DRV/r en el estudio FLAMINGO¹⁸) han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o FTC/TDF. Sin embargo, dichos ensayos clínicos no permiten establecer comparaciones formales ya que, o bien la elección del ITIAN no fue aleatorizada, quedando a criterio del investigador^{17,18}, o las distintas combinaciones de ITIAN iban asociadas a un tercer fármaco también distinto¹⁶.

Recomendaciones

- *Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son FTC/TAF o ABC/3TC (A-I). Se recomienda su uso en coformulación. (A-II)*
- *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 y no existan otros factores que aumenten el riesgo de desarrollarlas. (C-I)*

- La combinación ABC/3TC sólo está incluida en una pauta considerada de elección, cuando se asocia a DTG. (A-I)

3.1.b.2. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

Existen cuatro INI con aprobación para su uso como TAR de inicio: RAL, elvitegravir (EVG), DTG y BIC.

Este panel recomienda de forma preferente 2 INI (BIC y DTG), como parte del TAR de inicio.

Pese a su eficacia, buena tolerabilidad, seguridad y excelente perfil de interacciones, este panel considera que RAL debe ser considerado una alternativa debido a su peor perfil de resistencias en el FV, en comparación con los INI de segunda generación (DTG, BIC) y por no poder administrarse en un comprimido único.

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, su menor barrera genética que otros INI también administrados junto a TAF/FTC y por no tener ninguna ventaja sobre las recomendadas.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg QD en pacientes sin TAR previo y no necesita potenciación. 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 SINGLE^{16,19} 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-2¹⁷, 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. 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, en un ensayo clínico aleatorizado abierto (FLAMINGO)^{18,20}. 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.

Dos ensayos clínicos aleatorizados con el mismo diseño (GEMINI-1 y GEMINI-2)²¹, 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 la no inferioridad frente al tratamiento triple, manteniendo una alta eficacia a las 48 semanas (CVP <50 cop/mL 91%, análisis snapshot). La no inferioridad de DTG+3TC se mantuvo en el análisis a las 96 semanas²². 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/ μ L mostraron una menor eficacia en el análisis por snapshot, aunque la causa de 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. Recientemente se han publicado los resultados a 144 semanas²³, en los que se mantenía la no inferioridad de DTG+3TC, tanto global como en el análisis pormenorizado por subgrupos. Sin embargo, seguía existiendo una menor eficacia en pacientes con una cifra basal de linfocitos CD4+ <200 células/ μ L (67% vs 76%). 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/mL²⁴.

Con la información disponible actualmente, el Panel se reafirma en que se necesita disponer de mayor información sobre la eficacia de DTG+3TC en pacientes con una cifra de CD4+ <200 células/ μ L antes de que pueda recomendarse en este escenario clínico.

Es importante destacar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a RAL y EVG, siendo excepcional la selección de MR tras un FV a una pauta de TAR de inicio con DTG, 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-380-1489²⁵ BIC/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a DTG/3TC/ABC y en el estudio GS-US-380-1490²⁶, 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 años²⁷. 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 los fármacos utilizados en ningún paciente, hasta los 5 años de seguimiento.

Recomendaciones

- Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF, DTG/ABC/3TC, DTG+FTC/TAF y DTG/3TC. **(A-I)**
- Se recomienda esperar a conocer el resultado del estudio genotípico de resistencias si se va a iniciar el TAR con DTG/3TC en un paciente con historia de uso de PrEP. **(A-III)**

3.1.b.3. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN)

En España hay cinco ITINN comercializados, nevirapina (NVP), EFV, etravirina (ETR), RPV y doravirina (DOR).

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 EFV²⁸.

ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio. EFV ha sido 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 STARTMRK²⁹) y DTG (estudio SINGLE^{16,19}).

RPV se ha comparado con EFV en tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sin TAR previo³⁰⁻³². Los estudios ECHO³⁰ y THRIVE³¹ incluyeron adultos con infección por el VIH sin TAR previo y sin MR en el estudio genotípico basal. Los participantes fueron aleatorizados a recibir de forma ciega RPV o EFV junto a dos ITIAN (FTC/TDF coformulado en el estudio ECHO y una pareja de ITIAN seleccionada por los investigadores en el estudio THRIVE, que en el 60% de los casos fue también FTC/TDF). El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no inferioridad de RPV con respecto a EFV. La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por EA y sobre todo los relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con CVP inicial >100.000 cop/mL, la frecuencia de FV fue superior con RPV (17,6 vs. 7,6%), por lo que no se recomienda el uso de RPV/FTC/TDF en

estos pacientes. El FV con RPV se asoció, además, con mayor frecuencia a resistencia genotípica a otros ITINN y a ITIAN (especialmente por la selección de las mutaciones M184I y M184V)³².

En el ensayo clínico STaR³³ se compararon de forma abierta 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 igual o menor de 100.000 cop/mL, no inferior en los pacientes con CVP >100.000 cop/mL e inferior en 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 los tratados con EFV.

No existen ensayos clínicos que hayan comparado RPV con otros FAR en TAR de inicio. 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 previo¹², así como en los ensayos clínicos que han comparado la eficacia y seguridad del cambio a RPV/FTC/TAF en pacientes pretratados³⁴ 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)³⁵, y con DRV/r, en combinación con FTC/TDF o 3TC/ABC (Estudio DRIVE-FORWARD)³⁶. 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 ciego³⁷, DOR ha demostrado eficacia superior a DRV/r con mejor evolución del perfil lipídico.

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 previo¹² 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/3TC/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.b.4. INHIBIDORES DE LA PROTEASA POTENCIADOS (IP/p)

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con RTV o COBI. En la práctica clínica, el único IP/p usado hoy en día en el TAR inicial es DRV/p, por lo que en este apartado sólo nos referiremos a este fármaco.

DRV/p puede utilizarse en el TAR de inicio en dosis QD, bien en forma de un comprimido de 800 mg potenciado con 100 mg de RTV, coformulado con 150 mg de COBI (DRV/c) o en un comprimido único con FTC/TAF (DRV/c/FTC/TAF).

El estudio ARTEMIS³⁸ comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) en 689 pacientes que recibieron además FTC/TDF coformulados. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r en el análisis con el algoritmo del tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica (TLOVR), aunque no en el algoritmo snapshot. Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado.

DRV/r se comparó con RAL en el estudio ACTG 5257³⁹ 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 FLAMINGO¹⁸, debido fundamentalmente a una mayor tasa de EA y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco.

DRV/c se ha comparado frente a ABC/3TC/DTG en el estudio abierto SYMTRI⁴⁰. Un total de 316 pacientes naïve fueron aleatorizados a DRV/c/FTC/TAF o DTG/ABC/3TC. La mayoría de los pacientes eran hombres con relaciones sexuales con hombres (HSH), con una media de linfocitos CD4+ alrededor de 400 células/ μ L (14% tenían un recuento de CD4+ <200 células/ μ L) y una mediana de CVP alrededor de 60.000 cop/mL (40% tenían CVP basal >100.000 cop/mL, sin diferencias entre los dos grupos). Tras 48 semanas, DRV/c/FTC/TAF tuvo similares resultados de eficacia que DTG/ABC/3TC, 79% vs 82% en el análisis por intención de tratar (ITT), pero no alcanzó la no inferioridad (IC 95%: -11,3 a 6,6, p=0,706).

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 previo⁴¹ y con CD4+ >50 células/ μ L. La combinación DRV/c/FTC/TAF demostró una eficacia no inferior a las 48 semanas, aunque el estudio incluyó muy pocas PVV con infección en fase avanzada (sólo 6% con linfocitos CD4+ <200 células/ μ L).

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) o DRV/r+FTC/TAF (QD). (A-III)*

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. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1- infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther* 2017; 22:77-80.
6. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep* 2016; 6: 32947.
7. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:44-51.
8. 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.
9. Rolle Ch-P, Berhe M, Singh T, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* 2021; 35:1957-65.
10. Rolle Ch-P, Berhe M, Singh T, et al. Feasibility, efficacy and safety of Dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV (PLWH): 48-week results of STAT study. 11th IAS Conference on HIV Science; July 18-21, 2021; Virtual.
11. Bachelard A, Isernia V, Vallois D, et al. Efficacy and tolerability of combined antiretroviral treatment with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide initiated at the time of primary HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76:2484-5.
12. 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.
13. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:2230-40.

