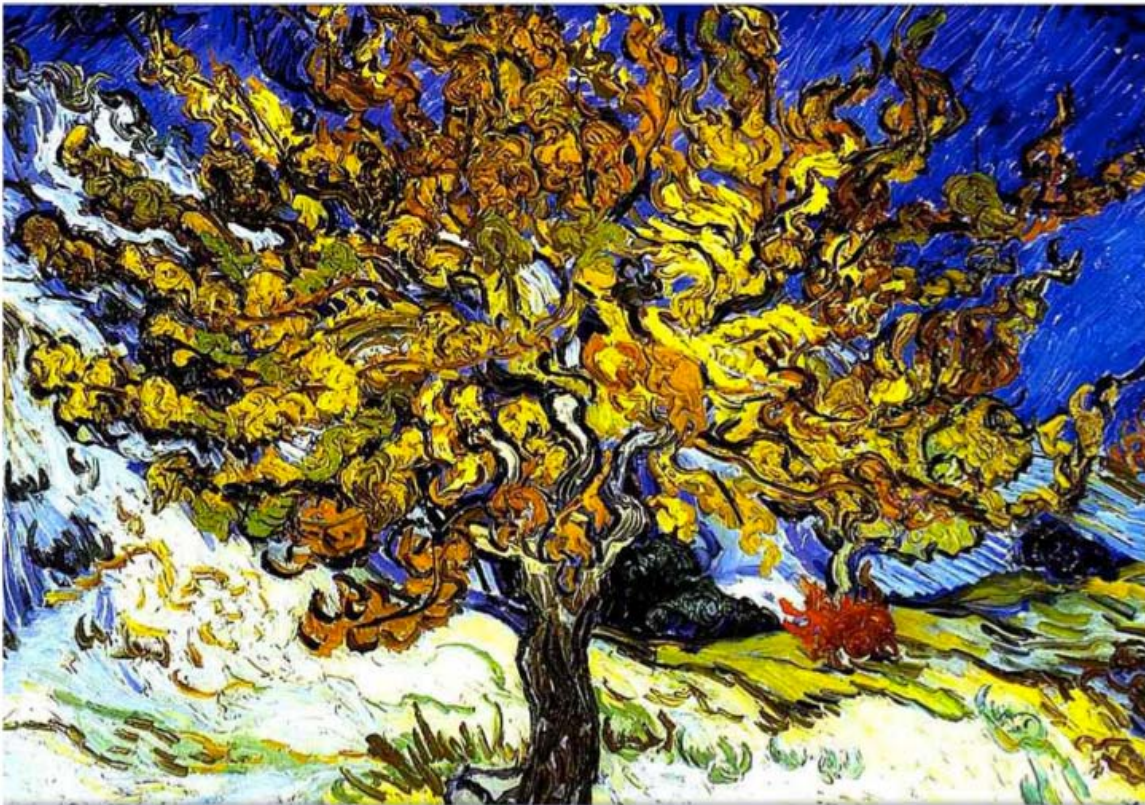


José Ramón Santos Fernández

**NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
PARA LA SIMPLIFICACIÓN Y MANEJO DE TOXICIDADES EN
PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH – 1 CON SUPRESIÓN
VIROLÓGICA SOSTENIDA**



Tesis Doctoral

Universitat Autònoma de Barcelona

2014

**NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
PARA LA SIMPLIFICACIÓN Y MANEJO DE TOXICIDADES EN
PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH - 1 CON SUPRESIÓN
VIROLÓGICA SOSTENIDA**

José Ramón Santos Fernández

Memoria presentada para obtener el grado de Doctor en Medicina por la Universitat
Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

Febrero 2014

Director: Bonaventura Clotet Sala, M.D., Ph.D.

Tutor: Jordi Tor Aguilera, M.D., Ph.D.



Caballo de Calígula (Salvador Dalí, 1971)

“El cuerpo humano es el carruaje; el yo, el hombre que lo conduce; el pensamiento son las riendas; y los sentimientos, los caballos”.

Platón (428 a.C – 347 a.C)

A mis padres por su ejemplo y por hacer de mí quien soy.

A María Eugenia por acompañarme en la aventura y por su apoyo incondicional.

A José Ignacio por impulsar la esperanza de un futuro mejor para todos.



El Dr. Bonaventura Clotet Sala (Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y el Dr. Jordi Tor Aguilera (Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).

Certifican:

Que el trabajo experimental y la redacción de la memoria de la tesis doctoral titulada "**NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PARA LA SIMPLIFICACIÓN Y MANEJO DE TOXICIDADES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH - 1 CON SUPRESIÓN VIROLÓGICA SOSTENIDA**" han sido realizados por José Ramón Santos Fernández y consideran que es apta para su lectura y defensa pública ante un tribunal, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Por tal motivo queda constancia en el presente documento en Barcelona, 17 de Marzo de 2014.

José Ramón Santos Fernández

Dr. Bonaventura Clotet Sala

Dr. Jordi Tor Aguilera

SIGLAS Y ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Zidovudina
CCR5	Receptor 5 de la Quimiocina C-C (Chemokine (C-C motif) Receptor 5)
COBI	Cobicistat
CxCR4	Receptor 4 de la Quimiocina CXC (Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4)
DRV/r	Darunavir/ritonavir
d4T	Estavudina
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtide
ETR	Etravirina
FDC	Combinaciones Fijas de Tratamiento (Fixed-Doses Co-formulations)
FTC	Emtricitabina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad (High Density Lipoprotein)
IP	Inhibidor(es) de Proteasa
IP/r	Inhibidor de Proteasa potenciado con Ritonavir
ITIAN	Inhibidor(es) de la Transcriptasa Inversa Análogo(s) de Nucleós(t)ido(s)
ITINAN	Inhibidor(es) de la Transcriptasa Inversa No Análogo(s) de Nucleósido(s)
INI	Inhibidor(es) de la Integrasa
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad (Low Density Lipoprotein)
LDR	Lower Drug Regimen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
mL	Mililitro
MRA	Múltiple Resistencia a los Antirretrovirales
NVP	Nevirapine
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido Ribonucleico (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirina
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
STR	Single Tablet Regimen
TARV	Tratamiento Antirretroviral

TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TPV/r	Tipranavir/ritonavir
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE

PREFACIO	1
INTRODUCCIÓN	7
I. ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN	10
DEFINICIÓN.....	10
II. ESTRATEGIAS SIMPLIFICADAS EN PACIENTES NAÏVE.....	12
II.I. CO-FORMULACIONES	12
<i>Co-formulaciones basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos.....</i>	<i>13</i>
<i>Co-formulaciones basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.</i>	<i>14</i>
<i>Co-formulaciones basadas en inhibidores de proteasa.....</i>	<i>16</i>
<i>Co-formulaciones basadas en inhibidores de integrasa.....</i>	<i>18</i>
II.II. ESTRATEGIAS AHORRADORAS DE FÁRMACOS EN PACIENTES NAÏVE.....	20
<i>Biterapias basadas en inhibidores de proteasa e inhibidores de la integrasa. ...</i>	<i>21</i>
<i>Biterapias basadas en inhibidores de proteasa e inhibidores de la unión.</i>	<i>24</i>
<i>Biterapias basadas en inhibidores de proteasa y lamivudina.</i>	<i>26</i>
III. ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN EN PACIENTES CON EXPERIENCIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA SOSTENIDA	27
III.I. Simplificación de regímenes basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.	28
III.II. Simplificación de regímenes basados en inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.	29
<i>Estrategias con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y análogos de nucleós(t)idos.....</i>	<i>29</i>
<i>Estrategias con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.</i>	<i>31</i>
<i>Estrategias con inhibidores de la integrasa.....</i>	<i>32</i>
<i>Estrategias ahorradoras de ritonavir.</i>	<i>34</i>
<i>Monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.</i>	<i>35</i>

<i>Biterapias</i>	36
IV. ESTRATEGIAS SIMPLIFICADAS EN PACIENTES CON EXPERIENCIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA EN SITUACIÓN DE FRACASO VIROLÓGICO	39
<i>Fracaso virológico temprano</i>	39
<i>Fracaso virológico avanzado y pacientes multirresistentes</i>	41
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
PUBLICACIONES	51
DISCUSIÓN	77
CONCLUSIONES	87
REFERENCIAS	91
ANEXOS	121
AGRADECIMIENTOS	131

PREFACIO

PREFACIO

En el 2013, según UNAIDS,¹ se estimaba que ocurrían cerca de 2.3 millones de nuevos diagnósticos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) al año y que había un total de 35.3 millones de personas alrededor del mundo, de las cuales únicamente la mitad, aproximadamente, estaba en conocimiento del diagnóstico.

Del total de pacientes infectados, 28.3 millones son actualmente candidatos a recibir tratamiento antirretroviral (TARV), aunque apenas 9.7 (34%) millones de personas están siendo tratadas. La mayor parte de los pacientes infectados proceden de los países en vías de desarrollo, con importantes diferencias entre países, e incluso, entre regiones.

A pesar de esto, se ha registrado una tendencia global de mejoría en la situación de la pandemia, especialmente en el África subsahariana² y, de forma más modesta, en América Latina, Oceanía, Europa occidental y central y América del norte,³ en donde se ha observado una disminución en las cifras de nuevas infecciones y de mortalidad. Esto ha sido posible gracias a las políticas implantadas por cada país y al aumento de los recursos destinados a mejorar el acceso al TARV, a la asistencia sanitaria y a las medidas preventivas.^{2,3} Lamentablemente, en algunas regiones, como en Oriente Medio, África septentrional, Asia central y Europa oriental,³ la situación del VIH ha empeorado, observándose un aumento en el número de nuevas infecciones y de la mortalidad.

