

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**



**DESCRIPCIÓN DEL EFECTO EN VIDA REAL DE  
LA COFORMULACIÓN DRV/COBI/FTC/TAF EN  
PACIENTES NAIVE Y PRETRATADOS**

Tutor:  
Miguel García del Toro  
Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital General de Valencia

Camilla Nardini  
Septiembre 2019

RESUMEN.....	2
<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL.....	4
1.2. EPIDEMIOLOGIA NACIONAL.....	4
1.3. EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR).....	5
1.4. RECOMENDACIONES ACTUALES DEL TAR.....	6
1.5. SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL TAR.....	7
1.6. MODIFICACIÓN DEL TAR POR FRACASO DEL TRATAMIENTO.....	8
1.7. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	9
1.8. JUSTIFICACIÓN.....	9
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
1.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	10
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>10</b>
<b>4. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
5.2. ÁMBITO Y MARCO TEMPORAL.....	13
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	13
5.4. RECOGIDA DE DATOS.....	13
5.5. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	14
5.6. ANÁLISIS DE DATOS.....	16
5.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.....	16
5.8. ASPECTOS ETICOS A TENER EN CUENTA.....	17
5.9. APLICABILIDAD, UTILIDAD PRÁCTICA DE RESULTADOS OBTENIDOS O PREVISIBLES...17	
5.10. PRESUPUESTO.....	18
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
6.1. RESULTADOS EN PRETRATADOS.....	18
6.2. RESULTADOS EN NAIVE.....	21
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/COBI/FTC/TAF) es un “single treatment régimen” (STR) basado en un inhibidor de la proteasa con gran eficacia, potencia y alta barrera genética.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de pacientes VIH, en tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF en terapia de inicio y de cambio.

**Resultados:** Analizamos dos muestras: pretratados (n=229) y naive (n=24). El motivo más frecuente de cambio fue por simplificación (58,15%), en naive el no disponer del test de resistencia. En los naive, a 24 semanas 55,56% lograron supresión virológica. No hubo diferencia estadísticamente significativas, entre el subgrupo con  $CD4 > 350$  cel/mm<sup>3</sup> al diagnóstico y  $CD4 \leq 350$ , en tiempo de supresión virológica y variación de CD4 y CV tras 24 semanas de TAR. En pretratados, el 63,11% tenía CV no detectable al inicio del TAR, a 24 semanas el 76,06%. No hubo diferencia en variación de CD4 y CV entre los subgrupos con  $CD4 > 350$  y  $CD4 \leq 350$  a las 24 semanas.

**Conclusiones:** En pacientes VIH, naive y pretratados, DRV/COBI/FTC/TAF tiene buena efectividad virológica e inmunológica, independientemente del nivel de inmunosupresión, a las 24 semanas de TAR.

**Palabras clave:** Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida, VIH, CD4, CV, supresión virológica.

## SUMMARY

**Introduction:** Darunavir/cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide (DRV/COBI/FTC/TAF) is a "single treatment regimen" (STR) based on a protease inhibitor with great efficacy, potency and high genetic barrier.

**Methods:** A retrospective descriptive study of a cohort of HIV patients, undergoing treatment with DRV/COBI/FTC/TAF in onset and change therapy.

**Results:** We analyzed two samples: pretreated (n = 229) and naive (n = 24). The most frequent reason for change was by simplification (58.15%) in naive not having the resistance test. In the naive, at 55 weeks, 55.56% achieved virological suppression. There was no statistically significant difference between the subgroup, with CD4 > 350 cell / mm<sup>3</sup> at diagnosis and CD4 ≤ 350, at the time of virological suppression and variation of CD4 and CV after 24 weeks of ART. In pretreated patients, 63.11% had non-detectable CV at the beginning of ART, at 24 weeks 76.06%. There was no difference in variation of CD4 and CV between subgroups with CD4 > 350 and CD4 ≤ 350 at 24 weeks.

**Conclusions:** In HIV, naive and pretreated patients, DRV/COBI/FTC/TAF has good virological and immunological effectiveness, regardless of immunosuppression level, at 24 weeks of ART.

**Keywords:** Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida, HIV, CD4, CV, virological suppression.

## 1. INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es un retrovirus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) conocido desde hace más de 30 años y que ha alcanzado proporciones pandémicas<sup>1</sup>. Los primeros casos de infección por VIH en humanos se cree que ocurrieron alrededor del 1920, en la República Democrática del Congo (África), debido al salto entre especies de un virus similar que infecta a los chimpancés.

El descubrimiento del virus y las vías de transmisión, el desarrollo de los métodos de diagnóstico, y la aparición de los primeros fármacos antirretrovirales contribuyeron a controlar parcialmente la infección y a lograr una progresiva toma de conciencia social. Posteriormente, el desarrollo de fármacos antirretrovirales de gran eficacia, a mediados de la década de 1990, permitió el control del virus en las personas infectadas y a que, progresivamente, menos personas con infección por el VIH lleguen a desarrollar enfermedades relacionadas con el SIDA y que la esperanza de vida se aproxime a la de las personas sin VIH<sup>2, 3</sup>. Respecto a los nuevos casos de SIDA, la información aportada por el Registro Nacional indica que, tras casi dos décadas de tratamiento antirretroviral eficaz la reducción de su incidencia en España ha sido enorme. No obstante, este descenso, inicialmente espectacular, se ha ido ralentizado en los últimos años<sup>4</sup>.

### 1.1 Epidemiología mundial:

En 2018, 37,9 millones de personas en todo el mundo vivían con el VIH, el 79% de estas personas conocía su estado serológico y alrededor de 8,1 millones de personas no sabían que estaban viviendo con él.

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. Cada año ocurren 1,8 millones de nuevas infecciones<sup>6</sup>. De todas las personas que vive con el VIH, el 62% tenían acceso al tratamiento y el 53% tenían una carga viral indetectable, en el año 2018<sup>5</sup>. Desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el SIDA se han reducido en más de un 55%. En 2018, alrededor de 770 000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA en todo el mundo, frente a los 1,7 millones de 2004 y los 1,2 millones de 2010. La mortalidad ha disminuido un 33 % desde 2010<sup>5</sup>.

### 1.2 Epidemiología nacional:

En 2017 fueron 3.381 los nuevos diagnosticados de infección por VIH, casi diez cada día. El número de casos notificados entre 2009 y 2017 fue de 29.870. En relación con la vía de

transmisión, la vía sexual es el modo principal en los nuevos diagnósticos de VIH, y la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es la mayoritaria (54,5%), seguida de la heterosexual, 28,2%, y la que se produce en personas que se inyectan drogas (PID), 3,1%. El 36,1% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países.

La mayoría de los nuevos diagnósticos son varones (84,6%) con una mediana de edad de 35 años. Un 47,8% de las personas diagnosticadas de infección en 2017 presentaba diagnóstico tardío, definiéndose “diagnóstico tardío” como la presencia de una cifra de CD4 inferior a 350 células/ $\mu$ l en la primera determinación tras el diagnóstico de la infección por VIH. En consonancia con el aumento de población inmigrante que ocurrió en España, las personas de otros países suponen más de un tercio de los nuevos diagnósticos de VIH en 2017. La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en el periodo 2009-2017 es ligeramente descendente y varía según el modo de transmisión. La tendencia es decreciente en PID y también en casos de transmisión heterosexual. La tasa en los HSH españoles desciende a partir del año 2015 mientras que entre los nacidos en otros países se mantiene estable<sup>4</sup>.

### 1.3 El tratamiento antirretroviral (TAR):

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV) para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer antirretroviral (FARV) le siguieron otros fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo del siguiente decenio. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos FARV y no fue hasta el año 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación de FARV y poco después a la formada por dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo de nucleósidos (ITINN) se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA), al que en adelante llamaremos simplemente tratamiento antirretroviral (TAR).

Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada han confirmado que el TAR, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los FARV.

Este beneficio virológico se asocia con una mayor o menor repoblación de linfocitos T CD4+ y con una importante reducción de la morbi-mortalidad relacionada con la infección por el VIH<sup>7, 8</sup>.