14. 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.
15. 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.
16. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18.
17. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381:735-43.
18. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383:2222-31.
19. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70:515-9.
20. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2:e127-36.
21. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393:143-55.
22. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection--96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract WEAB0404LB.
23. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS* 2022; 36:39-48.

24. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS* 2019; 33:1739-49.
25. Gallant L, 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.
26. 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.
27. Workowski K, Orkin C, Sax P, et al. Four-year outcomes of B/F/TAF in treatment-naïve adults. *HIV Med* 2021; 22(Suppl 2):32-3.
28. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Medicine* 2004; 1:e19.
29. 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.
30. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-46.
31. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229-37.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non- inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5:e211-e220.
37. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antirretroviral-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.
38. 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.
39. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud 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.
40. Podzamczek 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. Publicado online 25 de noviembre de 2021 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab595>.

41. 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

3.2.1. INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH-1

La primoinfección incluye la infección aguda (<30 días post-infección) y la infección reciente (<180 días). Puede ser asintomática o presentar síntomas inespecíficos (fiebre, cefalea y/o malestar general) similar a una mononucleosis infecciosa u otra viriasis.^{1,2} Las pruebas serológicas, que detectan simultáneamente anticuerpos y antígeno p24 del VIH-1, se positivizan 2 a 3 semanas post-infección. En caso de estar disponible, una detección del ARN del VIH-1 será positiva a partir de 7-10 días. El TAR durante la primoinfección acorta la duración y gravedad de los síntomas, reduce la diversidad viral y el reservorio, mejora la reconstitución inmunológica y reduce la transmisión. Una vez iniciado el TAR durante la primoinfección, no se recomienda su interrupción, ya que ninguna estrategia evaluada (tratamiento intermitente, vacunas terapéuticas o inmunomoduladores adyuvantes) ha permitido evitar el rebote viral en la gran mayoría de pacientes³. Se debe valorar la inclusión de personas con primoinfección, en especial los más precoces, en ensayos clínicos de erradicación o cura funcional.

Recomendaciones

- El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible en toda infección aguda, independientemente de los síntomas, gravedad y duración **(A-II)**, y no debe interrumpirse.
- El tipo de TAR será el mismo que en la infección crónica, basado en un INI de alta barrera genética (DTG o BIC) ya que reducen la CVP más rápido que otras familias **(A-I)**, aunque la experiencia con DTG-3TC es actualmente muy limitada.
- TDF o TAF/FTC serán los ITIAN recomendados si no se cuenta con serología de VHB y HLA-B*5701. **(A-I)**

Referencias bibliográficas

1. Henn A, Fleteau C, Gallien S. Primary HIV infection: clinical presentation, testing, and treatment. Curr Infect Dis Rep 2017; 19:37.
2. 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; 374:2120-30.
3. Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. Nat Med 2018; 24:923-6.

3.2.2. INFECCIÓN POR EL VIH EN SUJETO EN PROFILAXIS PRE-EXPOSICION

Las personas en PrEP, aunque infrecuentemente, pueden presentar una infección por el VIH y tener riesgo de emergencia de resistencias al estar sometidas a la presión del TAR (actualmente TDF/FTC) especialmente en los casos que inician la PrEP con una infección aguda por VIH no diagnosticada¹. La infección primaria por VIH en este escenario se caracteriza por menor pico de CVP y prolongación de las etapas de seroconversión lo que pueden provocar resultados ambiguos en las pruebas serológicas retrasando el diagnóstico^{2,3}. Por ello se aconseja el uso de la CVP junto con las pruebas serológicas, a ser posible ELISA de 4ª generación (Ag/Ac)⁴. En caso de dudas se deben realizar las pruebas en una nueva muestra y confirmar la infección por el VIH antes de iniciar el TAR. El estudio de resistencias es obligado⁴.

Recomendaciones

- Verificar correctamente el diagnóstico de infección por el VIH. **(A-III)**
- Realizar un test genotípico antes de iniciar el TAR. **(A-II)**
- Iniciar el TAR siempre con triple terapia con fármacos de alta barrera a la resistencia (TAF/FTC +DTG o BIC o DRV/c) en espera del test genotípico. **(A-III)**

Referencias bibliográficas

1. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. Drugs 2019; 79:609-19.

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.

3.2.3. PACIENTE CON EVENTO OPORTUNISTA

Los pacientes con infección oportunista (IO) al diagnóstico deben iniciar TAR lo antes posible. El ensayo clínico aleatorizado ACTG A5164 (n=282, excluida TB), demostró una menor tasa de progresión a SIDA o muerte en pacientes que iniciaban TAR dentro de una mediana de 12 días tras el inicio del tratamiento de la IO frente a demorarlo hasta una mediana de 45 días. No se observaron diferencias en EA ni en la incidencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), la cual no se asoció con el uso o no de esteroides para el tratamiento de la IO¹.

En la meningitis criptocócica, en una revisión sistemática que incluye 4 estudios (n=294 pacientes), el riesgo de muerte se incrementaba en un 42% cuando se iniciaba el TAR de forma precoz vs tardía, especialmente en pacientes con menos de 5 células/ μ L en el LCR o incremento de la presión intracraneal, y no parecía estar claramente relacionado con el SIRI². La mortalidad aumenta con el uso de esteroides y se reduce con la realización de punciones lumbares descompresoras.

En caso de coincidir dos o más IO simultáneamente, sólo la presencia de meningitis criptocócica o tuberculosa justifica aplazar el inicio del TAR. En este sentido, se recomienda consultar el “Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por el VIH” recientemente actualizado³.

A pesar de que no existen ensayos clínicos que comparen pautas de TAR preferentes actuales en pacientes con IO, la elección del régimen antirretroviral puede ser similar que en sujetos sin IO.

Recomendaciones

- Sin considerar la TB y la meningitis criptocócica, en la mayoría de las IO se debe iniciar el TAR lo antes posible (dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento de la IO). **(A-II)**
- En pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) que no reciben TAR, éste se debería comenzar en las dos primeras semanas tras el diagnóstico de la NPJ. **(A-I)**
- En pacientes con meningitis criptocócica se recomienda diferir el inicio del TAR 5 semanas. **(A-I)**
- Sin considerar la TB, la estrategia antirretroviral empleada en pacientes con IO no tiene por qué diferir de los sujetos 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.
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.
3. Documento de Prevención y Tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (Actualización 2021). <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guias-vigentes/>

4.CAMBIO DEL TAR EN PACIENTES CON REPLICACIÓN VIRAL SUPRIMIDA

4.1 CONSIDERACIONES GENERALES

En la tabla 4 se resumen las recomendaciones sobre modificaciones del TAR en pacientes con CVP suprimida.

Las causas más comunes para el cambio de un TAR eficaz son la simplificación del tratamiento, la prevención y el control de toxicidades o comorbilidades y el ajuste por interacciones medicamentosas.

En pacientes coinfectados por VIH/VHB no se han establecido criterios de interrupción del tratamiento frente al VHB y pueden producirse rebrotes virales del VHB que pueden ser graves al suspender el tratamiento¹.

Recomendaciones

- *Antes del cambio debe revisarse la historia previa de TAR, qué cambios ha habido previamente y sus motivos (intolerancia, toxicidad o fracaso virológico), además de los resultados de las pruebas de resistencia, por si influyeran en la selección de los nuevos fármacos. (A-III)*
- *Los pacientes con infección crónica por VHB deberán mantener un tratamiento con antivirales eficaces frente al VHB en caso de cambios en el TAR. (AII)*
- *Tras el cambio de un TAR es recomendable evaluar en un plazo de 4 semanas, antes de volver al régimen de visitas habituales, el mantenimiento de la supresión virológica, la tolerancia a la nueva pauta y en su caso la desaparición de toxicidades previas mediante evolución clínica o pruebas complementarias. (B-III)*

4.2 MOTIVOS DE CAMBIO Y PAUTAS RECOMENDADAS

4.2.1 Simplificación

Se considera simplificación del TAR la reducción del número de dosis diarias, de comprimidos o de fármacos, el ajuste de requerimientos de toma con o sin alimentos o el cambio a una pauta que requiera menor necesidad de controles. La simplificación del TAR tiene como objetivo mejorar la adherencia, la tolerabilidad, la comodidad de la toma

y la calidad de vida, manteniendo la eficacia. La simplificación puede suponer una reducción del coste del TAR.