En los países industrializados, a pesar de que la prueba del VIH es gratuita y confidencial y de que existe acceso universal a la sanidad y al TARV, el porcentaje de personas diagnosticadas en fases tardías sigue siendo elevado.⁴⁻⁸ Sin embargo, la tasa de nuevos diagnósticos se mantiene estable,³ y la tasa de mortalidad ha disminuido significativamente, hasta el punto de ser muy similar a la de la población general.^{9,10} Esto ha sido observado especialmente en aquellas personas que consiguen una supresión viral mantenida, inician precozmente el TARV y mantienen un recuento de CD4+ >500 células/mm³.^{11,12} En el caso de España, por ejemplo, la tasa de nuevos diagnósticos se mantiene a niveles similares a los de otros países de Europa occidental, con 84,1 nuevos casos por millón de habitantes en 2011.⁴ Aunque se observa una mejoría indudable respecto a décadas pasadas, la tasa sigue siendo superior a la media de la Unión Europea.⁴

Paralelamente, la reducción global de la mortalidad por la disminución de las patologías asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el aumento en la expectativa de vida de los pacientes, han llevado al incremento de la mortalidad relacionada con las patologías no asociadas al SIDA.¹³ Esto es consecuencia de que,

incluso en los pacientes que consiguen un buen control de la enfermedad mediante el TARV, existe una inflamación crónica y un envejecimiento prematuro,¹⁴ lo que a su vez conlleva a un aumento de trastornos metabólicos y enfermedades cardiovasculares,^{15–20} alteraciones del metabolismo óseo,²¹ y al desarrollo de neoplasias.²²

Otra consideración importante a tener en cuenta, es que los agentes antirretrovirales no están exentos de efectos secundarios. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, por ejemplo, se asocian a toxicidad mitocondrial con lipodistrofia, neuropatía periférica y acidosis láctica,^{23–25} además de toxicidad renal,^{26,27} toxicidad ósea,^{28,29} y eventos cardiovasculares.³⁰ Los inhibidores de proteasa como clase farmacológica, incluyendo al ritonavir que es utilizado para potenciar la mayoría de los otros inhibidores de proteasa, se han asociado a efectos secundarios gastrointestinales, trastornos lipídicos y cardiovasculares, hepatotoxicidad, lipodistrofia y resistencia a la insulina.³¹ Adicionalmente, el uso de antirretrovirales también se asocia con el potencial desarrollo de mutaciones de resistencia, en pacientes que experimentan fracaso al tratamiento, y a su consecuente transmisión a pacientes naïve.

Por lo tanto, con el incremento en los esfuerzos globales para mejorar el acceso y la calidad del tratamiento a las personas que viven con VIH/SIDA, sumado al creciente número de individuos infectados, al incremento en su expectativa de vida y a la necesidad del TARV de por vida, se hacen necesarios el continuo desarrollo y optimización del tratamiento, así como de nuevas estrategias de prevención y manejo de la infección. Adicionalmente, se requiere también del desarrollo de estrategias que mejoren la reconstitución inmunológica de los pacientes que no logran una respuesta inmunológica adecuada; que reduzcan la activación inmune y la inflamación crónica asociadas a la propia infección; que permitan manejar los problemas de tolerancia y efectos secundarios a largo plazo de los antirretrovirales; que faciliten al máximo la adherencia al tratamiento y que reduzcan la consecuente carga económica y sanitaria que suponen.

Con el desarrollo reciente de nuevos antirretrovirales con diferentes mecanismos de acción, como es el caso de los inhibidores de la integrasa y del co-receptor CCR5, así como de nuevos fármacos pertenecientes a las familias clásicas, se ha hecho posible diseñar nuevas combinaciones de tratamiento con fármacos más potentes y con mejor perfil de tolerancia, las cuales abarcan todos los escenarios del tratamiento de la infección por el VIH, desde el paciente sin experiencia terapéutica previa en etapas precoces de la infección, pasando por la simplificación terapéutica, hasta el rescate de pacientes multitratados y con múltiples mutaciones de resistencia.

Adicionalmente, la progresiva y constante mejoría en la potencia antiviral, barrera genética, y características farmacocinéticas de los antirretrovirales, así como el desarrollo de co-formulaciones con buenos perfiles de tolerancia y dosificación, han

permitido que actualmente los regímenes de TARV, considerados preferentes para iniciar el tratamiento, sean realmente simples, eficaces, seguros y bien tolerados. De hecho, muchos de estos regímenes constituyen el paradigma de la simplicidad, al estar constituidos por un sólo comprimido administrado una vez al día. Su uso define una estrategia conocida por las siglas STR (en inglés, *Single Tablet Regimen*) y ha demostrado estar asociada a mejores índices de adherencia.

La adherencia al tratamiento es un factor determinante en la eficacia del TARV y está condicionada, a su vez, por múltiples factores relacionados con las características psicosociales y estilo de vida del propio paciente, complejidad y tolerancia del tratamiento, así como también con algunos aspectos relativos a la relación médico-paciente. Una adherencia inadecuada, además de comprometer la eficacia virológica del TARV, se asocia también al desarrollo de mutaciones de resistencia y a la progresión de la enfermedad.

Llegados a este punto, donde se dispone de una gran diversidad de agentes antirretrovirales y regímenes de TARV realmente simples, seguros y eficaces, y que podrían ser administrados a grandes poblaciones, hay que hacer un alto para analizar si es posible y necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, mediante nuevas combinaciones o el desarrollo de tecnologías que permitan simplificar aún más el tratamiento.

Aunque este desarrollo es costoso, el sentido común dicta que debe continuar, ya que permite pasar del tratamiento de grandes poblaciones a la individualización del tratamiento según las necesidades de cada paciente. Esto se traduce indudable y positivamente en la adherencia terapéutica, el control virológico y, consecuentemente, en el bienestar, calidad y expectativa de vida de las personas que viven con VIH/SIDA.

Este proyecto de tesis doctoral por compendio comprende la evaluación de tres regímenes terapéuticos de simplificación que pueden utilizarse en algunos de los escenarios más comunes de la práctica clínica de la infección por VIH. En concreto, se evalúan una estrategia ahorradora de análogos de nucleósidos y otra ahorradora de ritonavir, adecuadas para la simplificación y manejo de pacientes con experiencia terapéutica limitada que experimentan toxicidad por estos fármacos. Adicionalmente, se incluye una estrategia apta para pacientes con amplia experiencia y resistencia a los antirretrovirales, en la que se sustituye el uso de enfuvirtide por el de raltegravir, sin sacrificar la eficacia virológica.

Los estudios demuestran cómo las distintas estrategias estudiadas, son capaces de mantener altas tasas de eficacia virológica e inmunológica y son útiles para resolver algunas toxicidades, a la vez que facilitan la administración del tratamiento y ahorran recursos farmacológicos. Todos estos estudios han sido realizados en pacientes procedentes de la práctica clínica habitual y con problemas comunes que en ella nos

encontramos, por lo que los resultados obtenidos tienen una aplicabilidad inmediata que sin duda alguna conlleva a un mejor cuidado de los pacientes infectados por el VIH.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del primer antirretroviral hace 25 años, las sucesivas mejoras en la potencia, tolerancia, complejidad y disponibilidad de la terapia antirretroviral (TARV) han dado como resultado que se haya aumentado de forma considerable la expectativa de vida de los pacientes, incluso hasta alcanzar tasas de mortalidad casi equiparables a la de la población general.^{3,9,10} Esto se ha producido como consecuencia directa de la reducción de la mortalidad y del número de enfermedades oportunistas. De hecho, actualmente la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica y manejable, aunque requiere controles periódicos y tratamiento durante toda la vida.

No obstante, el uso continuo del TARV está asociado a múltiples problemas relacionados con su complejidad, posibilidad de desarrollar mutaciones de resistencia a los antirretrovirales e interacciones farmacológicas con otros fármacos. Así mismo, puede asociarse a problemas de tolerancia y toxicidad a largo plazo como, por ejemplo, nefrotoxicidad, trastornos metabólicos, efectos secundarios derivados de toxicidad mitocondrial y toxicidad ósea. Por otro lado, incluso en aquellos pacientes que consiguen un buen control de la enfermedad mediante el TARV, la infección por VIH se asocia a inflamación crónica y envejecimiento prematuro,¹⁴ que a su vez también conllevan a un aumento de los trastornos metabólicos y enfermedades cardiovasculares,¹⁵⁻²⁰ alteraciones del metabolismo óseo,²¹ y al desarrollo de neoplasias.²²

Por lo tanto, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales, así como de nuevas estrategias que permitan individualizar y facilitar la adherencia al TARV, mejorar la tolerancia, reducir toxicidades y disminuir costes, al mismo tiempo que se garantice la supresión virológica y se reduzca la activación inmune e inflamación crónica asociadas a la infección por el VIH-1.