Gracias al TAR, una elevada proporción de pacientes infectados por el VIH tienen una calidad de

vida y una funcionalidad socio-familiar y laboral prácticamente normales. En el plano epidemiológico, el TAR es un instrumento eficaz para prevenir la transmisión sexual del VIH<sup>10</sup>. Sin embargo, el TAR es incapaz de erradicar la infección por el VIH porque éste permanece latente en diversos reservorios celulares en los que elude tanto la respuesta inmunitaria como la acción de los FARV. Esta circunstancia tiene una gran trascendencia clínica, pues implica la necesidad de mantenerlo de por vida, lo cual conlleva un elevado riesgo de incumplimiento terapéutico y de resistencia farmacológica.

#### 1.4 Recomendaciones actuales del tratamiento antirretroviral:

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de al menos tres fármacos, y, además, recomiendan valorar la indicación de inicio de tratamiento a todo paciente infectado con el VIH-1 independientemente de los niveles de CD4<sup>+</sup><sup>9, 11</sup>.

Este esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y un tercer fármaco: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o inhibidor de la integrasa (INI)<sup>12</sup>.

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales, es importante hacer una valoración individualizada en el momento de inicio del TAR, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

Para conseguir el éxito en términos de supresión virológica a largo plazo en el tratamiento de la infección por VIH-1, se consideran importantes características la eficacia sostenida, la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad, una alta barrera genética para la resistencia<sup>14</sup>.

En estos momentos, como pauta preferente se consideran las combinaciones que incluyen Inhibidores de la integrasa: Bictegravir, Dolutegravir o Raltegravir, por ser pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no inferioridad; presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas<sup>13</sup>.

Aunque las pautas basadas en los Inhibidores de Integrasas (InI) son las actualmente recomendadas como preferentes para inicio del TAR hay bastantes pacientes que se beneficiarían de las características de los IP, concretamente de DRV, que es el IP de elección hoy día<sup>13, 15</sup>.

Desde la aprobación del Darunavir potenciado (DRV) en 2006, se han generado una gran cantidad de datos de ensayos y experiencia clínica, que demuestran su alta y duradera eficacia virológica, alta barrera genética a la resistencia y seguridad a largo plazo en una amplia gama de

pacientes<sup>14,16,17,18,21</sup>.

Un régimen basado en DRV potenciado es muy buena opción en individuos con riesgo de fracaso virológico y también cuando no se dispone del resultado del estudio basal de resistencias o del HLA-B5701 ya que ninguno de los dos es limitante para el uso de IP. Actualmente existen combinaciones a dosis fijas en un único comprimido al día que simplifica el régimen antirretroviral, con una menor carga de comprimidos y menor frecuencia, lográndose así una eficaz y sostenida respuesta virológica. Además los pacientes lo prefieren consiguiendo así mejorar la adherencia al tratamiento<sup>19, 20</sup>.

Symtuza® es el primer STR basado en IP, en el cual a la potencia y alta barrera genética de DRV potenciado se le suma la seguridad y buena tolerancia de TAF, lo que lo sitúa como una opción muy competitiva en pacientes con infección por el VIH que no han recibido TAR previamente.

### 1.5 Seguimiento y control del TAR:

Los parámetros a evaluar en las visitas de seguimiento del TAR son los mismos que los del estudio previo al mismo:

- Carga viral plasmática del VIH: el objetivo inmediato del TAR es alcanzar una cifra de CV inferior a 50 copias/mL con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones de resistencia y con la que la respuesta virológica es mucho más duradera que en los pacientes que mantienen cifras de ARN-VIH entre 50 y 500 copias/mL.

La CV desciende rápidamente (1-2 log<sub>10</sub>) al inicio del TAR y la cifra nadir se correlaciona con la duración de la respuesta<sup>9, 22</sup>. Es conveniente medirla a las cuatro semanas de haber iniciado del TAR para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente se determinará cada 3-6 meses<sup>23</sup>.

- Linfocitos CD4: medir el incremento del número de linfocitos CD4+ es la forma más práctica de valorar la restauración inmunológica (otro objetivo del TAR). Ocurre desde las primeras semanas de tratamiento y suele ser lento, pero constante en el tiempo, no es raro observar una discordancia entre las respuestas virológica e inmunológica. En los individuos asintomáticos debe medirse la cifra de linfocitos CD4+ cada 3-6 meses<sup>24</sup> y ante un hallazgo que oriente a tomar una decisión terapéutica debe repetirse en 3-4 semanas.

- Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales: las variantes víricas resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas<sup>25</sup>. Ambas comparten limitaciones como la dificultad de detección cuando la población mutada es inferior al 20% de la población viral total o la CV es inferior a 1.000 copias/mL. Las pruebas de resistencia deben realizarse durante la realización activa del TAR, ya que la población viral resistente es sustituida por otra sensible a las



pocas semanas de retirar los FARV. Los resultados de estas pruebas deben interpretarse teniendo en cuenta los estudios previos de resistencia, la historia terapéutica y la adherencia del paciente. En la práctica asistencial se considera indicada la realización de técnicas genotípicas de detección de resistencias para guiar los cambios de TAR motivados por fracaso virológico.

#### 1.6 Modificación del TAR por fracaso del tratamiento:

El fracaso del TAR puede definirse de tres formas:

- Fracaso virológico: imposibilidad para alcanzar o mantener la máxima supresión virológica;
- Fracaso inmunológico: disminución progresiva del recuento de linfocitos CD4+;
- Fracaso clínico: progresión de la enfermedad.

El fracaso virológico ocurre cuando un régimen de TAR no consigue reducir la CV hasta niveles indetectables (respuesta virológica incompleta) o cuando ésta se eleva de nuevo después de haber alcanzado una supresión inicial. La reducción de la CV por debajo del límite de detección ocurre habitualmente entre las semanas 24 y 36 de tratamiento, aunque esto puede variar dependiendo de la CV inicial y de la potencia del régimen utilizado. La mayoría de las guías de TAR definen aquél como una medición repetida de la CV por encima de 400 copias/mL después de 24 semanas de tratamiento o por encima de 50 copias/mL después de 48 semanas de tratamiento.

Cuando existe un fracaso del TAR, la prioridad principal es determinar la causa del mismo. Los motivos más comunes de fracaso virológico son:

- a) Mal cumplimiento terapéutico
- b) Toxicidad farmacológica

Los efectos secundarios y la toxicidad de los FARV pueden conducir al incumplimiento terapéutico y al fracaso del TAR si no se solucionan rápidamente.

- c) Factores farmacocinéticos

Los pacientes con buen cumplimiento terapéutico pueden fracasar al TAR debido a la existencia de niveles plasmáticos inadecuados de los FARV a causa de una incorrecta pauta cronológica de la toma de cada dosis, la administración de las mismas con o sin alimentos y la utilización de otros tratamientos concomitantes, incluyendo medicamentos sin receta médica y terapias naturales, todos los cuales pueden interactuar con los FARV. Los vómitos y la diarrea pueden disminuir la absorción de éstos.

- d) Resistencia a los fármacos antirretrovirales

Puede ser debido a un virus mutante preexistente o adquirido, por lo que si el número de copias/mL de ARN-VIH es suficiente para realizarlo, debe efectuarse un análisis de la resistencia.

El objetivo virológico inicial del TAR es la supresión completa de la replicación del VIH, este

objetivo disminuye sustancialmente el riesgo de progresión clínica, aumenta el número de células CD4+ y reduce el riesgo de resistencia farmacológica. Suprimir la CV por debajo de 50 copias/mL es mucho más difícil en los pacientes previamente tratados con resistencia a varios tipos de FARV, pero éste debe seguir siendo el principal objetivo terapéutico en ellos. Solamente si es imposible alcanzar este objetivo en un paciente concreto, deberían considerarse otras alternativas.

Antes de seleccionar un nuevo régimen, el médico debe revisar el historial de TAR y las causas de fracaso terapéutico, realizar una prueba de resistencia y considerar ésta en el contexto de TAR anteriores y de los resultados de otras pruebas de resistencia previas<sup>9</sup>.

### 1.7 Impacto del tratamiento antirretroviral:

A pesar del éxito de la terapia antirretroviral (TAR) y de los grandes esfuerzos para expandir la cobertura de TAR, la profilaxis previa y posterior a la exposición, y bloqueando la transmisión vertical, la disminución del número de nuevas infecciones durante los últimos 10 años ha sido mínima y la epidemia de VIH a nivel mundial no está controlada<sup>26</sup>.