Los escenarios de simplificación incluyen cambios de fármacos dentro de una misma clase de ARV, cambio de un fármaco por otro de diferente clase o cambios a pautas con solo dos fármacos.

En pacientes en TAR sin historia de FV o evidencia de MR el número de pautas para el cambio son muy variadas, pudiendo utilizarse tanto aquellas que han demostrado su eficacia en pacientes *naïve* como las estudiadas específicamente en el escenario de cambio de tratamiento. La disponibilidad de combinaciones de 2 ITIAN + INI en formulaciones de un solo comprimido diario y sin potenciadores son una opción segura y eficaz en un gran número de casos. Permiten la simplificación tanto desde otras pautas con INI como desde regímenes basados en ITINN o IP/p^{2,3}. Las pautas de TAR duales con DTG/3TC o DTG/RPV son asimismo opciones de simplificación de primera línea en PVV tratadas con IP/p, ITINN o INI + 2 ITIAN, sin historia de FV previo ni evidencia de resistencia a los fármacos de la pauta o presencia de infección activa por VHB⁴⁻⁶. Otras opciones que también han demostrado ser útiles en simplificación son las combinaciones en comprimido único basadas en ITINN o IP/p⁷⁻⁹. La combinación de DRV/p+3TC es también una posible opción de simplificación en PVV tratadas con combinaciones triples basadas en IP/p o ITINN¹⁰. Otra alternativa en simplificación consistiría en la administración de un TAR dual de cabotegravir (CAB)+RPV por vía intramuscular (IM) cada 8 semanas¹¹.

En los pacientes con MR a ITIAN previas se ha comprobado que los cambios a BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF o DTG/3TC/ABC pueden mantener la eficacia virológica, especialmente en PVV con CVP suprimida previa al cambio durante más de seis meses^{12,13}. Las combinaciones de TAF/FTC/DRV/c + DTG o TAF/FTC/BIC + DRV/c¹⁴, con las que la información existente es muy limitada, o la pauta de dos fármacos DTG + DRV/p¹⁵, son opciones de simplificación de pautas más complejas en PPV con antecedentes de FV y selección de MR, siempre que se mantenga preservada la actividad de DRV y los INI.

Recomendaciones:

- *En pacientes sin MR y/o FV previos se recomienda, al igual que en pacientes naïve, utilizar las pautas más simples, eficaces y convenientes para el paciente. Las*

simplificaciones a BIC/FTC/TAF, DTG/3TC/ABC, DTG/3TC, DTG/RPV o DRV/p+3TC son seguras y eficaces. (A-I)

- *En los pacientes con MR a ITIAN previas no se recomienda el cambio a pautas con un tercer fármaco de baja barrera genética como un ITINN o RAL. (A-I)*
- *En los pacientes con MR a ITIAN previas se puede considerar la simplificación a BIC/FTC/TAF, DTG/3TC/ABC o DTG+FTC/TAF, individualizando según fracasos previos y MR y asegurando que la nueva pauta contiene al menos 2 fármacos activos. (B-I)*
- *En pacientes con pautas complejas debido a fracasos previos, con actividad preservada a DRV e INI, se puede simplificar a pautas basadas en estos fármacos. (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. 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, considerando el mayor o menor riesgo de toxicidades y teniendo en cuenta los aspectos descritos en el apartado 4.2.3. Hay evidencia contrastada en la mejora de parámetros óseos y renales de pacientes que cambian de TDF a TAF o ABC^{8,16}, de mejora en el perfil lipídico en pacientes que cambian de EFV a DOR¹⁷ y de la dislipidemia asociada a IP/p que cambian a RPV, DOR, RAL, DTG o BIC^{2,17-20}. En relación con las terapias 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 de la densidad mineral ósea (DMO)⁹ y el cambio a DTG/3TC desde terapias que incluían TAF ha demostrado mejor evolución de parámetros del perfil lipídico²¹.

4.2.3 Gestión de las toxicidades activas

El cambio de TAR debido a toxicidad es un cambio reactivo, generalmente obligado y, en consecuencia, se espera una mejoría o desaparición de dicha toxicidad en la medida en que está sea reversible.

Las toxicidades pueden ser sintomáticas y asociarse con un sobreesfuerzo del paciente para mantener la adherencia (por ej. los EA del SNC) o pueden ser asintomáticas y asociarse con una adherencia excelente a fármacos tóxicos (por ej. las toxicidades renales).

Recomendaciones

- *No se debe asumir que un TAR no causa efectos secundarios solamente porque la CV esté suprimida y es necesario su evaluación en todas las visitas. (A-III)*
- *Se debe individualizar el cambio de TAR por toxicidad teniendo en cuenta la gravedad del efecto adverso (leve vs grave, subclínico vs clínico), su riesgo de empeoramiento si continúa el fármaco o régimen (toxicidad acumulativa vs transitoria), su repercusión en la calidad de vida del paciente (aún con efectos secundarios leves), las alternativas terapéuticas que permitan mantener la eficacia y la existencia de información sobre dicho escenario de cambio. (A-III)*
- *Previo al 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, especialmente los INI, tienen un riesgo muy bajo de interacciones medicamentosas. No obstante, éstas pueden constituir un problema en la práctica clínica como consecuencia del incremento de la polifarmacia, asociada a las crecientes comorbilidades en una población con VIH progresivamente más envejecida o el consumo de drogas de recreo.

Recomendaciones

- *En general se desaconseja el uso de ARVs potenciados por su mayor riesgo de interacciones. (B-III)*

- Cuando se cambie el TAR es recomendable comprobar el perfil de interacciones utilizando herramientas al uso que se actualizan frecuentemente. (A-III). Consultar capítulo 6.5.

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. Para mayor detalle, se recomienda consultar las guías específicas sobre embarazo y transmisión vertical.

Recomendaciones

- En PVV en TAR con deseo gestacional o embarazadas, 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, asegurando siempre la eficacia virológica de la nueva pauta. (A-III)

4.2.6 Cambio de vía de administración

En la actualidad ya es posible administrar en la práctica clínica el TAR en una formulación de acción prolongada (CAB+RPV) por vía IM cada 8 semanas. Esta nueva estrategia se ha mostrado eficaz como simplificación en pacientes con TAR estable, sin FV previos ni resistencias a INI o ITINN, sin infección activa por VHB y al menos con 6 meses de CVP indetectable¹¹. El TAR con CAB+RPV IM presenta algunas ventajas, como una menor frecuencia de dosis, eludir toxicidad gastrointestinal, evitar limitaciones del uso de la RPV por vía oral (como la necesidad de toma con alimentos y permitir el uso de inhibidores

de la bomba de protones) o la reducción del estigma o de la preocupación por la menor confidencialidad sobre el estatus de la infección por VIH que ofrece el tratamiento oral. El principal inconveniente de esta pauta son las reacciones en el lugar de inyección que, sin embargo, causan el abandono del TAR en menos del 2% de los pacientes y no influyen en la preferencia de la mayoría de los pacientes de la pauta parenteral sobre la oral²². El riesgo de desarrollar MR al fracaso es muy bajo (< 1%), pero mayor que con pautas orales basadas en INI de segunda generación como DTG o BIC, habiéndose descrito algunos casos en pacientes con buena adherencia al TAR. Si se plantea un cambio a un TAR con CAB+RPV IM, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Existe un mayor riesgo de FV cuando existen resistencias a RPV archivadas en el ADN proviral, en infecciones por subtipos A6/A1 del VIH-1 y en pacientes con un IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$. Es necesario que coexistan al menos dos factores para que la proporción de fracaso sea significativamente superior a la de pacientes sin ninguno de ellos (0,41%): con 1 factor 0,37% y con 2 factores 25,7%²³.
- El riesgo de fracaso también se ha asociado a niveles bajos de RPV en la semana 8.
- El paciente debe comprometerse con la administración del fármaco cada 8 semanas.
- No existen estudios que permitan definir cuál es la mejor estrategia de monitorización de la CVP del VIH en pacientes que cambian a CAB+RPV IM y si ésta debe ser diferente a la de los cambios a pautas orales en pacientes con replicación viral suprimida.