Dentro de estas estrategias, figuran aquellas conocidas globalmente bajo el nombre de “estrategias de simplificación”. Dichas estrategias abarcan todo el espectro de escenarios de la infección crónica por VIH, yendo desde el escenario de los pacientes naïve en las etapas precoces de la infección, pasando por los escenarios de experiencia terapéutica limitada, hasta las etapas más avanzadas, en la que las múltiples mutaciones de resistencia a los antirretrovirales y el fracaso virológico suelen estar presentes.

A continuación, a lo largo de este capítulo, se expondrán resumidamente las estrategias de simplificación más comunes, así como las de más reciente aparición y con experiencia más limitada. Igualmente, se analizarán otras estrategias que, además

de novedosas, también podrían considerarse como simplificadas en el sentido más amplio de la definición.

I. ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN

DEFINICIÓN

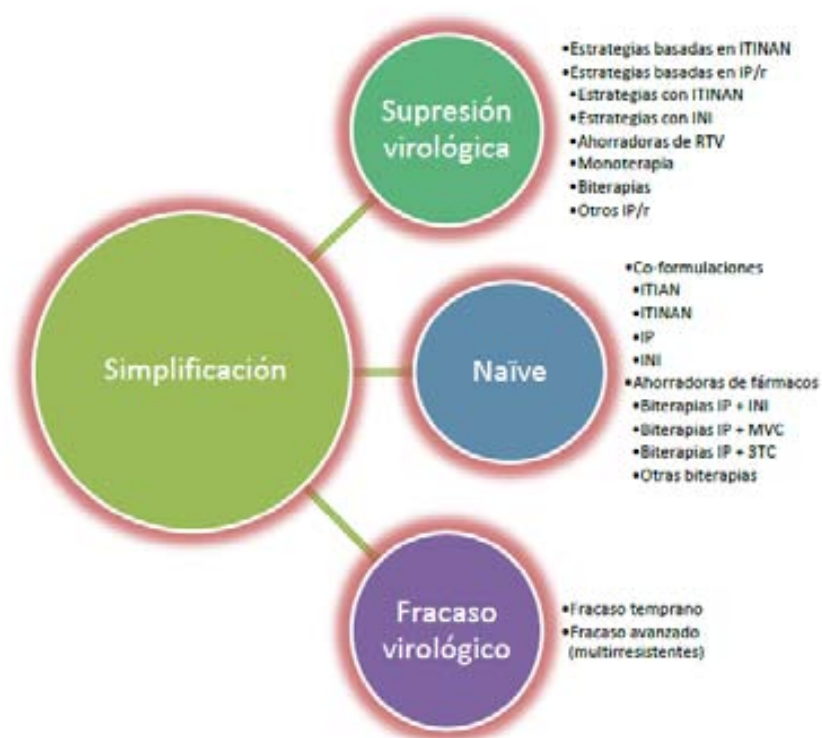
Por definición, las estrategias de simplificación son aquellas en las que se cambia un régimen TARV por otro cuya administración es más sencilla. En principio, estas estrategias buscan reducir la cantidad de comprimidos o utilizar una combinación fija de tratamiento (FDC, *fixed-dose co-formulations*), disminuir la frecuencia de dosificación o suspender algunos de los componentes individuales del TARV, con el fin de facilitar la adherencia en pacientes con supresión virológica. Adicionalmente, estas estrategias también abarcan los cambios proactivos para evitar toxicidades futuras, o reactivos a la aparición de las mismas, así como aquellos debidos a interacciones farmacológicas, restricciones dietéticas, y las reducciones en el número de fármacos o sus sustituciones con fines fármaco-económicos. En la práctica clínica habitual, estas necesidades pueden verse superpuestas en muchas ocasiones.

La adherencia al tratamiento es un factor determinante en la eficacia del TARV y, por lo tanto, en el control de la enfermedad. Desde la aparición de los primeros antirretrovirales hasta nuestros días, la adherencia al tratamiento ha sido un factor predictivo de respuesta al tratamiento en los sucesivos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los antirretrovirales. Actualmente, la adherencia se considera adecuada cuando se toma el 95% de la dosis prescrita. Por debajo de este nivel, la eficacia virológica del TARV se ve comprometida, indistintamente de la potencia intrínseca del régimen o de los fármacos que lo constituyen.³² Una baja adherencia se asocia además con el desarrollo de mutaciones de resistencia, progresión de la enfermedad y a un incremento en la mortalidad de la infección por el VIH.^{33,34} Múltiples factores relacionados con el propio paciente y con el tratamiento, tales como el número de comprimidos y tomas diarias, vía de administración y tolerancia, pueden condicionar la adherencia al tratamiento.³⁵⁻³⁸ La efectividad de las estrategias de simplificación, en cuanto a su capacidad para mejorar la adherencia, ha sido evidenciada en múltiples estudios.³⁹

En la actualidad, existen distintas estrategias de simplificación para los regímenes de terapia triple, especialmente para aquellos basados tanto en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), como en inhibidores de proteasa potenciados (IP/r). Estas abarcan un amplio abanico de combinaciones de TARV y pueden ser aplicadas a todos los escenarios clínicos de la infección por el VIH.

No obstante, la cantidad de estrategias disponibles es mayor cuanto menor experiencia terapéutica se tenga, ya que las toxicidades y fracasos virológicos previos, así como la presencia de mutaciones de resistencia, pueden limitarlas. Estas estrategias se resumen a continuación en la figura 1.

Figura 1. Estrategias de simplificación actualmente disponibles.



Abreviaturas: ITINAN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; IP/r, inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir; INI, inhibidores de la integrasa; RTV, ritonavir; MVC, maraviroc; 3TC, lamivudina.

El paradigma actual de la simplificación viene dado por la estrategia conocida como STR (*Single Tablet Regimen*). Esta consiste en la administración de una co-formulación de 3 o 4 fármacos en un comprimido diario, y la constituyen algunos de los regímenes terapéuticos más frecuentemente utilizados en la actualidad para iniciar el tratamiento.⁴⁰⁻⁴² Adicionalmente, esta estrategia también es susceptible de ser utilizada en pacientes con experiencia terapéutica y supresión virológica sostenida, que experimentan alguna toxicidad o que se encuentran en tratamiento con un régimen más complejo.

Otra estrategia mucho más novedosa, conocida como LDR (*Lower Drug Regimen*), se constituye habitualmente por un régimen que busca evitar el uso de algunos agentes farmacológicos. Dicha estrategia tiene especial interés en escenarios clínicos donde la experiencia terapéutica y la presencia de mutaciones de resistencia es aún limitada.

El desarrollo de estas estrategias ha sido posible gracias a la mejoría progresiva y constante en la potencia antiviral, barrera genética, y características farmacocinéticas de los nuevos antirretrovirales, así como al desarrollo de co-formulaciones con buenos perfiles de eficacia, tolerancia y posología.

Sin embargo, los avances en farmacología y la aparición de nuevas tecnologías han llevado al desarrollo de nuevos fármacos, cuyas vidas medias de eliminación son bastante más prolongadas que la de los fármacos actualmente disponibles. Aunque aún se encuentran en fases experimentales, algunos agentes como el albuvirtide, un nuevo inhibidor de la fusión; el ibalizumab (conocido como TNX-355 and Hu5A8), un anticuerpo monoclonal anti CD4+; la nano-suspensión de rilpivirina (RPV), un ITINAN de liberación prolongada (conocida como TMC278 LA); y el S/GSK1265744, un novedoso inhibidor de la integrasa (INI), que también utiliza tecnología de nano-suspensión y que podría administrarse por vía oral y parenteral, podrían suponer estrategias futuras de simplificación, al disminuir la frecuencia de administración y facilitar así la adherencia al tratamiento.^{43,44}

II. ESTRATEGIAS SIMPLIFICADAS EN PACIENTES NAÏVE

II.I. CO-FORMULACIONES

En general y dado que el tratamiento de la infección por VIH es de por vida, es muy importante que el TARV tenga en cuenta, no sólo la potencia antiviral del fármaco, sino también la comodidad y estilo de vida del paciente, las toxicidades potenciales y la tolerancia que puedan afectar la adherencia al tratamiento. Afortunadamente, las opciones para iniciar el tratamiento continúan expandiéndose, con el desarrollo de nuevas drogas y co-formulaciones que permiten administrar un tratamiento potente, eficaz y simple, a la vez que permiten su individualización según las características de los pacientes.

La terapia inicial sigue basándose en una combinación de dos ITIAN más un tercer agente, que generalmente corresponde a un ITINAN, un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un INI, o más raramente, un agente que bloquea al receptor CC de la quimiocina 5 (CCR5).⁴⁵⁻⁴⁷

En este escenario, el objetivo del tratamiento es proporcionar la más duradera y máxima supresión virológica para facilitar la recuperación inmunológica, mejorar el estado de salud general de los pacientes y prevenir además el desarrollo de mutaciones de resistencia.

Por lo general, se prefieren los fármacos co-formulados o FDC debido a su simplicidad, conveniencia, y a que facilitan la adherencia.⁴⁵⁻⁴⁹ Un meta-análisis recientemente confirmó que la administración de regímenes terapéuticos una vez al día se asocian a una adherencia mayor en comparación con los regímenes administrados dos veces al día.³⁹ Los agentes actuales y sus co-formulaciones pueden administrarse una vez al día, por lo que han sustituido a la mayoría de los medicamentos más antiguos que, aunque siguen estando comercialmente disponibles, actualmente sólo tienen un papel marginal en el manejo de la infección en países industrializados, debido a su mayor complejidad y perfiles menos favorables de eficacia y tolerabilidad.