Los objetivos actuales del Programa de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA hasta el año 2030 de 95-95-95 consisten en pretender diagnosticar al 95% de los pacientes, tratar al 95% y que el 95% alcancen una carga viral indetectable<sup>27, 28</sup>.

Para lograr estos objetivos para el 2030, se deben emprender esfuerzos renovados y estrategias innovadoras. Recientemente, el uso de antirretrovirales por personas no infectadas en riesgo (profilaxis previa a la exposición [PrEP]) ha demostrado reducir drásticamente las posibilidades de adquirir el VIH<sup>29</sup>. Se considera que la fuente de la mayoría de las nuevas infecciones por VIH está formada por algunos grupos de pacientes VIH: los que estén recientemente infectados que desconocían su estado de VIH, las personas con infección crónica por VIH que todavía están sin diagnosticar, las personas que habían sido diagnosticadas y tratadas durante un periodo de tiempo pero que actualmente, por alguna razón, no están tomando los antirretrovirales y finalmente los pacientes en seguimiento médico en los que el tratamiento TAR ha fallado, en algunos casos por mala adherencia a los medicamentos.

Por lo tanto las intervenciones más eficaces para detener la propagación del VIH a nivel mundial consisten en descubrir a los pacientes VIH positivos y, especialmente, iniciar rápidamente el TAR.

### 1.8 Justificación:

Los regímenes “single treatment régimen” (STR) para el tratamiento de la infección por el VIH mejoran la adherencia a largo plazo. La coformulación de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/COBI/FTC/TAF) es el primer STR

basado en un inhibidor de la proteasa, caracterizándose por una elevada eficacia, potencia y alta barrera genética. Hay que añadir el perfil de seguridad renal y ósea del TAF frente a tenofovir disoproxifumarato, el bajo perfil de resistencias y no depender su uso de la determinación del HLA-B5701.

Este proyecto busca describir los resultados en vida real de DRV/COBI/FTC/TAF con especial interés en su efecto de barrera genética a la resistencia y los beneficios de seguridad en pacientes naive en los que todavía no se dispone de test de resistencias o que presentan un perfil social de probable baja adherencia. Además, como alternativa en pretratados para realizar una simplificación en paciente suprimido o con viremia de bajo nivel, en pacientes con mala adherencia terapéutica y finalmente para evitar riesgo de toxicidad renal con TDF.

Consideramos en los pacientes que inician tratamiento antirretroviral dos poblaciones: aquellos con recuento de células CD4 > de 350 cel/mm<sup>3</sup> y aquellos con cifra menor-igual que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con SIDA.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Principal

Describir la respuesta clínica, virológica e inmunológica y la seguridad del tratamiento antirretroviral DRV/COBI/FTC/TAF como primera línea de tratamiento antirretroviral en pacientes naive y como terapia de cambio en pretratados, del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

### 2.2 Objetivos Secundarios

- Identificar, dentro de la población naive y de pretratados, dos grupos de pacientes: aquellos con un valor de CD4 mayor de 350 cel/mm<sup>3</sup> y los que presentan CD4 inferiores o iguales a 350 cel/mm<sup>3</sup> al inicio del TAR con DRV/COBI/FTC/TAF.
- Analizar efectividad virológica e inmunológica y desarrollo de efectos adversos, dentro de ambas poblaciones, en cada uno de los grupos.
- Definir el perfil demográfico de la población a estudio, compuesta por pacientes VIH que inician tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF.

## 3 HIPÓTESIS

En pacientes con Infección por el VIH, respectivamente dentro del grupo de pacientes naive y del grupo de pacientes pretratados, el TAR con la coformulación DRV/COBI/FTC/TAF proporciona una adecuada tolerancia en cuanto al desarrollo de efectos adversos y una efectividad virológica e

inmunológica que resulta comparable entre pacientes con diagnóstico tardío versus diagnóstico precoz, a las 24 semanas de inicio del tratamiento.

#### 4 ESTADO DE LA CUESTIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda inicio rápido de ART para todas las personas recién diagnosticadas con infección por VIH-1<sup>29</sup>, según las guías americanas International Antiviral Society-USA hay que iniciar el TAR inmediatamente tras el diagnóstico, asimismo, las guías europeas de la Sociedad Clínica del SIDA y las Guías de GESIDA recomiendan el inicio de TAR lo antes posible. En los modelos de inicio rápido de atención del VIH, se inicia el TAR (a veces el mismo día del diagnóstico) antes de tener disponibles los tests de laboratorio de referencia. Estos modelos han demostrado beneficios en tiempos de atención, morbi-mortalidad y tiempos de supresión virológica<sup>30, 31</sup>.

En un modelo de atención de inicio rápido, al tener menos información clínica disponible, es importante tener en cuenta la efectividad de un régimen terapéutico, considerando la posibilidad de resistencia, perfil de seguridad y la capacidad del paciente para adherir al régimen. Un régimen de TAR óptimo idealmente debería tener una alta barrera genética, formulado en una tableta única (STR) y sin abacavir (evitaría solicitar HLA)<sup>18, 33</sup>.

En este momento, la formulación de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Symtuza®) es el único régimen que ha sido evaluado en un ensayo de fase 3 como estrategia de "test and treat".

Los principales ensayos de fase III a 48 semanas disponibles son el AMBER y EMERALD que mostraron que DRV/COBI/FTC/TAF tenía una eficacia antiviral elevada, no inferior y con seguridad renal y ósea más favorable comparado con D/C más emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) en adultos sin TAR previo en el caso del AMBER y versus un inhibidor de la proteasa potenciado (bPI) más F/TDF en adultos virológicamente suprimidos en el estudio EMERALD<sup>32</sup>.

En el estudio EMERALD (de fase III, no inferioridad, aleatorizado, abierto) se evaluó la eficacia y seguridad del cambio de un régimen una vez al día de un IP potenciado junto con FTC/TDF a un solo comprimido de DRV/COBI/FTC/TAF en adultos con carga viral suprimida. La variable principal del estudio se definió como la tasa de pacientes con repunte virológico hasta la semana 48 de tratamiento. El repunte virológico se definió como carga viral confirmada  $\geq 50$  copias/ml o abandonos (por cualquier causa) con una última muestra con carga viral  $\geq 50$  copias /ml. Según el análisis snapshot de la FDA la proporción de pacientes tratados que presentan baja carga viral fue de 94,9% para DRV/COBI/FTC/TAF frente al 93,7% del brazo control. Entre los pacientes con

repunte virológico, 12 de 19 (63%) de los pacientes con DRV/COBI/FTC/TAF y 4 de 8 (50%) del control obtuvieron nuevamente un nivel por debajo de 50 copias /ml en la semana 48 sin cambiar de régimen. En el estudio de cambio de tratamiento con carga viral suprimida (EMERALD) los efectos adversos más comunes a DRV/COBI/FTC/TAF y control fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (10,6% vs 10,3%), dolor de espalda (7,1% vs 5,6%), deficiencia vitamina D (6,6% vs 7,1%) y osteopenia (5% vs 5,5%). El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos<sup>34,35</sup>.

El estudio DIAMOND es un ensayo clínico en fase III, de un solo brazo, abierto, prospectivo y metacéntrico para evaluar DRV/COBI/FTC/TAF en el inicio inmediato del TAR en pacientes diagnosticados de infección por el VIH durante las 2 semanas previas a la visita basal y que no habían recibido TAR previamente, salvo el uso de FTC/TDF de profilaxis pre exposición. Todos los pacientes inician TAR de forma inmediata, en las primeras 24 horas tras la visita basal, sin disponer de los datos analíticos realizados en esta<sup>36,37</sup>.

El objetivo principal del estudio es la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml a las 48 semanas y como objetivos secundarios se incluyen la proporción de pacientes con CV < 200 copias/ml, los cambios en la CV y recuento de linfocitos CD4 respecto al valor basal, el desarrollo de resistencias en pacientes con FVDP y la seguridad y tolerancia a las 48 semanas.

En el análisis por intención a tratar a la semana 48 y 92, 109 (84%) pacientes habían alcanzado un CV <50 copias /mL. Ningún paciente presentó fracaso virológico y no hubo interrupciones del estudio debido a la falta de eficacia.