Recomendaciones

- *En pacientes con criterios adecuados en los que se considere ventajoso una administración IM con formulación de acción prolongada es recomendable el tratamiento con CAB+RPV IM cada 8 semanas. (A-I)*
- *Si se interrumpe el TAR con CAB+RPV IM de administración bimestral es imprescindible iniciar una pauta de TAR supresora a las 8 semanas de la interrupción. (A-I)*
- *En general, las determinaciones de CVP tras el cambio de TAR se harán como en el caso de cambio a pautas orales, con una primera determinación precoz (a las 4*

semanas del cambio) para continuar con el esquema habitual (B-III). Durante el primer año después del cambio pueden valorarse controles más frecuentes de forma individualizada coincidiendo con la administración de las dosis IM. (C-I)

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. Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, 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.
3. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017; 22:295-305.
4. 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.
5. 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* 2022: ciac130. doi: 10.1093/cid/ciac130. Epub ahead of print.
6. 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.

7. 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/>
8. Gallant JE, Daar ES, Raff F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV- 1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3:e158-65.
9. 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.
10. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2927-35.
11. 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.
12. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e485–e493.
13. 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.

14. Podzamczar D, Imaz A, Lopez-Lirola A, et al. Switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) plus darunavir/cobicistat (DRV/c) in heavily antiretroviral-experienced, virologically suppressed HIV-infected adults receiving complex regimens. HIV Drug Therapy 2022, Glasgow 23 – 26, October 2022 P082.
15. 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.
16. Casado JL, Del Rey JM, Bañón S, et al. Changes in Kidney Function and in the Rate of Tubular Dysfunction After Tenofovir Withdrawal or Continuation in HIV-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72: 416-22.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. Erratum in: AIDS 2014;28:1999-2001.
21. 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.

22. Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:393-404.
23. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS* 2021; 35:1333-42.

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 50-500 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 50-500 cop/mL en al menos dos muestras consecutivas. Aunque el término VBN incluye viremias persistentes entre 200 y 500 cop/mL, el panel de expertos de este documento considera que dichos pacientes cumplen criterios de FV y deben manejarse como tal (ver más adelante).

5.2. INCIDENCIA Y FACTORES DETERMINANTES DEL FRACASO VIROLOGICO

Las tasas 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.

5.3. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO TRAS FRACASO VIROLOGICO

El objetivo del TAR de rescate es resuprimir la CVP (<50 cop/mL) tan pronto como sea posible.

Resuprimir 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 definitivos y no definitivos de SIDA
- Reducir la mortalidad

5.4. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL ÉXITO DE LOS TRATAMIENTOS DE RESCATE

- Facilitar la adherencia y tolerabilidad al TAR.
- Pruebas de resistencia. Se recomienda consultar el documento de GeSIDA sobre la utilidad clínica de los estudios de resistencias a los antirretrovirales recientemente actualizado. El TAR deberá incluir fármacos a los que el virus no es resistente. Si se utiliza un estudio de secuenciación masiva o ultrasensible, será suficiente con evaluar las mutaciones presentes en el al menos 10-20% de los virus (sensibilidad equivalente al método Sanger)². Únicamente en casos concretos (p.ej. infección por VIH en persona expuesta a PrEP) puede ser clínicamente útil detectar MR minoritarias como M184V o K65R.

Ante un cambio de régimen, se debe asumir que las MR no desaparecen, por lo que hay que considerar todas las MR acumuladas en todas las pruebas de resistencias disponibles a la hora de diseñar un nuevo TAR.

La utilización de DNA proviral en pacientes suprimidos o con VBN, es aún muy limitada y no está validada clínicamente. Sin embargo, interpretados con precaución, estos estudios pueden ayudar a detectar mutaciones archivadas en individuos con CVP <200 cop/mL con opciones terapéuticas limitadas³.

- Tropismo viral. Debe determinarse cuando se plantea el uso de MVC. Una vez se han identificado cepas con tropismo no-R5, no debe de volver a plantearse un tratamiento con un antagonista de CCR5.

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 (definidos mediante estudio de resistencias -y tropismo, si procede-), y al menos uno de ellos debe tener una alta barrera a las resistencias (DRV/p o INI de segunda generación). (A-II)
- En los pacientes que necesitan tratamiento para VHB en que se modifique el TAR por FV debemos asegurarnos de que la infección por VHB está tratada, para evitar rebrotes de replicación. (A-I)

5.5. ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLOGICO

5.5.1. Viremias de bajo nivel (VBN)

Bajo este epígrafe se consideran 2 situaciones:

- a) Viremias de muy bajo nivel (VMBN): CVP de 50-200 cop/mL. La VMBN persistente puede ocasionarse a partir de la integración del VIH en una región transcripcionalmente activa de una población de linfocitos CD4+ clonalmente expandida, sin que exista replicación de virus competentes. En este contexto, no se ha observado evolución viral ni selección de nuevas MR.
Existe discusión sobre la actitud terapéutica más adecuada en esta situación porque:
 - i. Algunas técnicas de PCR en tiempo real (TaqMan® o Abbott RealTime®) son susceptibles a falsos positivos debido a su elevada sensibilidad⁴.
 - ii. Es difícil amplificar material genómico suficiente para realizar una prueba genotípica de MR en plasma. Algunos autores consideran que, a pesar de sus limitaciones, los estudios en ADN proviral pueden ser útiles en este escenario cuando son evaluados por expertos.
- b) Viremias de nivel bajo-moderado (VNB-M): CVP: 200-500 cop/mL. La presencia de CVP de 200-500 cop/mL se asocia a un mayor riesgo de FV con selección de MR, y deben manejarse igual que un FV⁵⁻⁷. Para la realización del test genotípico puede ser recomendable utilizar técnicas de concentración.

Recomendaciones

- En el escenario de VMBN es recomendable un seguimiento clínico-analítico trimestral. **(B-III)**
- Ante la ausencia de MR, únicamente se mantendrá el TAR en curso si éste posee alta barrera frente al desarrollo de resistencias. Se deberá reforzar la adherencia y revisar potenciales interacciones. **(A-III)**
- Si se evidencia acumulación de MR, se recomienda optimizar el tratamiento según el perfil de MR. **(A-I)**
- No se recomienda la intensificación terapéutica añadiendo un solo fármaco activo. **(A-III)**

5.5.2. Primer fracaso virológico

Es el FV a la primera línea de TAR. La selección de MR y las pautas de segunda línea difieren dependiendo de la pauta de inicio utilizada^{8,9}.

Recomendaciones

- El diseño del TAR tras un FV dependerá del resultado del estudio de resistencias. Se adecuarán los cambios de TAR a las MR para conseguir un TAR de rescate plenamente activo. **(A-II)**
- En ausencia de 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)**
- Una vez corregidos esos motivos, 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)**

5.5.3. 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. El mantenimiento de XTC en presencia de M184V hipersensibiliza al virus a TDF/ TAF (si no hay MR a análogos de

timidina o TAMs), o revierte parcialmente su sensibilidad en presencia de TAMs, reduce el fitness viral y contribuye a disminuir la CVP en 0,5 log.

Los INI de primera generación (RAL y EVG) tienen una barrera genética muy baja y no tienen ningún papel como tratamiento de rescate en la actualidad.

Aunque existen pocos datos en rescate, DOR es un ITINAN de nueva generación recientemente disponible, bien tolerado, con buen perfil de toxicidad y patrón alternativo de mutaciones de resistencia que también podría ser útil.