Co-formulaciones basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos.

En la actualidad, hay 3 FDC constituidos por 2 ITIAN. Dos de ellos, Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) más Emtricitabina (FTC) y Abacavir (ABC) más Lamivudina (3TC) se administran una vez al día y sin restricciones alimentarias. Ambas co-formulaciones están recomendadas como ITIAN preferentes en todas las guías internacionales para el manejo de la infección crónica por el VIH.⁴⁵⁻⁴⁷

Aunque tiene buen perfil de tolerancia, el TDF se ha asociado con toxicidades a largo plazo a nivel renal y óseo. La nefrotoxicidad puede ocurrir más frecuentemente cuando se administra conjuntamente con IP/r que con ITINAN.^{26,27,50} Por tal razón, la función renal debe ser evaluada y controlada antes de iniciar su uso y durante el tratamiento.⁵¹

Respecto a la toxicidad ósea, el TDF se ha asociado a una disminución en la densidad mineral ósea a nivel de la columna vertebral y cadera.^{28,29} Sin embargo su papel en la progresión de la osteopenia está actualmente mal definido.

FTC y 3TC son similares en cuanto al mecanismo de acción, potencia, toxicidad y patrones de resistencias. Ambos fármacos tienen excelente perfil de tolerancia y seguridad a largo plazo.

El FDC constituido por ABC/3TC también tiene excelente perfil de tolerancia. La determinación de HLA-B*5701 reduce significativamente el riesgo potencial de una reacción de hipersensibilidad al ABC,^{52,53} por lo que se recomienda su realización antes de iniciarlo.⁴⁵⁻⁴⁷

El uso de ABC ha sido asociado con un incremento del riesgo cardiovascular.^{54,55} Aunque esta asociación no ha sido confirmada en análisis posteriores,^{56,57} en las principales guías internacionales de manejo clínico, se recomienda precaución acerca de su uso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular aumentado.⁴⁵⁻⁴⁷

Los regímenes de inicio que contienen ABC/3TC han reportado menor eficacia que TDF/FTC en ensayos clínicos en personas con niveles basales de ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA) de VIH >100.000 copias/mL.⁵⁸ Sin embargo, esta diferencia no ha sido observada en todos los estudios,⁵⁹ especialmente en aquellos que incluyen a los INI.^{60,61}

El tercer FDC está constituido por Zidovudina (AZT) y 3TC. A diferencia de las dos primeras, esta combinación debe ser administrada dos veces al día. Además, el perfil de tolerancia y toxicidad del AZT es menos favorable, ya que suele causar cefalea, náuseas, anemia, neutropenia, y lipodistrofia.^{23,62,63} Por todo esto, su uso debe reservarse como alternativa para las personas que no pueden utilizar ABC/3TC o TDF/FTC.⁴⁵⁻⁴⁷

Co-formulaciones basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y RPV están disponibles como un único comprimido para ser administrados una vez al día. Además, tanto EFV como RPV están disponibles como FDC conjuntamente con TDF y FTC.

Las combinaciones de EFV con TDF/FTC o ABC/3TC están recomendadas actualmente como pautas preferentes para iniciar TARV.⁴⁵⁻⁴⁷ Por el momento, RPV sólo está recomendada como tratamiento de primera línea en las guías Europeas de manejo clínico,⁴⁷ mientras que en otros documentos de consenso sólo se recomienda como alternativa.^{45,46} En cambio, los regímenes basados en NVP son considerados como alternativos.⁴⁵⁻⁴⁷

EFV ha sido un componente importante del tratamiento de la infección por el VIH durante poco más de una década y continúa siendo el ITINAN de elección y una de las opciones principales a la hora de elegir el TARV inicial.⁴⁵⁻⁴⁷ Su eficacia se ha establecido en numerosos estudios aleatorizados y observacionales en pacientes naïve al tratamiento, incluyendo aquellos con infección avanzada.⁶⁴⁻⁶⁶

EFV se administra una vez al día y se recomienda que preferiblemente se haga sin alimentos en el momento antes de acostarse. Su tolerancia generalmente es buena, aunque se asocia a efectos adversos relacionados con el Sistema Nervioso Central (SNC) como mareos, depresión y alteraciones del sueño, incluyendo sueños

anormales.^{64,67} Afortunadamente, dichos efectos habitualmente son de intensidad leve a moderada y usualmente transitorios. El uso de EFV también puede causar exantema, el cual es infrecuente y no suele resolverse con el tratamiento continuado, lo que obliga a la interrupción del mismo.^{64,67}

La combinación de EFV con TDF/FTC está actualmente disponible como co-formulación de 1 comprimido que se administra una vez al día y es conocido bajo el nombre comercial de Atripla®.⁴¹ Constituye la primera co-formulación desarrollada de terapia triple y es uno de los regímenes más eficaces y con mayor tiempo de experiencia con el que se cuenta.

Tanto ABC/3TC y TDF/FTC en combinación con EFV han sido comparados en el estudio ASSERT. En este estudio, TDF/FTC se asoció con un mayor aumento de los marcadores de disfunción tubular y de recambio óseo, mayor disminución en la densidad mineral ósea en la cadera y menor aumento en los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, aunque la disminución de la tasa estimada de filtración glomerular no fue significativa para ambos grupos de tratamiento después de 96 semanas.⁶⁸

Tanto Atripla® como el régimen compuesto por EFV más ABC/3TC son recomendadas actualmente como pautas preferentes para iniciar TARV. Sin embargo, cuando se plantea su uso, deben tenerse en cuenta la carga viral en el momento de iniciar el tratamiento, el HLA-B*5701 y los factores de riesgo asociados a nefropatía, osteopenia o enfermedad cardiovascular.⁴⁵⁻⁴⁷

La formulación de NVP se ha ido simplificando con el tiempo. Actualmente está disponible en una formulación de una vez al día de 400 mg, pero requiere 2 semanas previas de inducción con 200 mg una vez al día.⁶⁹ Varios estudios han demostrado la eficacia virológica de NVP, en comparación con EFV y con IP/r, cuando es utilizado como TARV de inicio.⁷⁰⁻⁷² Sin embargo, datos recientes de un metanálisis donde la eficacia de NVP se compara con la de EFV, muestran una mayor probabilidad de que ocurra un fracaso virológico cuando se inicia el tratamiento con NVP.⁷³

Por otro lado, NVP posee un perfil de seguridad distinto al resto de antirretrovirales. No se asocia significativamente con efectos secundarios relacionados con el SNC ni con trastornos metabólicos, pero su uso está asociado al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, siendo el exantema su principal manifestación. Aunque este puede verse también tras la exposición a EFV, se observa más frecuentemente y de forma más severa con NVP. Además, NVP se ha asociado también con hepatotoxicidad, que puede llegar a ser grave cuando se utiliza como régimen de inicio.⁷¹ Ambos efectos adversos guardan relación con el recuento de CD4+.⁷⁴ El riesgo de hepatotoxicidad se incrementa cuando se inicia el TARV con un recuento de linfocitos CD4+ >250 células/μL, en el caso de las mujeres, y >400 células/μL en el de los hombres.^{45-47,69} Por estas razones,⁷³ y a pesar de su eficacia y simplicidad, en la mayoría de guías

internacionales sólo se recomienda como TARV de inicio cuando el recuento de CD4+ es < 250 células/ μ L para la mujeres, y < 400 células/ μ L en el caso de los hombres.^{45-47,69}

RPV se administra una vez al día y se recomienda que se tome con comidas de al menos 400 Kcal para garantizar su absorción.⁷⁵ Tiene además interacciones farmacocinéticas desfavorables con los antiácidos e inhibidores de bomba de protones, por lo que se desaconseja el uso concomitante de estos últimos y, en el caso de los primeros, que se tomen por separado con al menos 12 horas de diferencia.⁷⁵⁻⁷⁷

El FDC compuesto por RPV/FTC/TDF (Eviplera®),⁴² ha demostrado ser no inferior en pacientes naïve en comparación a EFV/FTC/TDF, logrando una supresión virológica de 86% vs 82% a las 48 semanas.^{78,79} No obstante, en los estudios iniciales, los fracasos virológicos con RPV fueron más frecuentes en los pacientes con carga viral basal >100.000 copias/ml, por lo que RPV debe evitarse en esta población.⁸⁰ Adicionalmente, la tasa de fracaso virológico fue mayor con RPV y la tasa de eventos adversos fue mayor con EFV.^{81,82} Por esta razón, además de las restricciones alimentarias e interacciones farmacológicas, los regímenes que contienen RPV son sólo recomendados como alternativa en la terapia de inicio en algunas guías de manejo clínico.^{45,46}

Co-formulaciones basadas en inhibidores de proteasa.

En general, cuando se utilizan en primera línea de tratamiento, todos los IP deben administrarse potenciados con ritonavir (RTV). El RTV también es un IP, el cual es utilizado a dosis bajas como potenciador farmacológico y no como antiviral, ya que actúa inhibiendo la enzima CYP3A4, aumentando la biodisponibilidad de los fármacos y permitiendo alcanzar concentraciones valle más altas.^{83,84}

A medida que los IP/r han sido desarrollados, su potencia, barrera genética y perfil de tolerancia han mejorado progresivamente. Si bien existen pocas co-formulaciones con estos fármacos, la posología y formulación de los distintos agentes también ha ido mejorando progresivamente, hasta reducirse el número de comprimidos a 1 o 2 comprimidos diarios para algunos de ellos.