En la semana 12, 85 de 102 (83%) pacientes tenían CV <200 copias / ml (lo cual puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH-1 a personas no infectadas), en la semana 24, 96 de 98 (98%) habían alcanzado este umbral<sup>36,37</sup>.

En un estudio randomizado de Amanyire et al.<sup>38</sup> del 2016 se ha valorado el inicio rápido del TAR (“Test-and-Treat”) tras el diagnóstico de VIH en pacientes de África Sub-Sahariana y Haití comparándolo con el manejo estándar. En la mayoría de los países en vía de desarrollo el inicio precoz del TAR se realiza sobre todo en pacientes con diagnóstico tardío de VIH, a menudo con CD4 inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> o con manifestaciones clínicas del VIH y por otro lado es frecuente la pérdida del seguimiento de pacientes VIH asintomáticos. En ambos casos un retraso innecesario en el inicio del ART puede empeorar mucho el pronóstico de estos pacientes. En el estudio se ha evidenciado que iniciar rápidamente en el TAR se asociaba con mejores resultados en países en vía de desarrollo, donde iniciar el tratamiento antirretroviral resulta, en la mayoría de los casos, un proceso largo y engorroso que a menudo impone largas esperas y múltiples visitas clínicas para los pacientes.

El inicio precoz del TAR, incluso el mismo día del diagnóstico con un tratamiento empírico, en países en desarrollo parece ser el mejor manejo, pudiendo reducir aún más la transmisión del VIH por vía sexual.

En un estudio de cohorte de Pilcher et al.<sup>39</sup> realizado en 2017 en Estados Unidos sobre pacientes con diagnóstico reciente de VIH, se trató a un subgrupo de pacientes (n 37) con infección aguda o reciente (<6 meses) o CD4 <200 col/mm<sup>3</sup> según el protocolo “RAPID”, que incluía en la primera visita: evaluación médico-social y administración de primera dosis de TAR tras extracción de test de laboratorio, comparando tiempo de supresión de CV, toxicidad, adherencia y resistencia con un subgrupo de pacientes tratados de forma estándar.

El tiempo hasta conseguir supresión virológica (CVP<200 copias/ml) fue significativamente más rápido (mediana de 1,8 meses) entre los pacientes del subgrupo “RAPID”, en comparación con el grupo sin intervención (4,3 meses; P = 0,0001).

## 5 METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo de cohorte histórica de pacientes con VIH.

### 5.2 Ámbito y marco temporal

El estudio se realizó en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, hospital de referencia de la capital valenciana (cápita de 355.609 habitantes en 2017). La recogida de datos se realizó de abril del año 2018 a abril del 2019.

### 5.3 Población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes VIH en seguimiento por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Del total de pacientes diagnosticados de VIH, fueron incluidos en nuestro estudio los pacientes que llevaban y que han iniciado DRV/COBI/FTC/TAF como I línea o como cambio de TAR desde su comercialización hasta el 14 de enero del año 2019. No se concretaron criterios de exclusión.

### 5.4 Recogida de datos

Los datos fueron obtenidos a través de las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes a través del programa HOSIX.NET, de la plataforma de Intranet del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

## 5.5 Variables del estudio

### Variables sociodemográficas

**Edad:** variable cuantitativa discreta. Se trata de la edad exacta del paciente en el momento de iniciar el tratamiento.

**Sexo:** Variable cualitativa dicotómica que admite dos posibles respuestas: mujer u hombre.

**País de origen:** Variable cualitativa, se trata del país de nacimiento de cada uno de los pacientes.

**Riesgo de adquisición de VIH:** Variable cualitativa, compuesta por tres categorías que condicionan la adquisición del VIH como son: vía heterosexual, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

**Tratamiento con opiáceos (suboxone, metadona):** Variable cualitativa dicotómica que admite dos posibles respuestas: si o no.

**Consumo activo de etanol:** Variable cualitativa dicotómica que admite dos posibles respuestas: si o no.

**Consumo de psicofármacos:** Variable cualitativa dicotómica que admite dos posibles respuestas: si o no.

**Consumo activo drogas vía parenteral:** Variable cualitativa dicotómica que admite dos posibles respuestas: si o no.

### Variables relacionadas con el VIH

**Nadir de Linfocitos CD4 al diagnóstico de VIH y previo a DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua que nos permite conocer el valor inicial de linfocitos CD4 al diagnóstico y previo a DRV/COBI/FTC/TAF. Se expresa en cel/mm<sup>3</sup>.

**Carga viral al diagnóstico de VIH y previo a DRV/COBI/FTC/TAF :** Variable cuantitativa continua que indica el número de copias del virus por mililitro de sangre al diagnóstico y previo a DRV/COBI/FTC/TAF. Se expresa en copias/mL.

**Linfocitos CD4 a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua que indica el valor de linfocitos CD4 a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF. Se expresa en cel/mm<sup>3</sup>.

**Carga viral a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua que nos describe el número de copias a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF. Se expresa en copias/mL.

**Cociente CD4/CD8 basal:** Variable cuantitativa continua que especifica el número total de células por mililitro de sangre, como el porcentaje sobre el total de linfocitos previo al DRV/COBI/FTC/TAF. Su valor normal es  $> 0.9$ .



**Cociente CD4/CD8 a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua que especifica el número total de células por mililitro de sangre, como el porcentaje sobre el total de linfocitos a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF.

**Clasificación CDC del VIH:** Variable cualitativa ordinal, que clasifica la infección por el VIH en 3 estadios según categorías de pronóstico clínico y escala de desempeño.

**Test de resistencias:** Variable cualitativa, se trata del tipo de prueba de resistencia que permite detectar mutaciones farmacorresistentes en los genes del VIH. Se recogió únicamente en los pacientes naive.

**Motivo de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cualitativa compuesta por once categorías que condicionan el motivo del paciente: Escasa adherencia, Tratamiento rescate (resistencias o CV>200 copias/mL con buena adherencia), Viremia bajo nivel (CV 50- 200 copias/mL), Simplificación desde FTC/TAF + DRV/COBI, Cambio de TDF a TAF preventivo de efectos adversos (óseo/renal), Toxicidad renal, Toxicidad SNC, Otras intolerancias/toxicidades, Otro, Desconocido.

**Paciente naive al inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cualitativa dicotómica que condiciona el estado de pacientes en cuanto al haber recibido tratamiento antirretroviral previamente. Admite dos posibles respuestas: sí o no.

**Retirada de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cualitativa dicotómica que condiciona el cambio de medicación. Admite dos posibles respuestas: sí o no.

**Complicaciones:** Variable cualitativa, se trata de las complicaciones clínicas ocurridas y registradas durante el periodo de tiempo analizado.

#### Variables relacionadas con la comorbilidad

**Colesterol total previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variables cuantitativas continuas que indican la cantidad de colesterol total en la sangre, cuyo valor normal oscila de 100-200 mg/dl, antes, a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF.

**Colesterol HDL previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variables cuantitativas continuas relacionadas con las lipoproteínas de alta densidad, antes, a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF. El valor normal es entre 40 y 200 mg/dL.

**Colesterol LDL previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variables cuantitativas continuas, vinculada con las lipoproteínas de baja densidad, antes, a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF. Su valor normal oscila entre 0-130 mg/dL.

**Triglicéridos previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variables cuantitativas continuas, que proceden de los ácidos grasos que absorbemos a través del



intestino, es la unión de tres ácidos grasos a una molécula de glicerol. Su valor oscila en 50-150 mg/dL

**Diferencia de colesterol total, Triglicéridos, HDL, LDL:** Variables cuantitativas continuas, resultan de la resta de los valores iniciales, a 24 y a 48 semanas del inicio de DRV/COBI/FTC/TAF.

**Hemoglobina previa a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:**

Variable cuantitativa continua, su valor oscila: en el hombre, de 13.8 a 17.2 g/dL, y en las mujeres de 12.1 a 15.1 g/dL.

**Leucocitos previos a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:**

Variable cuantitativa continua, su valor oscila en  $4-12 \times 10^6$  células/ $\mu$ l.

**Plaquetas previas a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:**

Variable cuantitativa continua, su valor oscila entre 130.000 y 450.000/mL.

**Filtrado glomerular previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de**

**DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua, su valor oscila entre 120-130 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y declina con la edad, a alrededor de 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> a los 70 años de edad. Enfermedad crónica del riñón se define al tener menos de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> durante 3 o más meses.