Los principales ensayos clínicos de pautas de rescate avanzado se resumen en la tabla 5¹⁰⁻³².

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). 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)*
- *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).*
- *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).

5.5.4. 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 BRIGHT³⁰ 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 CD4+, a la semana 96 la recuperación media fue de 205 células/μL en la CR y de 119 células/μL 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 CAPELLA³² demostró excelente actividad antiviral en pacientes extensamente pretratados y virus multirresistente, combinado con un régimen basal optimizado (TO). Aprobado por la FDA y la EMA.
- Ibalizumab (IBA): Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al segundo dominio extracelular del receptor CD4+, bloqueándolo. No tiene resistencia cruzada con otros fármacos ni interacciones farmacológicas significativas y ha demostrado eficacia virológica en pacientes altamente pretratados³¹; el 43% de los pacientes alcanzaron CVP<50 cop/mL en la semana 25. Aprobado por la FDA y la EMA. Sin embargo, este fármaco no está comercializado en Europa, por lo que, en la práctica, no está disponible.

Recomendaciones

- *Jamás 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 diseñará un tratamiento “puente” que combine efectividad residual de los fármacos y permita una supresión parcial de la replicación viral, minimizando la acumulación de MR que limiten la efectividad de futuros fármacos. El objetivo de este TAR “puente” es retrasar la progresión clínica, el deterioro inmunológico y limitar la acumulación de MR. (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. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, et al. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:803-5.
2. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *Lancet HIV* 2018;5:e638-e646.
3. Sotillo A, Sierra O, Martínez-Prats L, et al. Analysis of drug resistance mutations in whole blood DNA from HIV-1 infected patients by single genome and ultradeep sequencing analysis. *J Virol Methods* 2018; 260:1-5.
4. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;51:301-8.
5. Ryscavage P, Kelly S, Li , et al . Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3585-98.
6. Álvarez H, Rava M, Martínez C et al. Predictors of low level viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort. *HIV Med* 2022; 23:825-836.
7. Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:75-80.
8. Lübke N, Jensen B, Hüttig F, et al. Failure of dolutegravir first-line ART with selection of virus carrying R263K and G118R. *N Engl J Med* 2019; 381:887-9.
9. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017; 31:1425-34.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013; 382:700-8.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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;22:215-223.
30. M. Kozal, J. Aberg, G Pialoux et al: Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection (BRIGHT Study). *N Engl J Med* 2020; 382:1232-1243.
31. 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.
32. 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.*
33. Schürmann D, Jackson Rudd D, Zhang S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of Islatravir (ISL, MK-8591), a Novel Nucleoside Reverse Transcriptase Translocation Inhibitor, Following Single-Dose Administration to Treatment- Naive Adults Infected With HIV-1: An Open-Label, Phase 1b, Consecutive-Panel Trial. *Lancet HIV* 2020;7:e164-e172.
34. Lawrence J, Mayers D, Huppler Hullsiek K, et al. Structured Treatment Interruption in Patients with Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 2003; 349:83.

6. SITUACIONES CON CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DEL TAR

6.1. EMBARAZO

Se recomienda la lectura de guías actualizadas y el documento de consenso de GeSIDA, PNS y otras sociedades¹.

En la tabla 6 se recogen las recomendaciones para las PVV con deseo de gestación o gestantes. 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.

Recomendaciones

- *La elección de los FAR concretos en las PVV gestantes se basará en el estudio de resistencias y en la seguridad de los mismos. El TAR de elección es TDF/FTC, TAF/FTC o ABC/3TC, junto con RAL dos veces al día (A-I), DTG una vez al día (A-II) o DRV/r dos veces al día (A-II). Podrán recibir cualquiera de los FAR “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada. (A-III)*
- *En caso de que una persona esté recibiendo biterapia y se quede embarazada, en general se recomienda el cambio a triple terapia. (B-III)*
- *El tratamiento intraparto con Zidovudina (ZDV) vía intravenosa estará indicado, independientemente del TAR que hubiese recibido durante el embarazo, si la CVP en el parto es >1000 copias/mL o desconocida (A-I). Si la CVP está entre 50 y 999 copias/mL también se recomienda. (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. December 30, 2021. Updated. Accesible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>.
2. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med 2019; 381:827-840.

3. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. IMPAACT 2010/VESTED Study Team and Investigators. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2021; 397:1276-1292.

6.2. TUBERCULOSIS

Se recomienda consultar el documento de consenso sobre tuberculosis de GeSIDA/ PNS¹

Recomendaciones de TAR

a) Inicio

- *Iniciar TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4+ en las dos primeras semanas una vez comprobada la tolerancia al tratamiento antituberculoso. (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.
 - o *Se puede utilizar ABC, TDF, 3TC o FTC (A-I).*
 - o *Evitar el uso de TAF con rifampicina (A-II). En caso de ser TAF la única opción disponible, hay datos iniciales de coadministración en voluntarios sanos en los que la concentración intracelular de Tenofovir alcanza niveles adecuados. (C-III)²*
- Tercer fármaco:
 - o *Se recomienda de elección EFV a dosis estándar, incluso con rifampicina a dosis altas para meningitis. (A-I)*
 - o *Alternativas: RAL 800 mg/12 h ó DTG 50 mg/12 h (A-II).*
 - o *Si excepcionalmente la única opción fuese un IP, sustituir rifampicina por rifabutina con ajuste de dosis. (A-I)*

- El uso de rifapentina (RP) (no comercializada en España) con EFV permitiría administrar RP/Moxifloxacino/Isoniazida/Pirazinamida 4 meses en pacientes con linfocitos CD4+>100 células/ μ L³.

Fármacos contraindicados: RPV, ETR, DOR, ningún IP (potenciado o no), COBI, EVG, RAL 1200 mg QD, BIC, CAB⁴ inyectable ni FTV.

c) 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/ μ L administrar prednisona (40 mg/día durante 2 semanas seguido de 20 mg/día durante 2 semanas más) para prevenir el desarrollo de SIRI. (A-I)⁵*
- *Una vez desarrollado SIRI, para el manejo de los síntomas pueden añadirse antiinflamatorios no esteroideos en las formas leves o moderadas (A-III) o corticosteroides en las formas graves (A-II).*

Referencias bibliográficas

1. Recomendaciones de GeSIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo 2018).
https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf
(Consultado 08.09.2022).
2. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of intracellular tenofovir-diphosphate and tenofovir when coadministered with tenofovir alafenamide fumarate during the maintenance phase of tuberculosis treatment in TB/HIV-1 coinfecting participants (EpiTAF) NCT04424264.
En <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424264>
3. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med 2021;384:1705-18.
4. Rajoli RKR, Curley P, Chiong J, et al. Predicting drug-drug interactions between rifampicin and long-acting cabotegravir and rilpivirine using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Infect Dis 2019;219:1735-42.

5. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis associated IRIS. N Engl J Med 2018; 379:1915-25.

6.3. HEPATOPATÍAS

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

En PVV con hepatitis crónica por VHB un estudio randomizado doble ciego reciente encontró mayor supresión virológica del VHB a las 48 semanas (63% vs 43,4%) en pacientes que recibían BIC/FTC/TAF frente a DTG+TDF/FTC². Teniendo en cuenta que el 50% de los pacientes partían de CVP del VHB mayores a 8 log, la relevancia clínica de este dato se desconoce. La tabla 7 recoge las consideraciones sobre uso de ARV en pacientes con cirrosis hepática³.

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)*
- *Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son FTC/TAF o ABC/3TC (A-I). Se recomienda su uso en coformulación. (A-II)*
- *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 TDF o TAF y FTC o 3TC, siguiendo las mismas recomendaciones de uso de estos fármacos que en el resto de PVV. (A-I)*
- *En pacientes coinfectados por VIH/VHB se debe evitar la interrupción de una pauta que incluya TDF o TAF. (A-II)*
- *En pacientes con enfermedad hepática metabólica se recomienda usar FAR con perfil lipídico favorable. (A-II)*

- 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 Child-Pugh A, los ITIAN, los INI, RPV, DOR o DRV no precisan ajuste de dosis y son fármacos de elección **(A-II)**. ABC está desaconsejado en pacientes con insuficiencia hepatocelular Child-Pugh B o C. **(A-II)**
- En pacientes en estadio de Child-Pugh C, se deben considerar como pautas preferentes aquellas basadas en RAL **(A-II)**, DTG o BIC **(B-III)**.