Darunavir/ritonavir (DRV/r) y atazanavir/ritonavir (ATV/r) son los IP/r que actualmente se recomiendan como IP/r de elección en el TARV inicial.⁴⁵⁻⁴⁷ Desde su comercialización, ambos fármacos han reducido progresivamente el número de comprimidos hasta constituir regímenes simples de tan sólo 3 comprimidos una vez al día, incluyendo el RTV y la co-formulación de TDF/FTC o ABC/3TC. Aunque actualmente no están comercialmente disponibles, se prevé a corto plazo la comercialización de co-formulaciones con estos fármacos y cobicistat (COBI), un nuevo fármaco con

propiedades farmacológicas similares al RTV, que permitirán simplificar aún más estos regímenes.^{85,86}

En pacientes naïve, DRV/r se administra una vez al día a dosis de 800/100 mg, constituyendo un régimen de 3 comprimidos diarios que además requiere de la ingesta de alimentos para mejorar su biodisponibilidad. Además de los efectos secundarios a nivel gastrointestinal y en el perfil lipídico, propios de la clase farmacológica, y que generalmente son leves, DRV/r también puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en personas alérgicas a las sulfonamidas.

ATV/r se administra a dosis de 300/100 mg una vez al día y requiere de la acidez gástrica para su absorción, por lo que debe tomarse con alimentos y no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la bomba de protones.⁸⁷ Si su uso es necesario, debe administrarse con intervalos de tiempo separados para evitar la interferencia en la absorción del fármaco. En general, ATV/r se tolera bien, pero bloquea la conjugación de la bilirrubina, lo que resulta en una elevación de la fracción de bilirrubina no conjugada, generalmente leve o moderada, que puede causar ictericia clínica.⁸⁸ Adicionalmente, aunque con menos frecuencia, ATV/r también se ha asociado con nefrolitiasis y nefrotoxicidad.⁸⁹

Lopinavir y ritonavir (LPV/r), constituyen la única combinación de IP/r disponible como FDC. Puede utilizarse tanto dos veces como una vez al día, no tiene interacciones clínicamente relevantes con los inhibidores de bomba de protones y no requiere de la administración conjunta de alimentos para aumentar su biodisponibilidad. La dislipidemia, especialmente la hipertrigliceridemia, y los trastornos gastrointestinales son los efectos adversos más frecuentes relacionados con su uso. Debido a su menor tolerancia y eficacia en comparación a ATV/r y DRV/r en ensayos clínicos,^{90,91} ha pasado a ser considerado como alternativa en el TARV de primera línea,⁴⁵⁻⁴⁷ después de años considerándose como IP preferente a la hora de iniciar el TARV.

En el ensayo clínico ARTEMIS, DRV/r más la co-formulación de TDF/FTC demostró tener una eficacia a las 48 semanas no inferior a la del LPV/r,⁹² teniendo incluso tasas de respuesta superiores en pacientes con riesgo elevado de fracaso virológico, incluyendo la carga viral basal del VIH >100.000 copias/mL y CD4+ <200 células/ μ L.^{90,92,93} Un sub-análisis adicional de eficacia virológica pura, en el que se excluyeron los pacientes que habían discontinuado el tratamiento por otras razones distintas al fracaso virológico, demostró tasas de eficacia virológica significativamente superiores con DRV/r en comparación a LPV/r.⁹⁴ Asimismo, también demostró tener significativamente mejor tolerancia que LPV/r, tanto por una menor incidencia de efectos secundarios que llevaron a la discontinuación del tratamiento, como por menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.^{90,92,93}

La experiencia con la combinación de DRV/r más la co-formulación de ABC/3TC es muy limitada. Sin embargo, los resultados de un estudio observacional realizado en un número limitado de pacientes naïve, han mostrado una elevada tasa de eficacia virológica con esta pauta, con buena tolerancia al régimen y sin toxicidades relevantes después de 48 semanas.⁹⁵ Aunque también se administra una vez al día y no ofrece diferencias respecto al número de comprimidos, la limitada experiencia con este régimen condiciona el que actualmente sólo sea recomendado como pauta alternativa.⁴⁵⁻⁴⁷

ATV/r es el único IP/r que ha demostrado la no inferioridad respecto a EFV en un gran ensayo clínico aleatorizado.⁹⁶ Adicionalmente, también ha demostrado tener una eficacia virológica a corto y mediano plazo similar al LPV/r en pacientes naïve, con mayor tasa de hiperbilirrubinemia como efecto secundario, pero con menor toxicidad gastrointestinal y mejor perfil lipídico.^{91,97}

Además, ATV es el único IP que puede utilizarse sin RTV en estrategias de simplificación ahorradoras de RTV. Sin embargo, su potencia en pacientes naïve es inferior a la de los IP/r, lo cual ha sido evidenciado por unas mayores tasas de fracaso virológico y desarrollo de mutaciones de resistencia cuando se compara con ATV/r.⁹⁸ Por esta razón, ATV no potenciado no se recomienda como terapia de inicio.⁴⁵⁻⁴⁷

Datos que comparen directamente DRV/r y ATV/r en ensayos clínicos son hasta el momento muy limitados. Un estudio piloto diseñado para evaluar diferencias metabólicas entre ambos fármacos, demostró que DRV/r una vez al día tiene un perfil metabólico similar al de ATV/r en pacientes naïve.⁹⁹ Aunque las tasas de supresión virológica durante 48 semanas fueron similares, la naturaleza de su diseño no permite obtener conclusiones válidas sobre su eficacia. No obstante, algunos estudios clínicos que ya están en marcha podrán hacerlo en el futuro.^{100,101}

Co-formulaciones basadas en inhibidores de integrasa.

Los INI constituyen una de las últimas clases de antirretrovirales desarrolladas. Los agentes que componen la primera generación de esta familia, raltegravir (RAL) y elvitegravir (ELV), son potentes y bien tolerados, pero tienen una barrera genética limitada e inferior a los IP. Una segunda generación, constituida por un nuevo fármaco con mayor barrera genética, dolutegravir (DTG), ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes naïve y pacientes experimentados, incluyendo aquellos con mutaciones de resistencia contra los INI.¹⁰²

ELV constituye el único representante de esta familia que actualmente está disponible en una co-formulación conjuntamente con TDF, FTC y COBI (Stribild®).⁴⁰ Su administración requiere del uso de COBI como potenciador farmacocinético, y está

limitado por sus múltiples interacciones farmacológicas y la necesidad de administración conjunta de alimentos para aumentar su biodisponibilidad.⁴⁰

Actualmente, la co-formulación de ELV/TDF/FTC/COBI ya ha sido aprobada en E.U.A para ser utilizada en pacientes sin experiencia terapéutica previa.⁴⁰ La aprobación se basó en los resultados obtenidos en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en los que se comparó con EFV/TDF/FTC y ATV/r más TDF/FTC,^{103,104} ambos considerados preferentes como TARV de primera línea. Estos estudios fueron diseñados con el objetivo de evaluar la no inferioridad de ELV/TDF/FTC/COBI respecto al comparador en cuanto al porcentaje de pacientes que tenían una carga viral indetectable del VIH a las 48 semanas. Los resultados mostraron que 88% y 90% de los pacientes tratados con ELV/TDF/FTC/COBI tenían una carga viral indetectable de VIH, en comparación con el 84% tratado con EFV/TDF/FTC y 87% con ATV/r más TDF/FTC.^{103,104} Adicionalmente, la eficacia también fue similar a EFV y ATV/r en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con cargas virales del VIH >100.000 copias/mL,^{103,104} y la proporción de fracasos virológicos fue similar entre los grupos. Sin embargo, la proporción de pacientes que desarrolló mutaciones de resistencia fue de 57% y 41% en los pacientes expuestos a ELV/TDF/FTC/COBI, en comparación con 47% o ninguno en los pacientes que experimentaron fracaso en los tratados con EFV/TDF/FTC o ATV/r más TDF/FTC, respectivamente.^{103,104}

En estos estudios, el efecto adverso más frecuente en los pacientes con ELV/TDF/FTC/COBI fue la aparición de náuseas, lo cual ocurrió más frecuentemente que en los pacientes tratados con EFV/TDF/FTC (21% vs 14% pacientes) o ATV/r más TDF/FTC.^{103,104} Por el contrario, presentaron significativamente menos exantema y efectos adversos asociados al SNC, así como ictericia, los cuales son los efectos asociados típicamente con EFV y ATV/r respectivamente. El número de interrupciones debido a efectos adversos fueron, en general, similares en los distintos grupos de tratamientos. En los pacientes expuestos a ELV/TDF/FTC/COBI, los trastornos renales fueron la principal causa de interrupción del tratamiento en ambos estudios. Estos se explican por el uso de COBI, el cual causa un inmediato y reversible aumento de la creatinina sérica, debido a que compite por la excreción de creatinina a nivel renal sin afectar realmente el aclaramiento de creatinina.¹⁰⁵

Respecto al perfil lipídico, los pacientes expuestos a ELV/TDF/FTC/COBI presentaron menos alteraciones en los valores de colesterol total, LDL, y HDL que los pacientes tratados con EFV/TDF/FTC, aunque los cambios en los valores de triglicéridos y en la relación colesterol total/HDL fueron similares entre ambos grupos.¹⁰⁴ En comparación con ATV/r más TDF/FTC, los pacientes tratados con ELV/TDF/FTC/COBI presentaron una disminución en los niveles de triglicéridos, mientras que el resto de los valores lipídicos fueron similares.¹⁰³