**Creatinina previa a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:**

Variable cuantitativa continua, su valor normal es de 0.8 a 1.4 mg/dL.

**GPT previo a tratamiento, a 24 y a 48 semanas de inicio de DRV/COBI/FTC/TAF:** Variable cuantitativa continua, su valor normal es de 7 - 41 Unidades/L.

## 5.6 Análisis de datos

En el análisis de datos se empleó el software Stata Corp Versión 14.2. En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo univariado de los datos. De los datos cualitativos, se describieron la frecuencia y porcentajes. De las variables cuantitativas se detallaron la media y la desviación estándar en aquellos con distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico en los que tenían una distribución no normal, según la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Se compararon las medias de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, FGE, creatinina, GPT, CV, CD4/CD8, CD4. Se utilizó la prueba t de student al ser variables cuantitativas continuas de distribución normal.

Para la comparación de la relación entre la diferencia de CV a 24 y a 48 semanas, tiempo hasta la supresión virológica, diferencia de CD4 a 24 y a 48 semanas y variación de FGE a 24 y a 48 semanas, entre inmunodeprimidos ( $CD4$  al diagnóstico  $\leq 350$  cel/mm<sup>3</sup>) y no inmunodeprimidos

(CD4 al diagnóstico  $> 350 \text{ cel/mm}^3$ ) se realizó una regresión multivariante estableciendo como límite de significancia estadística una  $p < 0,05$ .

### 5.7 Dificultades y limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo organizado en un periodo de inclusión de los pacientes, realizado en el periodo desde abril 2018 hasta abril 2019. Una de las dificultades mayores es la accesibilidad a los datos a través de la historia clínica electrónica del paciente que está redactada por diferentes usuarios además en algunos casos se añade la limitación del acceso a la historia clínica en papel (para recogida de informaciones clínicas e inmunológicas previas al 2001). En el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia siendo Centro de referencia de un Centro Penitenciario de la Comunidad Valenciana, se atienden a pacientes provenientes de otros centros hospitalarios sin posibilidad de acceso a sus historias clínicas ni a la evaluación de su situación inmunológica para evaluación de la infección por VIH. Al no disponer de la fecha de diagnóstico en todos los pacientes, se ha elegido poner la fecha de la primera analítica disponible para consulta a través del programa HOSIX.NET, de la plataforma de Intranet del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

### 5.8 Aspectos éticos a tener en cuenta

El departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como “Estudio pos autorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”.

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA).

Para la realización del estudio se contó con la aprobación del Comité de ética en investigación clínica (CEIC) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

### 5.9 Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles

En caso de confirmar que el fármaco se asocia con mínimos efectos adversos, adecuada tolerabilidad asociados a buena efectividad virológica e inmunológica en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos podríamos utilizarlo como tratamiento de simplificación en pretratados dado que la formulación es en una única tableta, lo que comportaría aumento de la adherencia en la mayoría de pacientes. En los naive, podríamos iniciar cuanto antes el TAR, también el mismo día del diagnóstico, sin necesidad de tener disponibles los tests de

laboratorio de referencia, HLA, con menor riesgo de resistencia, con el objetivo de acortar al máximo el tiempo de supresión virológica.

### 5.10 Presupuesto

El presente estudio no ha requerido de financiación específica para su realización.

## 6. RESULTADOS

Hemos analizado dos muestras de pacientes: un grupo de pacientes VIH pretratados (n=229) y otro compuesto por pacientes VIH naive (n=24) al tratamiento antirretroviral.

### 6.1 RESULTADOS EN PRETRATADOS

En la **Tabla 1** se muestra una descripción detallada de los sujetos del estudio.

**Tabla 1. Variables Sociodemográficas**

Variable	%(n)
<b>Género</b>	
Mujeres	21,83 (50)
Hombres	78,18 (179)
<b>Nacionalidad</b>	
Española	79,56 (179)
Sudamericana	11,53 (26)
Otros	8,91 (24)
<b>Vía de adquisición</b>	
HSH	16,37 (37)
Heterosexual	16,37 (37)
Otros	9,73 (22)
Desconocido	57,52 (130)
Psicofármacos	27,51 (63)
<b>UDVP activo</b>	0,88 (2)
<b>Opiáceos</b>	12,66(29)
<b>Enolismo activo</b>	9,6 (22)

Dentro del grupo pretratado el 78,18% (179) fueron hombres. La edad mediana fue de 48,47 años (RIQ: 54,12-40,32).

En la **Tabla 2**, se muestran algunas variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 2. Variables cualitativas**

Variable	%(n)
<b>VHC</b>	
Ac anti-VHC	37,38 (80)
Carga viral VHC +	33,75 (27)
<b>VHB</b>	
HbSAg +	4,48 (10)
Ac anti-Hbs +	38,12 (85)
Ac anti-Hbc +	42,86 (96)
<b>Clasificación CDC del VIH</b>	
A	40,72 (90)
B	16,29 (36)
C/SIDA	32,58 (72)

En el grupo pretratado el estadio A obtuvo el mayor porcentaje (40,72%) y el menor porcentaje con un 32,58% el estadio C. Destaca un mayor número de casos de Neumonía por *P. jirovecii* (n=21), Tuberculosis pulmonar (n=17), Infección por virus de Varicela Zoster (n=4), Criptococosis meníngea (n=2), Sarcoma de Kaposi (n=2), Candidiasis esofágica (n=2), Toxoplasmosis cerebral (n=2), Infección por Citomegalovirus (n=1).

La **Tabla 3**, representa los motivos de tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF en pretratados, siendo la simplificación del TAR desde FTC/TAF + DRV/COBI en un 58,15% de casos (n=132).

**Tabla 3. Motivo cambio a DRV/COBI/FTC/TAF**

Motivo cambio a DRV/COBI/FTC/TAF	%(n)
Escasa adherencia	11,45 (26)
Tratamiento de rescate	1,32 (3)
CV bajo nivel (50-200 copias/ml)	2,2 (5)
Simplificación de FTC/TAF + DRV/COBI	58,15 (132)
Cambio de TDF a TAF	1,32 (3)
Toxicidad renal	2,64 (6)
Toxicidad SNC	1,76 (4)
Escasa adherencia y CV 50-200 copias/ml	0,44 (1)
Otras intolerancias	3,08 (7)
Otros	3,96 (9)
Desconocido	12,33 (28)

La **Tabla 4** representa las variables analíticas con control a 24 y 48 semanas de cambio de TAR

**Tabla 4. Variables analíticas en pretratados**

Variable	Pre DRV/COBI/FTC/TAF Media (DE)	Post 24 semanas DRV/COBI/FTC/TAF Media (DE)	p	Post 48 semanas DRV/COBI/FTC/TAF Media (DE)	p
Colesterol total	187,53 (45,3)	199,26 (45,54)	0,009*	200,53 (47,6)	0,035*
LDL	113,56 (33,08)	122,3 (39,32)	0,020*	128,85 (39,43)	0,001*
HDL	44,01 (14)	49,43(18,5)	0,001*	45 (11,19)	0,581
Triglicéridos	156,48 (103,06)	157,46 (107,25)	0,926	188,25 (125,21)	0,030*
FGE	83,93 (10,56)	83,71 (11,84)	0,842	81,48 (15,91)	0,122
Creatinina	0,91 (0,19)	0,98 (0,66)	0,087	0,91 (0,32)	0,847
Hemoglobina	14,40 (1,84)	14,74 (1,41)	0,036*	14,41 (1,82)	0,958
Leucocitos	6,88 (2,4)	6,2 (7,8-5,1)	0,302	7,24 (2,80)	0,305
Plaquetas	214,51 (80,62)	218,80 (93,11)	0,616	227,95 (75,36)	0,192
GPT	28,5 (28,63)	23,72 (20,07)	0,060	21,26 (12,66)	0,030*
CD4	638,78 (411,58)	648,70 (443,35)	0,813	328,31 (341,92)	0,842
CV	12425,61(93683,12)	1316,19 (13645,93)	0,108	6106,7 (38028,37)	0,568
CD4/CD8	0,67 (0,45)	0,74 (0,43)	0,090	0,73 (0,47)	0,325

\*- resultado estadísticamente significativo (p<0,05)

El colesterol total muestra un aumento estadísticamente significativo a las 24 y 48 semanas de inicio del fármaco, al igual que el LDL. A las 24 semanas el HDL muestra un incremento significativo que no se observa a las 48 semanas, al contrario que los triglicéridos que solo muestran un aumento significativo a las 48 semanas de tratamiento. Ni el FGE ni la creatinina mostraron una variación significativa. Por lo que respecta la CV, CD4 y cociente CD4/CD8 la reducción no es significativa a 24 y a 48 semanas respecto a basal. La función hepática representada mediante GPT únicamente mostró una reducción significativa a la semana 48.