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. Week 48 of a phase 3 randomized controlled trial of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) vs dolutegravir + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (DTG+F/TDF) as initial treatment in HIV/HBV-coinfected adults (ALLIANCE). AIDS 2022, July 29-August 2, Montreal. Abstract OALBX0105.
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. USO DE TAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL.

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

Recomendaciones

- Es necesario ajustar las dosis de los ITIAN, excepto en el caso de ABC. **(A-II)**.
- MVC requiere ajuste de dosis si se emplea en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4. **(A-II)**
- No se requiere ajuste de dosis para los ITINN (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, ni para los inhibidores de la entrada ibalizumab y fostemsavir. (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 (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 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://gesida-seimc.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. Mounzer K, Brunet L, Wyatt CVP, et al. To dose-adjust or not to doseadjust: lamivudine dose in kidney impairment. AIDS 2021; 35:1201-8.
4. Moltó J, Graterol F, Miranda C, Khoo S, Bancu I, Amara A, et al. Removal of Dolutegravir by Hemodialysis in HIV-Infected Patients with End-Stage Renal Disease. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:2564–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.03131-15>.

6.5. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Recomendaciones

- *Elaborar una historia farmacológica centralizada y actualizada periódicamente que incluya el TAR, otras medicaciones, tratamientos complementarios (suplementos, fitoterapia, etc.) y/o drogas recreativas. (A-III)*
- *Valorar la posibilidad de una interacción medicamentosa ante cualquier modificación (inicio, cambio o interrupción) del plan terapéutico. (A-III)*
- *Consultar el documento de consenso del PNS ¹, las fichas técnicas de los medicamentos y los recursos electrónicos específicos para la revisión de interacciones:*
 - o Web de la Universidad de Liverpool: www.hiv-druginteractions.org
 - o Web del Hospital Clinic de Barcelona (en castellano):
www.interaccionesvih.com
 - o Casos clínicos reales sobre interacciones en la práctica clínica:
www.clinicalcasesDDIs.com
 - o Hospital General de Toronto. Contiene información extensa sobre interacciones con quimioterápicos. <https://hivclinic.ca/drug-information/antiretroviral-interactions-with-chemotherapy-regimens/>
 - o Kaiser Permanente. Contiene información extensa sobre interacciones con fitoterapia y otros tratamientos alternativos.
<https://healthy.kaiserpermanente.org/health-wellness/natural-medicines>
- *Priorizar el uso de esquemas antirretrovirales de menor riesgo de interacciones, como los basados en INI no potenciados (bictegravir, dolutegravir, raltegravir) o en doravirina ^{2,3}. (AII)*
- *En caso de tratamiento con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos, o que compitan con los transportadores involucrados en la farmacocinética de los antirretrovirales, se debe diseñar cuidadosamente el esquema antirretroviral. Se considerará la magnitud de la interacción, la dosificación, el intervalo terapéutico 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, como por ej. 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*^{4,5}. **(A-III)**

Referencias bibliográficas

1. Plan Nacional sobre el Sida; Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas y Comorbilidades. Documento de consenso sobre envejecimiento en las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2021) mayo 2021. Apartados 8.3 y 9.5.5.
2. Lepik KJ, Wang L, Harris M, et al. Evolving patterns of antiretroviral drug interactions in people with HIV in British Columbia, Canada. *AIDS*. 2022 Jul 1;36(8):1105-1115.
3. 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 Oct 5;73(7):e2145-e2152.
4. 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 Jul 11;71(2):353-362.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer in People with HIV (version 1.2022, 3 Feb 2022). Disponible en https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf.

6.6. INFECCION POR VIH-2

Los principios generales del TAR en pacientes con infección por VIH-2 deben ser los mismos que para la infección por VIH-1¹. El VIH-2 presenta resistencia intrínseca a los ITINN y una sensibilidad variable frente a los IP, siendo DRV el más activo². Los INI son activos frente al VIH-2^{2,3}.

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.*
- *En situación de fracaso virológico se recomienda hacer un estudio de resistencias. La interpretación de estas deberá realizarse con un algoritmo específico para VIH-2 (A-III).*
- *En pacientes con infección dual VIH-1/VIH-2 el TAR debe seguir las recomendaciones del VIH-2 (A-III).*

Referencias bibliográficas

1. Requena S, Lozano A, Caballero E, et al. Clinical experience with integrase inhibitors in HIV-2 infected individuals in Spain. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1357-1362.
2. Tzou PL, Descamps D, Rhee SY, et al. Expanded Spectrum of Antiretroviral-selected Mutations in HIV-2. J Infect Dis 2020; 221: 1962-1972.
3. 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.

Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración inicial y en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1^{1,2}

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	A las 4 semanas del inicio o cambio del TAR y 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 (RCV) con una escala validada	Sí	Anualmente en varones >40 años y en mujeres >50 años y cada 3-6 meses en sujetos con alto RCVP
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 respuestaserológica. 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> (Según país de origen e historia de viajes)	Optativo	Según indicación clínica
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)	Sí	Si recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB (Si coinfección VHB)	Sí	Cada 6-12 meses
CVP 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 (pacientes con <100 T CD4+)	Si	Según indicación clínica
Fondo de ojo (pacientes con <50 T CD4+)	Si	Según indicación clínica
Prueba del PPD. En pacientes con CD4+<200 se realizará IGRA	Sí	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 (Si coinfección VHB o VHC)	Sí	Anual
Esófago-gastroscoopia (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)

Nota:

1. Se consideran como excepción los paciente 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
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		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF*	
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes concifra basal de CD4+ <200 células/μL. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica - No recomendada tras fracaso de PrEP sin disponer del resultado de estudio de resistencias.
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 porquetienden desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	RAL+FTC/TAF*	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas, salvo en pacientes con CVP >100.000 cop/mL o CD4+ <200 células/μL, en los que se debe usar la formulación 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 o DRV/r+FTC/TAF**	- Es imprescindible evaluar posiblesinteracciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	- Existe la combinación de DOR/3TC/TDF, en comprimido único, no disponible en España, que podría utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas, aunque aún no está comercializada en España.
	RPV/FTC/TAF*	- No indicado en pacientes con CVP >100.000 cop/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutacionesde 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 o de pacientes con tuberculosis 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 o la combinación DTG+3TC).

† 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 TFX como TDx 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.

** DRV se puede potenciar con RTV o COBI. La combinación con COBI disminuye el número de pastillas al estar disponible la combinación coformulada en un solo comprimido. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones con RTV o COBI, que en ocasiones no coinciden.

*** DOR, y la combinación coformulada de DOR/3TC/TDF han sido aprobadas por la EMA. En España, sólo está aprobada DOR por separado

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; Mejoría del perfil lipídico; Decisión clínica; Evitar toxicidad del SNC; Disminución del número de comprimidos o fármacos; Evitar interacciones o efectos GI por potenciadores	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC RAL + 2 ITIAN DOR/3TC/TDF ^b RPV/FTC/TAF DTG/3TC DTG/RPV	A-I, A-III*** A-I A-I A-I A-I A-I A-I
INI + 2 ITIAN	Decisión clínica; Disminución del número de comprimidos	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG/3TC	A-I A-I A-I
ITINN, IP/p o INI + 2 ITIAN	Preferencia o necesidad del paciente Disminución del número de fármacos Evitar la vía oral	CAB + RPV	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 PVV que se han quedado embarazadas o tienen deseo gestacional ^c	A-III
COBI	Niveles insuficientes de fármaco en 2º y 3º trimestre del embarazo	Cambio obligado de TAR en PVV 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		A-II
DTG/3TC DTG/RPV	Falta de datos sobre eficacia durante el embarazo	Se aconseja el cambio (DTG/3TC) en PVV que se han quedado embarazadas y es obligado (DTG/RPV). También puede añadirse un tercer ARV ^{c,d} . Considerar en PVV con deseo gestacional	A-III
CAB+RPV	Falta de datos sobre eficacia y seguridad en el embarazo	Obligado en PVV que se han quedado embarazadas ^c . Considerar en PVV con deseo gestacional	A-III