Debido principalmente a la poca representación de mujeres en los estudios con ELV/TDF/FTC/COBI, a los datos de resistencia y a la ausencia de datos de seguridad a largo plazo, especialmente aquellos relacionados con la toxicidad renal,¹⁰⁶ su uso se recomendó inicialmente como alternativa a pesar de la alta eficacia, buena tolerancia y comodidad de la co-formulación.^{46,47} No obstante, debido a la reciente disponibilidad de datos a 144 semanas que demuestran su eficacia y seguridad a largo plazo,¹⁰⁷ ha pasado a recomendarse como régimen preferente.¹⁰⁸

El DTG constituye el primer agente desarrollado de una segunda generación de INI. El fármaco ha demostrado una potente actividad antiviral, tanto en *in vivo* como *in vitro*.¹⁰⁹⁻¹¹¹ DTG tiene algunas ventajas importantes con relación a RAL y ELV, ya que se administra una vez al día, no requiere potenciación farmacológica y mantiene la actividad frente a la mayoría de los aislados resistentes a RAL o ELV.¹¹⁰⁻¹¹²

En pacientes naïve, los ensayos clínicos han demostrado la potencia y eficacia del DTG. La aprobación de su uso y su reciente recomendación como pauta preferente en este escenario clínico se basa en los datos de eficacia y seguridad de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciegos y controlados.^{102,108} En el estudio SPRING-2, los pacientes naïve fueron aleatorizados a recibir DTG o RAL más ABC/3TC o TDF/FTC, mientras que en el ensayo clínico SINGLE, fueron asignados a recibir DTG más ABC/3TC vs EFV (administrado como FDC con TDF/FTC, Atripla®). En ambos estudios, DTG demostró una eficacia comparable y buen perfil de tolerancia respecto al régimen comparador.^{61,113,114} Más recientemente, en el estudio FLAMINGO, DTG también demostró ser no inferior a DRV/r, e incluso superior a las 48 semanas, como consecuencia de una menor tasa de abandonos debido a eventos adversos y mejores tasas de respuesta en los sujetos con cargas virales pre-tratamiento >100.000 copias/mL.^{115,116}

Actualmente, no se encuentra comercializada ninguna co-formulación con DTG. Sin embargo, se ha desarrollado una co-formulación de DTG más ABC/3TC cuya bioequivalencia ya ha sido demostrada y estará comercialmente disponible a corto plazo.¹¹⁷

II.II. ESTRATEGIAS AHORRADORAS DE FÁRMACOS EN PACIENTES NAÏVE

En el escenario de los pacientes naïve, las biterapias han emergido como alternativa a la terapia triple tras el desarrollo de los últimos antirretrovirales, más potentes y seguros, y se justifica principalmente en la necesidad de ahorrar ITIAN, los cuales se asocian a un extenso y conocido perfil de toxicidad.

Las biterapias forman parte de una de las estrategias simplificadas más novedosas que están actualmente estudiándose y que también se conocen por sus siglas en inglés como LDR (*Lower Drug Regimens*). La experiencia con esta estrategia está limitada a estudios, cuyos diseños así como resultados son muy heterogéneos, por lo que su utilización no se ha generalizado.

Biterapias basadas en inhibidores de proteasa e inhibidores de la integrasa.

Un estudio piloto aleatorizado y multicéntrico, también conocido como SPARTAN, evaluó la eficacia, seguridad y el desarrollo de mutaciones de resistencia del régimen compuesto por 300 mg de ATV más 400 mg de RAL 2 veces al día, como estrategia ahorradora de ITIAN y ritonavir.¹¹⁸ El tratamiento estándar compuesto por ATV/r (300/100 mg) más la co-formulación de TDF/FTC una vez al día, constituyó el grupo comparador. El objetivo primario del estudio era determinar la proporción de pacientes con carga viral del VIH <50 copias/mL a las 24 semanas, aunque también se evaluaron a las 48 y 96 semanas junto con los cambios en el recuento de CD4+.

La proporción de pacientes con carga viral <50 copias/mL a las 24 semanas fue de 74.6% en la rama de ATV más RAL y de 63% en la rama comparadora de ATV/r más TDF/FTC. A pesar de haber alcanzado el objetivo primario de eficacia, el estudio fue interrumpido anticipadamente. Aunque la rama de ATV más RAL se asoció a mínimos efectos secundarios gastrointestinales y a un buen perfil lipídico, presentó una incidencia mayor de casos de hiperbilirrubinemia severa asociados a una mayor exposición sistémica a ATV, en comparación a las observadas históricamente con ATV/r más TDF/FTC.¹¹⁸ Adicionalmente, se observaron más mutaciones de resistencia en la rama experimental que en la rama control. Hasta un 6% de los sujetos que cumplían criterios para realizar estudio de resistencias (RNA VIH >400 copias/mL) en la rama de ATV más RAL habían desarrollado tanto resistencia genotípica como fenotípica al RAL. Por el contrario, en la rama expuesta a ATV/r más TDF/FTC, sólo hubo un paciente con fracaso virológico y con criterios para realizar el estudio de resistencias que no desarrolló mutaciones.

El desarrollo de mutaciones a RAL puede explicarse, por una parte, por la baja barrera genética del RAL. Por otra parte, todos los pacientes que fracasaron a ATV más RAL tenían una carga viral del VIH >100.000 copias/mL, lo cual es un factor clásicamente asociado a respuesta virológica. Adicionalmente, al ser un régimen con dosificación dos veces al día, la adherencia podría haber sido inferior en comparación al régimen comparador de una vez al día. No se observó desarrollo de mutaciones a ATV en ninguna de las ramas, lo cual se explica por su ya conocida alta barrera genética.

Finalmente, este estudio demostró que a pesar de que ATV más RAL tiene una eficacia virológica similar a la terapia triple estándar, una mayor exposición sistémica a ATV y

su consecuente hiperbilirrubinemia, así como el mayor riesgo de selección de mutaciones a RAL, hacen que esta pauta no sea recomendada ampliamente en la práctica clínica como estrategia ahorradora de ITIAN y RTV. No obstante, podría ser apropiada para algunos individuos.¹¹⁸

Otro régimen, compuesto por DRV/r más RAL, ha sido evaluado en pacientes naïve en el estudio conocido como ACTG A5262. Este estudio fue diseñado como un ensayo multicéntrico prospectivo, en el que no existía grupo comparador. Todos los pacientes incluidos recibieron 800/100 mg de DRV/r una vez al día más 400 mg de RAL dos veces al día como estrategia ahorradora de ITIAN. El objetivo primario era determinar la proporción de fracasos virológicos a las 24 semanas.¹¹⁹

En este estudio se observó un 16% de fracasos virológicos a las 24 semanas y 26% a las 48 semanas en el análisis de eficacia por intención de tratar. A pesar de que se cumplió con la definición de eficacia establecida en el protocolo y que tuvo buena tolerancia, se observó una mayor tasa de fracasos virológicos y de mutaciones en la integrasa en aquellos pacientes con una carga viral basal >100.000 copias/ml.¹¹⁹ Esto coincide con los resultados de otros estudios,^{58,91,92,120-125} en los que la asociación entre la eficacia y la carga viral basal ha sido puesta en evidencia en regímenes antirretrovirales compuestos generalmente por 2 ITIAN más otro agente. En ellos, la proporción de pacientes con carga viral basal >100.000 copias/ml que alcanzan <50 copias/ml a las 48 semanas han sido menores. Sin embargo, estas diferencias suelen ser pequeñas y en muchos casos han sido en parte explicadas por problemas relacionados con la tolerabilidad y por recuentos basales de CD4+ bajos.

Los pacientes que experimentaron un fracaso virológico tuvieron concentraciones plasmáticas significativamente menores de DRV en comparación con los pacientes que no lo experimentaron. En vista de que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre DRV y RAL,¹²⁶ estos resultados podrían haber estado posiblemente relacionados con una adherencia subóptima que podría haber estado condicionada por la asimetría en la dosificación de una vez al día del DRV/r en comparación con la de dos veces al día del RAL.