En la **Tabla 5** se describe la situación inmunológica y virológica al diagnóstico en pretratados.

**Tabla 5. Situación inmunológica y virológica al diagnóstico en pretratados**

Variable	N	Media	DE
CD4 al diagnóstico	229	426,47	353,13
CV al diagnóstico	229	142685,4	388075,5
CD4/CD8 al diagnóstico	229	0,72	0,46

Variable	% (n)
CD4 al diagnóstico > 350	51,97 (119)
CD4 al diagnóstico ≤ 350	48,03 (110)

Al valorar el efecto de la inmunosupresión sobre la variación de CD4 y de CV a 24 semanas de cambio de TAR , no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con

CD4 al diagnóstico > 350 y CD4 al diagnóstico ≤ 350, respectivamente con un valor p=0,846 y p=0,169.

El mismo análisis se ha realizado después 48 semanas de tratamiento, y tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con CD4 al diagnóstico > 350 y CD4 al diagnóstico ≤ 350, respectivamente con un valor p=0,204 y p=0,221.

En el grupo de pretratados, 11 pacientes (4,95%) han necesitado cambiar el TAR. Como efectos adversos se han registrado alteraciones del tracto gastrointestinal (diarrea, dispepsia, náuseas, dolor abdominal y reflujo gastroesofágico) en 7 pacientes, 2 casos de insomnio y ansiedad, alteraciones cutáneas (lesiones cutáneas hiperpigmentadas MMII, rash morbiliforme, lesiones exantemáticas pruriginosas a nivel cervical, prurito generalizado, toxicodermia) en 6 pacientes, disnea y palpitaciones en 1 caso y 1 paciente ha presentado un IAMCEST revascularizado durante el tratamiento.

## 6.2 RESULTADOS EN NAIVE

En la **Tabla 6** se muestra una descripción detallada de los sujetos del estudio.

**Tabla 6. Variables Sociodemográficas**

Variable	%(n)
<b>Género</b>	
Mujeres	4,17 (1)
Hombres	95,83 (23)
<b>Nacionalidad</b>	
Española	62,5 (15)
Sudamericana	25,01 (6)
Otros	12,49 (3)
<b>Vía de adquisición</b>	
HSH	66,67 (16)
Heterosexual	8,33 (2)
Otros	0
Desconocido	25 (6)
Psicofármacos	20,8 (5)
<b>UDVP activo</b>	4,35 (1)
<b>Opiáceos</b>	4,17 (1)
<b>Enolismo activo</b>	25,01(6)

Del grupo naive el 95,83% (23) fueron hombres. La edad mediana fue de 37,68 años (RIQ: 43,63-28,58).

En la **tabla 7**, se muestran algunas variables cualitativas estudiadas

**Tabla 7. Variables cualitativas**

Variable	%(n)
<b>VHC</b>	
Ac anti-VHC	8,33 (2)
Carga viral VHC +	4,17 (1)
<b>VHB</b>	
HbSAg +	0
Ac anti-Hbs +	25 (6)
Ac anti-Hbc +	25 (6)
<b>Clasificación CDC del VIH</b>	
A	60,87 (14)
B	21,74 (5)
C/SIDA	17,39 (4)

Según la clasificación CDC del VIH, entre los 24 pacientes el estadio A obtuvo el mayor porcentaje (60,87%) y el menor porcentaje de 17,39% el estadio C. Las enfermedades definitivas de SIDA observadas han sido: Linfoma de Burkitt (n=1), Neumonía por *P. jirovecii* (n=2), Candidiasis esofágica (n=1) y Sarcoma de Kaposi (n=1). En los pacientes naive el motivo del tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF ha sido el no disponer del test de resistencia al iniciar el tratamiento de primera línea.

El resultado de los test de resistencia positivos en naive está descrito en la **Tabla 8**.

En los pacientes naive el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y el inicio del TAR ha sido de una mediana de 24,5 días (RIQ: 273-9).

**Tabla 8. Test de resistencia positivos en pacientes naive**

Naive	n
<b>Test de resistencia</b>	<b>5</b>
<b>gen integrasa</b>	<b>5</b>
- E138A	3
- E157Q	1
- S147G	1
<b>gen proteasa</b>	<b>3</b>
- L74M/I	1
- L74I	1
- M46L	1
<b>gen transcriptasa inversa</b>	<b>2</b>
- M184V	1
- V179E	1

La **Tabla 9** representa las variables analíticas en pacientes naive comparando el momento de inicio del tratamiento con la semana 24. Se ha observado una diferencia de medias estadísticamente significativa en el colesterol total, HDL, LDL, CD4, CV y CD4/CD8.

**Tabla 9. Variables analíticas en naive**

Variable	Pre DRV/COBI/FTC/TAF Media (DE)	Post 24 semanas DRV/COBI/FTC/TAF Media (DE)	p
Colesterol total	156,35 (35,40)	198,33(39,81)	0,001*
LDL	102 (30,19)	127,67 (36,82)	0,022*
HDL	36,22 (9,6)	44,72 (10,52)	0,010*
Triglicéridos	147,83 (100,06)	137,11 (63,24)	0,692
FGE	86,82 (7,18)	84,34 (9,19)	0,332
Creatinina	0,87 (0,32)	0,99 (0,32)	0,213
Hemoglobina	13,77 (2,23)	14,34 (1,34)	0,34
Leucocitos	5,96 (2,15)	6,14 (1,84)	0,77
Plaquetas	217,26 (81,82)	238,44 (64,72)	0,37
GPT	29,39 (17,02)	21,28(14,27)	0,113
CD4	375,8 (302,09)	694,7 (333,97)	0,002*
CV	960496(1895211)	689,56 (2748,33)	0,038*
CD4/CD8	0,44 (0,38)	0,73 (0,4)	0,022*

\*- resultado estadísticamente significativo (p<0,05)

En las **tabla 10** se describe la situación inmunológica y virológica al diagnóstico en naive.

**Tabla 10. Situación inmunológica y virológica al diagnóstico en naive**

Variable	N	Media	DE
CD4 al diagnóstico	24	343,86	258,52
CV al diagnóstico	24	1025191	2480436
CD4/CD8 al diagnóstico	24	0,425	0,32

Variable	% (n)
Inmunocompetentes (CD4 al diagnóstico > 350)	45,83 (11)
Inmunodeprimidos (CD4 al diagnóstico ≤ 350)	54,17 (13)

Como se reporta en la tabla más del 50% de los pacientes naive han sido diagnosticados tardíamente, con una cifra total de CD4 ≤350.

Al valorar el efecto de la inmunosupresión sobre la variación de CD4 y de CV a 24 semanas de inicio de TAR, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con CD4 al diagnóstico > 350 y CD4 al diagnóstico ≤ 350, respectivamente con un valor p=0,238 y p=0,355.



El intervalo de tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y el inicio del TAR ha sido de una mediana de 25 días (RIQ: 67-9) en pacientes con diagnóstico precoz y de 24 días (RIQ: 450-12) en los con diagnóstico tardío.

En el grupo naive, a las 24 semanas de inicio del TAR, 10 de 18 pacientes (55,56%) presentaban un nivel de CV inferior a 50 copias /ml.

En pacientes con  $CD4 > 350 \text{ cel/mm}^3$  previos el tiempo hasta conseguir supresión virológica ha sido de un valor medio de 150, 5 días (DE 82,28) y el en el grupo con  $CD4 \leq 350 \text{ cel/mm}^3$  de 230,57 días (DE 141,60).

Al valorar el efecto de la inmunosupresión sobre el tiempo de supresión virológica (CV<50 copias/mL), no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con  $CD4$  al diagnóstico  $> 350$  y  $CD4$  al diagnóstico  $\leq 350$  ( $p=0,253$ ).