Notas:

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

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

*** El cambio desde ITINN no está basado en ensayos clínicos

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	Principales Conclusiones	Otros resultados
Estudios de rescate tras primer fracaso virológico							
DRV/r (ODIN¹⁰)	- CVP >1000 cop/mL - CD4+ >50 cél/μL - No MR a DRV	Fase IIIb No inferioridad (Δ: -12%) ITT-TLOVR	- DRV/r 800/100 QD - DRV/r 600/100 BID (ambos + ITIAN)	294 296	- 72,1%: <50 cop/mL - 70,9%: <50 cop/mL - Δ 1,2% (IC95%: -6,1 a 8,5%)	DRV/r QD es no inferior a DRV/r BID en pacientes con FV sin MR a DRV	- Los EA son inferiores en pauta QD (7,8%) frente a BID (15,2%) y mejor perfil lipídico
DTG (DAWNING¹¹)	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.	DTG + 2 ITIAN, superior a LPV/r + 2 ITIAN por <i>snapshot</i> en la población por ITT-E (<50 cop/mL) en la semana 24, P <0.001	En pacientes con menos de dos FAR completamente activos DTG fue superior a LPV/r (84% vs 73%)
LPV/r+RAL (SECOND-LINE¹²)	- CVP >500 cop/mL - 1er TAR ≥ 24 sem. - <i>Naive</i> a LPV/r - <i>Naive</i> a RAL	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad (Δ: -12%) en ITT	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN	271 270	- 83%: <200 cop/mL 48 sem - 81%: <200 cop 48/mL sem Δ: 1,8% (IC95%: -4,7 a 8,3)	- LPV/r + RAL es no inferior al estándar de TAR (LPV/r + 2 ITIAN)	- LPV/r + RAL es una terapia bien tolerada y segura - Permite ahorrar ITIAN - No precisa realizar genotipado
LPV/r+RAL (EARNEST¹³)	- CVP >400 cop/mL - 1er TAR 2 ITIAN+1 ITINN ≥ 48 sem. - <i>Naive</i> a IP	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/ITIAN - LPV/r monoterapia después de 12 semanas de inducción con RAL	433 426 418	<i>Endpoint</i> principal: "Buen control de la enfermedad VIH" a las 96 semanas: 64% 60% 55% CVP < 50 copias/ml: 73% 74% 44%	Raltegravir + LPV/r fue no inferior a LPV/r + ITIAN para todos los <i>endpoints</i> primarios y secundarios	- Cuando se administraron con LPV/r en el tratamiento de segunda línea, los ITIAN mantuvieron una actividad virológica sustancial sin evidencia de un aumento de la toxicidad, y no hubo ninguna ventaja al reemplazarlos con raltegravir. - El control virológico fue inferior con la monoterapia con LPV/r

(NADIA) 14	-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 Study¹⁵)	-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-C227¹⁶)	- CVP>1000 cop/mL - FV a 1 ^{er} TAR con EFV o NVP - Resistencia a ITINN e ITIAN - Naive a IP	Fase II Aleatorizado Abierto	- ETR 800 mg BID - IP o IP/p Ambos con 2 ITIAN a criterio del investigador	59 57	Descenso CVP (log ₁₀) desde valor basal a sem 12 y 24: - ETR: -1.39 y -1.51 log ₁₀ cop/mL - IP: -2.16 y -2.13 log ₁₀ cop/mL	- ETR es inferior a IP, ambos con 2 ITIAN en pacientes con FV y MR a ITINN e ITIAN. - La presencia de MR basales fue la principal razón del FV	- Diferencia (ETR vs DRV/r) porcentaje de sujetos con CVP < 50 cop/mL en la sem 12 fue: -27.8% (95% CI: -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 (TITAN¹⁷)	-CVP >1000cop/mL -TAR ≥ 12 sem -Naive a LPV/r ,TPV,	Fase III Aleatorizado No ciego	- DRV/r BID +TO - LPV/r BID +TO	298 297	-71%: <50 cop/mL (77%: <400 cop/mL). - 60%: <50cop/mL (68%:	DRV/r es no inferior a LPV/r y cumple criterios de superioridad para	- DRV/r > LPV/r si CVP> 5 log10 - FV 10% (DRV), 22%

	DRV o ENF	No inferioridad (Δ: -12%) ITT			<400 cop/mL). Δ 11% (IC95%: 3-19) <50cop/mL Δ 9% (IC95%: 2-16) <400 cop/mL.	CVP<50 cop/mL y 400 cop/ mL	(LPV) - MR a IP e ITIAN más frecuentes con LPV
DRV/r (POWER 1/2¹⁸)	- CVP >1000cop/mL - FV múltiples - MR a IP ≥ 1	Fase IIB Aleatorizado No ciego ITT-LOVR	- DRV/r BID 600/100 +TO - IP/p comparador +TO	131 124	- 45%: <50cop/mL - 10%: <50cop/mL Δ 37% (IC95%: 25-46) <50cop/mL	DRV/r 600/100 BID > IP/p comparador	- La superioridad de DRV/r fue independiente del uso de ENF, CVP basal, nº MR a IP o fármacos activos en la TO
RAL (BENCHMRK 1/2¹⁹)	- 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 1/2^{20,21})	- 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 1/2²²)	- CVP > 5000 cop/mL - Tropismo R5 - FV a 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 (TRIO²³)	-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 células/μL - Incidencia de EA de grado 3/4: 14,6%
EVG/r (GS- US-183- 0145²⁴)	-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 pautas con IP/p y otro FAR activo	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
DTG (SAILING²⁵)	- 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 sem 48 - 64%: < 50 cop/mL en sem 48 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 1-2²⁶)	- CVP ≥1000 copias/ mL	-Fase IIb -2 cohortes	-DTG 50 mg. BID +TO	24 27	- 75%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50 mg BID + TO es más eficaz que DTG	- La toxicidad fue similar en ambos grupos

	- Resistencia genotípica a RAL - Resistencia a ITIAN, ITNN, Inhibidor de fusión o IP - ≥ 1 FAR activo en TO de la cohorte 1	- 1ª fase monoterapia funcional: DTG - 2ª fase DTG+TO	-DTG 50mg. QD + TO		- 41%: < 50 cop/mL en 24 sem	QD en pacien-tes con resistencia a RAL	- Selección de resistencias a INI:<15% de todos los pacientes - No se detectaron nuevas mutaciones a INI
DTG (VIKING-3^{2/})	- CVP ≥ 500 copias/mL - Resistencia genotípica a RAL/ EVG - Resistencia a ≥ 2 familias de FAR - ≥ 1 FAR activo en TO	-Fase III -Abierto, brazo único	DTG 50mg BID + TO	183	- 69%: < 50 cop/mL en 24 sem	DTG 50mg BID + TO es eficaz en pacientes con fracaso previo a RAL o EVG y otros FAR	- La presencia de MR 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-4²⁸)	- Resistencia genotípica a RAL/ EVG. + resistencia a ≥ 2 familias diferentes - ≥ 1 FAR activo en TO	-Fase III. -Aleatorizado, doble ciego. -Abierto a partir del 8º día	Primeros 7 días: -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 log ₁₀ 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)²⁹	Amplia experiencia a TAR y ≤ 2 FAR activos	- Fase IIb - Aleatorizado (1:1:1:1:1), rama control, a 48 sem.	4 dosis de fostemsavir (400 mg. BID, 800 mg. BID, 600 mg. QD or 1.200 mg. QD) vs ATV/r, mas	251	-61-82% y 77-95% para ramas fostemsavir: <50 cop/mL (ITT modificado y análisis observa-do, respectivamente) -71% y 88% parar ATV/r:	Fostemsavir mostró una eficacia similar a ATV/r a la semana 48.	Fostemsavir fue bien tolerado No discontinuaciones por EA