De manera similar al ACTG A5202, el estudio RADAR reportó también tasas menores de supresión virológica y de discontinuación del tratamiento en los sujetos naïve expuestos a DRV/r más RAL, en comparación con DRV/r más TDF/FTC. Sin embargo, también se observó una menor pérdida de la densidad ósea en la rama tratada con biterapia. Por lo tanto, aunque su eficacia es menor, esta estrategia tendría un uso potencial en pacientes con co-morbilidad o factores de riesgo asociados al desarrollo de osteoporosis.¹²⁷

Es importante destacar que el estudio ACTG A5202 es un ensayo clínico de un sólo brazo, mientras que el RADAR es exploratorio y abierto. Estas características

constituyen limitaciones importantes en sus diseños que no permiten evaluar con precisión la eficacia del régimen compuesto por DRV/r más RAL en pacientes naïve. Por el contrario, recientemente se han comunicado los resultados de un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad, también conocido como NEAT 001/ANRS 143.¹²⁸ En este estudio, se evaluó el tiempo hasta fracaso terapéutico, y se reportó la no inferioridad de la biterapia compuesta por DRV/r más RAL respecto a DRV/r más TDF/FTC, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No obstante, la eficacia de la biterapia en el grupo de pacientes con un recuento basal de CD4+ <200 células/mm³, fue inferior respecto a la terapia triple. Por lo tanto, podría concluirse que, en aquellos pacientes naïve y con recuentos de CD4+ >200 células/mm³, la biterapia compuesta por DRV/r más RAL podría ser una estrategia LDR eficaz.¹²⁸

Otro estudio, también conocido como PROGRESS, fue diseñado como un ensayo de no inferioridad multicéntrico y aleatorizado, que buscaba evaluar la eficacia y seguridad de la biterapia compuesta por LPV/r más RAL, ambos administrados dos veces al día. El tratamiento estándar compuesto por LPV/r (400/100 mg) dos veces al día más la co-formulación de TDF/FTC una vez al día constituyó el grupo comparador. El objetivo primario del estudio era determinar la proporción de pacientes con RNA del VIH <40 copias/mL a las 48 semanas, aunque la extensión del estudio estaba prevista hasta la semana 96.¹²⁹

En este estudio, la combinación de LPV/r más RAL demostró una eficacia comparable al régimen compuesto por LPV/r más TDF/FTC, con 83% vs 85% de sujetos que alcanzaron una carga viral <50 copias/mL a las 48 semanas. Los sujetos en el grupo de LPV/r más RAL tuvieron significativamente mayor tasa de respuesta virológica inicial en las primeras 16 semanas del estudio, de manera similar a lo reportado para el tratamiento estándar con RAL más 2 ITIAN,¹²⁰ aunque sin diferencias significativas en cuanto a la recuperación inmunológica. La relevancia clínica de una supresión viral más rápida, obtenida mediante el uso de INI, sigue siendo actualmente desconocida.

El desarrollo de mutaciones de resistencia también fue bajo para ambos grupos de tratamiento, lo cual constituye la otra diferencia importante respecto a otros estudios que han valorado regímenes sin ITIAN en pacientes naïve.^{118,119,130} En este estudio, sólo 2 sujetos desarrollaron dos nuevas mutaciones de resistencia. Un individuo del grupo experimental desarrolló la mutación 155H para el RAL y el otro, en el grupo control, desarrolló la mutación M184V para el FTC.¹²⁹

A diferencia de lo observado en los estudios donde se evaluaron DRV/r y ATV en combinación con RAL,^{118,119} en el PROGRESS no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta a las 48 semanas que se relacionaran con la carga viral del VIH o el recuento basal de linfocitos CD4+, aunque

tendieron a ser más bajas en los sujetos con carga viral basal elevada y con menores recuentos basales de CD4+.¹²⁹

Además de una eficacia no inferior en este estudio, el régimen compuesto por LPV/r más RAL como estrategia ahorradora de ITIAN también tuvo un perfil de seguridad y tolerancia similares a LPV/r más TDF/FTC a las 48 semanas.¹²⁹ Estos resultados se mantuvieron a las 96 semanas, aunque en los sujetos expuestos a LPV/r más RAL se observó un menor impacto en el metabolismo óseo, en la función renal y en la distribución de grasa corporal.^{131,132}

Finalmente, las biterapias basadas en IP/r más RAL en pacientes naïve podrían tener utilidad como estrategias simplificadas y ahorradoras de ITIAN, lo cual permite evitar su toxicidad y ahorrar costes. Sin embargo, requieren el uso de RTV como potenciador farmacológico del IP, existen dudas respecto a su eficacia en pacientes con cargas virales elevadas y algunas pautas de tratamiento han reportado mayores tasas de fracaso virológico que otras. Los regímenes compuestos por LPV/r o DRV/r más RAL son los únicos que hasta el momento han demostrado la no inferioridad respecto al TARV estándar en pacientes naïve. Aunque la experiencia está limitada a pocos estudios con corto tiempo de seguimiento, estos resultados apoyarían el uso de LPV/r o DRV/r más RAL como alternativa a los regímenes tradicionales de TARV, especialmente en aquellos casos de pacientes con recuentos de CD4+ >200 células/mm³, con mutaciones de resistencia a los antirretrovirales transmitidas o con patologías y factores de riesgo concomitantes que limitarían el uso de ITIAN.

Biterapias basadas en inhibidores de proteasa e inhibidores de la unión.

Los medicamentos que bloquean el co-receptor CCR5 son inhibidores de la unión que tienen actividad antirretroviral duradera sólo si el individuo está infectado por un virus con tropismo CCR5. No son eficaces en casos de virus con tropismo CxCR4 o dual/mixto. Por lo tanto, el uso de estos fármacos requiere la determinación previa del tropismo viral mediante pruebas fenotípicas o genotípicas. La determinación fenotípica del tropismo es más costosa y consume más tiempo, pero las pruebas genotípicas son más rápidas, accesibles y económicas.¹³³

Maraviroc (MVC) es actualmente el único representante comercialmente disponible de esta familia. Este fármaco no tiene restricciones alimentarias y se administra dos veces al día, aunque estudios recientes han demostrado la posibilidad de utilizarlo una vez al día.¹³⁴⁻¹³⁶ Tiene un buen perfil de tolerancia pero tiene interacciones importantes con otros fármacos, incluyendo otros antirretrovirales.¹³⁷ A pesar de que ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos,¹³⁸ es recomendado como alternativa en el TARV de primera línea, especialmente cuando los agentes de otras familias no pueden ser utilizados.^{45,46,139}

La experiencia con biterapias que contienen MVC más un IP/r es muy limitada. Pocos estudios clínicos han evaluado esta estrategia, sin poder demostrar que sea una estrategia comparable a la terapia triple estándar. Por esto y hasta que no se disponga de datos adicionales, no se recomienda el uso generalizado de esta estrategia.

Un estudio piloto no aleatorizado con la combinación de 800/100 mg de DRV/r más 150 mg de MVC, ambos administrados una vez al día, evaluó la eficacia de esta combinación en pacientes naïve. El estudio reportó una tasa de fracasos virológicos de 12,5% a las 24 semanas y de 16,7% a las 48 semanas. De los pacientes que experimentaron fracaso virológico, el 75% tenía una carga viral basal del VIH >10.000 copias/mL. En este estudio, los autores concluyeron que este régimen fue eficaz y bien tolerado en pacientes naïve. Sin embargo se trata de un estudio con muchas limitaciones por el reducido tamaño de la muestra y su diseño exploratorio y no aleatorizado.¹⁴⁰

Otro estudio de naturaleza exploratoria y con un número limitado de sujetos incluidos, pero aleatorizado, evaluó la eficacia de la biterapia compuesta por ATV/r (300/100 mg una vez al día) más MVC (150 mg una vez al día). Los resultados reportaron una eficacia 74,6% para la rama de ATV/r más MVC y 83,6% para la rama de terapia triple con ATV/r más TDF/FTC. Adicionalmente, no se observaron mutaciones de resistencia en los casos que experimentaron fracaso. Las tasas de efectos adversos severos fueron similares entre los grupos, aunque hubo mayor proporción de pacientes con hiperbilirrubinemia grado III-IV en el grupo de ATV/r más MVC.¹³⁵

Recientemente, el estudio A4001095, también conocido como MODERN,¹⁴¹ fue interrumpido precozmente de acuerdo con la recomendación realizada por un comité externo e independiente de monitorización de datos tras realizar el análisis preliminar de eficacia a las 48 semanas. Este estudio, con un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad, comparó la biterapia compuesta por 150 mg de MVC más 800/100 mg de DRV/r una vez al día con el régimen estándar DRV/r (800/100 mg) más la co-formulación de TDF/FTC (200/300 mg) una vez al día.

El *endpoint* principal del estudio era la proporción de sujetos que tuvieran una carga viral de VIH <50 copias/ml en la semana 48. En el análisis preliminar se observaron porcentajes de sujetos con carga viral indetectable de aproximadamente 72% y 83% para MVC y TDF/FTC, respectivamente. La respuesta en el brazo de MVC fue significativamente más baja que en la rama de TDF/FTC, con un límite inferior del intervalo de confianza (IC 95%) menor al margen de no inferioridad del 10%. Adicionalmente, las diferencias entre ambas ramas fueron independientes de la carga viral basal y de la determinación genotípica del tropismo utilizada durante la selección de pacientes (datos no publicados). La recomendación del comité de monitorización de datos no se basó en datos de seguridad relacionados con los fármacos sino en la eficacia inferior de la rama de MVC.¹⁴¹

Aunque los datos clínicos sugieren que se pueden utilizar dosis de MVC tanto de 150 mg como de 300 mg una vez al día,^{142,143} los estudios realizados hasta ahora con biterapia han utilizado dosis de 150 mg una vez al día.^{140,144} Un nuevo estudio que evalúa la biterapia compuesta por 300 mg de MVC más 800/100 mg de DRV/r una vez al día está actualmente en fase de reclutamiento y sus resultados podrán aportar información adicional sobre este régimen como estrategia de simplificación.¹⁴⁵

Biterapias basadas en inhibidores de proteasa y lamivudina.

Recientemente, un estudio fase III multicéntrico, internacional, abierto y aleatorizado, también conocido como GARDEL,¹⁴⁶ reportó datos sobre la eficacia y seguridad en pacientes naïve de una nueva estrategia de biterapia constituida por LPV/r (400/100 mg dos veces al día) y 3TC (150 mg dos veces al día) frente a una terapia triple constituida por LPV/r más 2 ITIAN en una combinación de dosis fija. En este estudio, el recuento basal de CD4+ fue de aproximadamente de 325 células/mm³, 43% de los pacientes tenía una carga viral elevada (RNA del VIH > 100.000 copias/ml), y sólo el 3% tenía antecedentes de SIDA. Ningún paciente tenía mutaciones de resistencia a los ITIAN o a los IP.