En el 25% de pacientes naive ( $n=6$ ) se ha realizado cambio de TAR con suspensión de DRV/COBI/FTC/TAF, los efectos secundarios observados con mayor frecuencia han sido: alteraciones del tracto gastrointestinal (diarrea, vómito, náuseas, pirosis) en 2 pacientes, alteraciones/infecciones cutáneas (abscesos cutáneos, dermatofibromas, toxicodermia) en 3 pacientes, incremento CPK en 1 paciente.

## 7. DISCUSIÓN

La fuente de la mayoría de las nuevas infecciones por VIH está compuesta por pacientes VIH recientemente infectados y que desconocían su estado de VIH, personas con infección crónica por VIH que todavía están sin diagnosticar, las personas que habían sido diagnosticadas y tratadas durante un periodo de tiempo pero que actualmente, por alguna razón, no están tomando los antirretrovirales y pacientes en seguimiento médico en los que el tratamiento TAR ha fallado, en algunos casos por mala adherencia a los medicamentos.

Para detener la propagación del VIH a nivel mundial las intervenciones más eficaces consisten en descubrir a los pacientes VIH positivos, iniciar rápidamente el TAR y mejorar la adherencia terapéutica.

En los modelos de inicio rápido de atención del VIH, se inicia el TAR antes de tener disponibles los tests de laboratorio de referencia, a veces el mismo día del diagnóstico, demostrando beneficios en tiempos de atención, morbi-mortalidad y tiempos de supresión virológica<sup>30, 31</sup>.

En estos modelos de atención, al tener menos información clínica disponible, es importante tener en cuenta la efectividad de un régimen terapéutico, la posibilidad de resistencia, perfil de seguridad y la capacidad del paciente para adherir al régimen. Un régimen de TAR óptimo idealmente debería

tener una alta barrera genética, formulado en una tableta única (STR) y sin abacavir (evitaría esperar al resultado del HLA)<sup>18,33</sup> como la coformulación de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (DRV/COBI/FTC/TAF) que es el primer STR basado en un inhibidor de la proteasa.

En este proyecto nos hemos enfocado con el fin de valorar efectividad, barrera genética a la resistencia y los beneficios de seguridad de DRV/COBI/FTC/TAF en pacientes naive (n=24) en los que todavía no se dispone de test de resistencias o que presentan un perfil social de probable baja adherencia, pero además como alternativa en pretratados (n=229), para realizar una simplificación en paciente suprimido o con viremia de bajo nivel, en pacientes con mala adherencia terapéutica y finalmente para evitar riesgo de toxicidad renal con TDF.

Dentro del grupo pretratado el 78,18% fueron hombres, en naive el 95,83%, de los cuales respectivamente el 16,37% y el 66,67% corresponden a HSH.

El mayor porcentaje de pacientes, de ambos grupos, al diagnóstico tenían un nadir de CD4  $\geq$  500 cel/mm<sup>3</sup> (60,87% y 40,72% respectivamente) correspondiente a la categoría 1 en la clasificación CDC del VIH. Este dato está artefactado en los pretratados al haber cogido la primera analítica informatizada disponible como referencia de analítica al diagnóstico. El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos siendo las alteraciones del tracto gastrointestinal y cutáneas las más frecuentes. En el 25% de pacientes naive se ha realizado cambio de TAR, un porcentaje bastante elevado, que podríamos atribuir al hecho de que los pacientes, en las cohortes de vida real, de reciente diagnóstico están menos fidelizados con respecto a los pacientes pretratados pudiendo solicitar cambios precoces de TAR frente a manifestaciones clínicas de intolerancia o efectos que atribuyen al fármaco mismo. La tendencia actual debe ser iniciar lo antes posible el TAR tras el diagnóstico para evitar transmisibilidad sobre todo en los HSH.

El primer objetivo era describir la respuesta virológica, inmunológica y la seguridad del tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF como primera línea de tratamiento antirretroviral en pacientes naive (a las 24 semanas) y como terapia de cambio en pretratados (a 24 y 48 semanas).

En el grupo naive, a la semana 24 de inicio del TAR, 10 pacientes (55,56% de 18 pacientes) lograron el primer objetivo de supresión virológica.

Un resultado muy prometedor y que concuerda con los datos de la literatura; en el estudio DIAMOND<sup>36</sup> a la semana 24 el 81% de pacientes naive en tratamiento con DRV/COBI/FTC/TAF tenían CV  $\leq$  50 copias/mL con escasos efectos adversos referidos, lo que apoya el perfil de seguridad del fármaco y estimula la adherencia.

En el grupo naive el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y el inicio del TAR ha sido de una mediana de 24,5 días, mientras que en el estudio DIAMOND<sup>36</sup> los pacientes se han incluido a los 5 días del diagnóstico y de estos el 29% después de sólo 48 horas. En la práctica

clínica los médicos intentamos iniciar lo antes posible el TAR, siempre adaptándolo a las circunstancias del paciente, como máximo en 1-2 semanas desde la primera visita en el hospital, aunque a veces el diagnóstico ha sido previo a la visita. La intención es empezar cuanto antes, pudiendo esperar a algunos días para que el paciente esté preparado, confíe un poco más en el personal médico y pueda recibir mayores informaciones sobre la infección VIH y apoyo psicológico por parte del personal especializado.

En nuestra muestra de pacientes naive, 13 sobre un total de 24 (54,17%) presentaban un recuento de  $CD4 \leq 350 \text{ cel/mm}^3$  al diagnóstico. En un paciente tuvimos que retirar el tratamiento precozmente por diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* y en algunos casos se tuvo que retrasar el inicio por infección tuberculosa. La demora en el tiempo de inicio del TAR en nuestra población ha sido registrada sobre todo en las historias clínicas de los primeros pacientes incluido, en cuanto la tendencia a un inicio rápido del TAR se ha difuso durante los últimos tiempos, y es la tendencia que estamos actualmente intentando aplicar en la práctica clínica.

En pacientes con  $CD4 > 350 \text{ cel/mm}^3$  previos el tiempo hasta conseguir supresión virológica ha sido de un valor medio de 150,5 días (DE 82,28) y el en el grupo con  $CD4 \leq 350 \text{ cel/mm}^3$  de 230,57 días (DE 141,60), no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos.

En un estudio de cohorte de Pilcher et al.<sup>39</sup> del 2017 en pacientes con diagnóstico reciente de VIH, el tiempo hasta conseguir supresión virológica ( $CV < 200 \text{ copias/ml}$ ) fue más rápido (mediana de 1,8 meses) entre los pacientes naive tratados de forma rápida (“test and treat”), aunque en ese caso se consideró un umbral de CV mayor del nuestro como definitorio de supresión virológica.

Al valorar el efecto de la inmunosupresión sobre la variación de CD4 y de CV a 24 semanas de inicio de TAR, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con  $CD4$  al diagnóstico  $> 350$  y  $CD4$  al diagnóstico  $\leq 350$ , respectivamente con un valor  $p=0,238$  y  $p=0,355$ . Ese resultado está en consonancia con la literatura previa, según la cual el TAR con DRV/COBI/FTC/TAF proporciona una adecuada eficacia virológica e inmunológica en pacientes independientemente del grado de inmunodepresión. En el grupo de pretratados los motivos del cambio de TAR a DRV/COBI/FTC/TAF ha sido en mayor porcentaje la simplificación del TAR desde FTC/TAF + DRV/COBI evidenciándose en el 58,15% de casos ( $n=132$ ). En el estudio EMERALD (de fase III, no inferioridad, aleatorizado, abierto) se evaluó la eficacia y seguridad del cambio de un régimen una vez al día de un IP potenciado junto con FTC/TDF a un solo comprimido de DRV/COBI/FTC/TAF en adultos con carga viral suprimida y la variable principal del estudio se definió como la tasa de pacientes con repunte virológico ( $CV \geq 50 \text{ copias/ml}$ ) hasta la semana 96 de tratamiento. El estudio reveló que el 96% de las personas que cambiaron de tratamiento seguían manteniendo una carga viral indetectable 24 semanas después del cambio y

94,9% después de 48 semanas. En nuestro estudio no se hizo seguimiento estrecho de la CV de los pacientes, registrándose CV basal, a 24 y 48 semanas. El 63,11% de la muestra estaba indetectable al inicio del tratamiento, a 24 semanas esta proporción aumenta a un 76,06% y a 48 semanas se observa un 73,68% de pacientes indetectables, siendo destacable la notable pérdida de seguimiento que puede afectar a estas proporciones.