CAPELLA ³²	- Resistencia genotípica a ≥ 2 agentes de 3 o 4 clases principales de FAR, y ≤ 2 FAR plenamente activos de 4 clases de FAR		día 8; 975 mg (2x1.5 mL) s.c. el día 15 y cada 6 meses a partir de entonces			de CD4+ y fue bien tolerado hasta la semana 52	
	- Cohorte aleatorizada: Reducción de CVP <0.5 log vs screening o ≥ 400 copias/mL - Cohorte no aleatorizada: Reducción de CVP ≥ 0.5 log vs screening o <400 copias/mL	- Cohorte aleatorizada (2:1): LEN oral vs PBO oral 14 días, seguido de LEN s.c. cada 6 meses + TO durante 52 semanas - Cohorte no aleatorizada: LEN oral + TO 14 días, seguido de LEN s.c. cada 6 meses + TO durante 52 semanas		36 36	CVP<50 cop/mL: 83% CVP<200 cop/mL: 86% Incremento de 83 CD4+ Semana 26: CVP<50 cop/mL: 81% CVP<200 cop/mL: 86%		CVP<50 cop/mL por agentes activo en el TO • 0: 4/6 (67%) • 1: 11/14 (79%) • 2: 16/16 (94%) Resistencia emergente en 8 sujetos: 4 con 0 agentes activos en el TO y otros 4 con mala adherencia.

Tabla 6. TAR recomendado en una persona con deseo de gestación o gestante y manejo en distintas situaciones

Recomendaciones sobre el uso de FAR en el embarazo			
Recomendado	Alternativo*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa, datos limitados)	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 DRV/r ³ 600/100 mg/12 horas	EFV ⁴ 600 mg/24 horas ATV/r ^{5,6} 400/100 mg/24 horas	RPV ⁷ 25 mg/24 horas DRV/c 800/150 mg/24 horas ⁸ , ATV/c 400/150 mg/24 horas EVG/c ⁸	NVP ETR ⁸ DOR ⁸ LPV/r, 400/100 mg/12 horas ⁹ MVC ⁸ BIC ⁸ CAB ^{8,10} Ibalimumab ⁸
Manejo en distintas situaciones			
	Cuando iniciar TAR	Fármacos	Comentarios
Gestante sin tratamiento	Inicio lo más precoz posible	DRV/r, ATV/r, DTG o RAL + 2 ITIAN	Si al diagnóstico la gestación está avanzada es preferible usar RAL o DTG.
Gestante en TAR	Mantener TAR	Evitar combinaciones con riesgo de menor eficacia, menor evidencia o contraindicados.	Si ATV/r se acompaña de TDF* ⁶ o fármacos anti-H2, aumentar la dosis de ATV a 400 mg/día en el 2º y 3º trimestre
Gestante con antecedentes de abandono del TAR o mutaciones de resistencias	Inicio lo más precoz posible	Pauta de TAR según el estudio de resistencia y/o TAR previos	Utilizar como primera opción los FAR con mayor experiencia, siempre que sea posible
Gestante con primoinfección VIH	Inicio en el momento del diagnóstico	DRV/r, RAL o DTG + 2 ITIAN. Ajustar en cuanto se conozca el genotipado	Si el diagnóstico es en el tercer trimestre, programar cesárea electiva si la CVP es >1000 copias/ml
Gestante con infección por VIH-1 desconocida en el parto	Realizar test rápido para VIH	Si positivo, administrar ZDV IV, a lo que se pueden asociar fármacos con buen paso de la barrera placentaria, como NVP y RAL. Proceder con cesárea electiva	Consultar documento específico para ver tratamiento a administrar al recién nacido y cómo seguir el TAR en la madre
Persona en TAR que desea quedar embarazada		Confirmar que los fármacos que toma pueden ser utilizados en primer	Insistir en la adherencia y en mantener la CVP indetectable previa al embarazo

		trimestre de embarazo, si no, adaptar TAR para ello	
--	--	---	--

Notas:

*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. Además, datos publicados sugieren que TAF es un fármaco eficaz y seguro.
3. Aunque algunos estudios sugieren que la dosis de 800/100 QD podría ser suficiente en gestantes sin mutaciones de resistencia, parece más seguro utilizar la dosis BID. En gestantes con CVP indetectable con la dosis de 800/100 QD puede continuarse con vigilancia estrecha de la viremia.
4. Potencialmente teratígeno, aunque datos observacionales sugieren que no hay mayor riesgo de malformaciones congénitas. Si la persona que gesta está tomando ya EFV cuando queda embarazada, es posible continuar su uso.
5. Hay evidencia de que ATV/r es igual de efectivo que DRV/r en embarazadas y se tolera mejor.
6. 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.
7. Como TAR de inicio siempre que la CVP sea <100.000 copias/ml y la cifra de linfocitos CD4+ >200 células/μL (véanse las recomendaciones generales del TAR de inicio).
8. Datos limitados.
9. Se recomienda no asociar con TDF/FTC.
10. Cabotegravir oral, y la combinación de formulaciones de acción prolongada de administración IM con cabotegravir y rilpivirina no se recomiendan durante el embarazo, y carecen de suficientes datos para poder ser utilizados en pacientes con deseo gestacional. Cuando estén recibiendo el tratamiento inyectable cada 8 semanas y se produzca una gestación deberán cambiar a un tratamiento oral a las 8 semanas tras la última dosis intramuscular.

Tabla 7. Consideraciones de FAR en pacientes con cirrosis hepática²

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
ATV/c	+ (precaución)	NR	NR
LPVr	+	+	NR
MVC	+	precaución	SD; precaución

Notas:

+: Fármaco seguro, no precisa ajuste de dosis;

PD: Pocos datos.

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

NR: no recomendado

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	ClCr ≥ 30: 300 mg c/24 h ClCr 15-29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150mg) ClCr 5-14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) ClCr <5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg)	HD/CAPD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD
	Emtricitabina (FTC)	200 mg c/24h (cápsulas) 240 mg c/24h (solución oral)	En cápsulas ClCr >30: 200 mg c/24h ClCr 15-29: 200 mg c/72h ClCr <15: 200 mg c/96h En solución (10 mg/ml) *: ClCr >30: 240 mg (24 ml) c/24h ClCr 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h ClCr <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. ClCr ≥ 50: no requiere ajuste de dosis ClCr 30-49: 132 mg (4 cacitos)/24h ClCr 20-29: 65 mg (2 cacitos)/24h ClCr 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 ClCr ≥ 30 ml/min. Suspender con ClCr <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

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido	Efavirenz (EFV)	600 mg/24h	No requiere ajuste de dosis.	HD: no parece necesario ajustar la dosis. CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis
	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 inhibidores potentes del CYP3A4	HD/CAPD: no es esperable que aumente su eliminación de forma significativa
	Rilpivirina AP (RPV AP)	Dosificación mensual: 1 inyección IM inicial de 900 mg (3 ml) seguida por 1 inyección IM de continuación de 600 mg (2 ml) al mes y mensual. 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 preliminar indica que no se requiere 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 $ClCr < 30$	HD: Aunque en general se debe evitar su uso, si se utiliza no es necesario ajustar dosis y 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 $ClCr < 70$ ml/min. Suspender si $ClCr < 50$ ml/min. EVG/c/TAF/FTC no debe utilizarse si $ClCr < 30$	No debe emplearse si $ClCr < 50$ ml/min. HD: Aunque en general se debe evitar su uso, si se utiliza no es necesario ajustar dosis y en los días de HD, administrar después de la sesión

	Cabotegravir AP (CAB AP)	Dosificación mensual: 1 inyección IM inicial de 600 mg (3 ml) seguida por 1 inyección IM de continuación de 400 mg (2 ml) al mes y mensual. 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	150 mg/12h si hipotensión postural con FGe<30	No requiere ajuste en HD
		Con inhibidor de CYP3A 150 mg/12h (con IP/r, salvo TPV/r)	ClCr<80: 150 mg/24h (con FPV: 150/12h) ClCr<30: No recomendado	Datos limitados.

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