En el estudio de EMERALD los efectos adversos más comunes a DRV/COBI/FTC/TAF fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (10,6% vs 10,3%), dolor de espalda (7,1% vs 5,6%), deficiencia vitamina D (6,6% vs 7,1%) y osteopenia (5% vs 5,5%). El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos<sup>34, 35</sup>. En nuestro estudio 11 pacientes (4,95%) han necesitado cambiar el TAR. Como efectos adversos se han registrado alteraciones del tracto gastrointestinal (diarrea, dispepsia, náuseas, dolor abdominal y reflujo gastroesofágico) en 7 pacientes, 2 casos de insomnio y ansiedad, alteraciones/infecciones cutáneas (lesiones cutáneas hiperpigmentadas MMII, rash morbiliforme, lesiones exantemáticas pruriginosas a nivel cervical, prurito generalizado, toxicodermia) en 6 pacientes, disnea y palpitaciones en 1 caso y 1 paciente ha presentado un IAMCEST revascularizado durante el tratamiento.

## 8. CONCLUSIONES

1. En pacientes con Infección por el VIH, respectivamente dentro del grupo de pacientes naive y del grupo de pacientes pretratados, el TAR con la coformulación DRV/COBI/FTC/TAF proporciona una adecuada tolerancia en cuanto al desarrollo de efectos adversos y una buena efectividad virológica e inmunológica a las 24 semanas de inicio del tratamiento.
2. En el grupo de pretratados el motivo del cambio de TAR a DRV/COBI/FTC/TAF ha sido la simplificación del TAR desde FTC/TAF + DRV/COBI en más del 50% de los casos. Más del 60% de la muestra presentaba CV indetectable al momento del cambio, esta proporción aumenta a 24 y baja levemente a 48 semanas, destacando una alta pérdida de seguimiento que puede afectar a estas proporciones. Al valorar el efecto de la inmunosupresión sobre la variación de CD4 y de CV a 24 y 48 semanas de cambio de TAR, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con diagnóstico precoz versus los con diagnóstico tardío.
3. Dentro del grupo naive, destaca que más del 50% de los pacientes ha sido diagnosticado tardíamente. El nivel de inmunosupresión no parece influir sobre la variación de CD4 y de CV a 24 semanas de inicio de TAR. Hemos comparado el tiempo de supresión virológica en pacientes con diagnóstico precoz versus los con diagnóstico tardío resultando su valor ser independiente del nivel de inmunosupresión.
4. Aunque no dispongamos de datos comparativos con cohortes anteriores de pacientes naive se

observa que la tendencia actual se focaliza en iniciar lo antes posible el TAR , a veces el mismo día del diagnóstico, en cuanto esto ha demostrado beneficios en reducir riesgo de transmisión, sobre todo en HSH, morbi-mortalidad y tiempos de supresión virológica.



## 9. BIBLIOGRAFIA

- 1 Rafael Delgado. Virological characteristics of HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):58–65
- 2 AVERT. History of HIV and AIDS overview. Disponible en <http://www.avert.org/professionals/history-hivaids/overview> [Last accessed on 2019 August 23].
- 3 U.S. Department of Health & Human Services. A Timeline of HIV/AIDS Disponible en [www.aids.gov/hivaids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/](http://www.aids.gov/hivaids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/) [Last accessed on 2019 August 23].
- 4 Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH registro nacional de casos de SIDA. Actualización 30 de junio de 2018.
- 5 ONUSIDA. La epidemia de SIDA: ACTUALIZACIÓN GLOBAL SOBRE EL SIDA 2019. (<http://www.unaids.org>)
- 6 UNAIDS 90-90-90-An Ambitious Treatment Target to Help end the AIDS Epidemic. Geneva: UNAIDS; 2017. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>. [Last accessed on 2019 Apr 23].
- 7 Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002;360:119–29.2.
- 8 The HIV-CAUSAL collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010;24:123–37.
- 9 Fernando Lozano,\* y Pere Domingo. Tratamiento antiretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(6):455–465.
- 10 Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and metaanalysis. *AIDS.* 2009;23:1397–404.
- 11 Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord1, Lewden C, Bouteloup V et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):433-45.
- 12 Babiker A., Emery S., Fätkenheuer G. et al and INSIGHT START Study Group. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clin Trials* 2013; 10 (1 0): S5-S36
- 13 Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2019.
- 14 Erkki Lathouwers, Eric Y. Wong, Donghan Luo, Sareh Seyedkazemi, Sandra De Meyer & Kimberley Brown HIV-1 resistance rarely observed in subjects using darunavir once-daily regimens across clinical studies,(2017) *HIV Clinical Trials*, 18:5-6, 196-204, DOI: 10.1080/15284336.2017.1387690
- 15 Cristina Gómez Ayerbe, Jesús Santos González, Rosario Palacios Muñoz, Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH. Syntuza® (DRV/c/FTC/TAF)\* en el tratamiento de inicio. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Diciembre 2018;36(Supl 2):17-21.
- 16 Cahn P et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2011 Apr 24;25(7):929-39.
- 17 Flynn P et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected adolescents: results from a phase 2 open-label trial (DIONE). *Pediatr Infect*



- Dis J. 2014 Sep;33(9):940-5
- 18 Eron JJ1, Orkin C2 et al (AMBER study group). A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS*. 2018 Jul 17;32(11):1431-1442.
  - 19 Molina JM1, Squires K2, Sax PE3 et al (DRIVE-FORWARD Study Group). 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 May;5(5):e211-e220.
  - 20 Sterrantino K et al. Effectiveness and durability of darunavir/ritonavir (DRV/r) in DRV/r-experienced HIV-1-infected patients in routine clinical practice. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19786.
  - 21 Mills, G. Crofoot et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 69 (2015), pp. 439-445A.
  - 22 Fernando Lozano, y Pere Domingo. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455-465.
  - 23 Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*. 1998;12:9-14.
  - 24 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.eimc.2010.12.004.
  - 25 Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003;37:113-28.
  - 26 Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016;316:171-81.
  - 27 INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
  - 28 Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J, et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e539-48.
  - 29 DHHS. Guidelines for the use of Antiretrovirals in Adults and Adolescents with HIV. Rockville, MD: DHHS; 2018. Available from: <https://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. [Last accessed on 2019 Apr 23].
  - 30 Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society USA panel. *JAMA*. 2018;320:379-96.
  - 31 European AIDS Clinical Society (EACS) Treatment Guidelines Version EACS Brussels, Belgium: EACS; 2018.
  - 32 G.D. Huhn, G. Crofoot, M. Ramgopal, J. Gathe Jr, R. Bolan, C. Bicer, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in a Test-and-Treat model of care for HIV-1 infection: Interim analysis of the Diamond Study. The 22nd International AIDS Conference, 23-28 July; Amsterdam, The Netherlands, [abstract WEPEC200]
  - 33 Orkin C, Molina JM, Negro E, et al.; EMERALD study group. Efficacy and safety of

- switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, noninferiority trial. *Lancet HIV*. 2018; 5: e23-e
- 34 José Luis Casado, María Fontecha, Marta Monsalvo y Pilar Vizcarra. Symtuza® (DRV/c/FTC/TAF)\* en la práctica clínica Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
  - 35 Informe de Posicionamiento Terapéutico de darunavir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza ) en infección por VIH ® IPT, 44/2018. V1 Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018†
  - 36 Huhn G, Crofoot G, Ramgopal M, Gathe J Jr., Bolan R, Luo D, et al. Darunavir-Cobicistat-Emtricitabine-Tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) Rapid INITIATION for HIV-1 Infection: primary Analysis of the DIAMOND study. Miami, Florida: 13th Annual American Conference for the Treatment of HIV; 2019.
  - 37 Domingo P, Mateo MG, Gutierrez MDM, Vidal F. Tolerability of current antiretroviral single-tablet regimens *AIDS Rev*. 2018;20:141-9.
  - 38 Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J, et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in africa: a stepped-wedge clusterrandomised trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e539-48.
  - 39 Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, 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.