Una particularidad de este estudio es que en el grupo control, la FDC más frecuentemente utilizada fue AZT/3TC (54%), seguida por TDF/FTC (37%) y ABC/3TC (9%). El uso mayoritario de AZT/3TC se explica porque la elección de los ITIAN se basó en las directrices nacionales de tratamiento de los distintos países participantes, muchos de los cuales se encontraban en Latinoamérica. La combinación de AZT/3TC sigue siendo la principal opción en países no industrializados, mientras que sólo es una alternativa en regiones con ingresos altos como EE.UU. y Europa.^{45,46,139}

Los resultados reportaron una eficacia a las 48 semanas de 88% en el grupo de la biterapia y 84% en el grupo de la terapia triple según el análisis por intención de tratar *snapshot*, por lo que el régimen LPV/r más 3TC cumplió con la no-inferioridad. En el análisis de eficacia *on-treatment*, las tasas de respuesta fueron de 96% y 97% para las ramas de biterapia y terapia triple, respectivamente. Adicionalmente, no se observaron tasas de eficacia diferentes en los sujetos con carga viral >100.000 copias/mL, ni en el incremento del recuento de CD4+.

Las tasas de fracaso virológico fueron similares entre los grupos de terapia doble y triple (5% vs 6%, respectivamente). En estos pacientes, la mayoría tenía cargas virales bajas en el momento del fracaso, por lo que el número de pruebas genotípicas que amplificaron fue bajo. La selección de mutaciones de resistencia fue observada en tan sólo 2 pacientes en el grupo de biterapia, quienes desarrollaron la mutación M184V contra el 3TC. No se observaron mutaciones en los fracasos del grupo control y no se

observaron mutaciones de resistencia asociadas a la proteasa en ninguno de los grupos.

En cuanto a la seguridad, se observó un número significativamente menor de eventos adversos grado II-III en el grupo expuesto a biterapia, en comparación con el brazo de la triple terapia. Adicionalmente, hubo menos personas con LPV/r más 3TC con interrupción precoz del tratamiento debido a eventos adversos o muerte (1% vs 5%). Los efectos secundarios más comunes fueron los trastornos lipídicos (11% y 8%) y diarrea (7% en ambos grupos).¹⁴⁶

En resumen, el estudio demostró que la biterapia compuesta por LPV/r más 3TC fue no inferior a LPV/r más 2 ITIAN, indistintamente de la carga viral basal, además de que no dio lugar al desarrollo de resistencia a inhibidores de proteasa. Sin embargo, es de destacar que la mayoría de los sujetos de la rama control del estudio GARDEL fueron tratados con AZT/3TC, la cual es una combinación no preferente debido a su menor eficacia y tolerancia. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones generales acerca de su uso, aunque esta estrategia podría ser una opción útil en países y escenarios de recursos limitados. Nuevos estudios con TDF/FTC o ABC/3TC, así como con otros IP/r con mayor eficacia o tolerabilidad, son necesarios para poder demostrar la utilidad real de esta estrategia.

III. ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN EN PACIENTES CON EXPERIENCIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA SOSTENIDA

Además del escenario clínico de los pacientes naïve, existen otros en los que es relativamente frecuente que los regímenes de TARV sean cambiados una vez que se ha alcanzado la supresión virológica. Estos cambios pueden producirse de forma proactiva (para evitar posibles problemas) o reactivos, en respuesta a diferentes problemas clínicos. Por ejemplo, se pueden producir cambios para evitar el riesgo de teratogenicidad y para optimizar la farmacocinética en embarazadas, mientras que en otros pacientes el tratamiento puede ser cambiado para mejorar la adherencia o la tolerancia, para satisfacer los deseos del paciente, por la conveniencia de preservar futuras opciones terapéuticas, para evitar interacciones farmacológicas o para reducir los costos. Sin embargo, en estos escenarios sigue siendo de suma importancia mantener la supresión virológica.

Existe una gran variedad de estrategias para cambiar de forma segura uno o más componentes del TARV sin perder la supresión virológica, tanto en pacientes que se encuentran en su primera línea de tratamiento como en aquellos con experiencia terapéutica más extensa.^{45-47,147,148}

III.I. Simplificación de regímenes basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En ocasiones se hace necesario cambiar los regímenes terapéuticos en aquellos pacientes que han experimentado intolerancia o toxicidad asociada al EFV, a pesar de que hayan sido efectivos en controlar la replicación viral. En estos casos, se puede sustituir el EFV por otros ITIAN, lo cual permite mantener la supresión virológica con fármacos de la misma clase farmacológica, al mismo tiempo que se resuelve el efecto secundario del EFV.^{149,150}

La disponibilidad de NVP en una formulación de 400 mg una vez al día y la inducción enzimática del EFV, permiten el cambio de EFV a NVP, sin aumentar de forma significativa la complejidad del régimen cuando se combina con cualquiera de las co-formulaciones de ITIAN, ABC/3TC o TDF/FTC, y sin necesidad de utilizar dosis fraccionadas de NVP.⁶⁹ Adicionalmente, cuando se utiliza como sustituto del EFV, no se ha observado aumento del riesgo de hepatotoxicidad o exantema inducido por NVP en relación con el número elevado de CD4+.¹⁵¹

La sustitución de EFV por los ITIAN de segunda generación, RPV y ETR, también es factible,^{150,152} especialmente cuando hay trastornos neuropsiquiátricos asociados al uso de EFV.¹⁵³ A pesar de la inducción en el metabolismo de RPV, el cambio de EFV por RPV permite además mantener un FDC con un sólo comprimido mediante la administración de la co-formulación de RPV/TDF/FTC.⁴² Aunque la experiencia es limitada, los datos de un ensayo clínico demuestran que se puede hacer el cambio sin pérdida de la supresión virológica.¹⁵⁰

El desarrollo de la co-formulación de ELV/TDF/FTC/COBI, ha permitido plantear su uso como estrategia de simplificación o cuando aparecen problemas de toxicidad o tolerancia a los regímenes compuestos por ITIAN, permitiendo además mantener un FDC de un comprimido diario, en el caso concreto de los pacientes tratados con EFV/TDF/FTC. Un ensayo clínico abierto, multicéntrico y aleatorizado, recientemente reportó tasas de eficacia similares a las 48 semanas entre aquellos pacientes tratados con ELV/TDF/FTC/COBI y aquellos que continuaron un régimen basado en ITIAN (93% vs 88%, respectivamente).¹⁵⁴ Adicionalmente, el cambio a ELV/TDF/FTC/COBI fue bien tolerado, no se observaron casos de emergencia de resistencia y se observó una mejoría de los efectos neuropsiquiátricos en aquellos pacientes que previamente estaban siendo tratados con EFV.¹⁵⁴ A pesar de estos hallazgos, dicho estudio aún sigue en marcha y la experiencia con esta estrategia es muy limitada, por lo que habrá que esperar los resultados a largo plazo para poder establecer recomendaciones sobre esta estrategia.

Otro enfoque válido pero menos adecuado para algunos pacientes en cuanto a la comodidad del régimen es el cambio de EFV por IP/r. El cambio de un antirretroviral

por MVC también es factible y podría tener utilidad en el manejo de la dislipidemia asociada a antirretrovirales. Sin embargo, la experiencia que apoya esta estrategia es limitada y depende de la determinación previa del tropismo.¹⁵⁵

III.II. Simplificación de regímenes basados en inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.

Como clase farmacológica, los IP se asocian a dislipidemia y trastornos gastrointestinales, como las náuseas y la diarrea, que habitualmente son leves o moderados.^{45,46,139,156} Además, todos los IP pueden estar asociados con anomalías en la conducción cardíaca, en particular la prolongación del intervalo PR.¹⁵⁷ El RTV, por su parte, se asocia también a hepatotoxicidad, dislipidemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina y efectos gastrointestinales.⁸⁴

La sustitución de los IP/r por otro agente, con la intención de facilitar la adherencia y manejar la lipodistrofia y los trastornos metabólicos asociados a su uso en pacientes con supresión virológica sostenida, es una de las estrategias de simplificación más evaluadas desde la aparición de los primeros componentes de esta clase farmacológica. Los actuales IP son más potentes y más fáciles de administrar que los primeros. Sin embargo, requieren de su potenciación farmacológica con RTV. Esto implica que aquellos pacientes que experimentan trastornos gastrointestinales, metabólicos (dislipidemia, hiperglicemia y resistencia insulínica) o interacciones farmacológicas habitualmente asociadas al uso de RTV,⁸⁴ puedan necesitar cambios a regímenes de TARV con perfiles metabólicos o de tolerancia más respetuosos.

Estrategias con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y análogos de nucleós(t)idos.

Las sustituciones de los primeros IP por EFV, NVP o ABC constituyen algunas de las estrategias más extensamente estudiadas.

En general, los estudios con ambos ITINAN, EFV y NVP, han demostrado menores tasas de fracaso virológico que los pacientes que mantenían regímenes basados en IP, por lo que se considera una estrategia de simplificación recomendable.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Por el contrario, no se recomienda la simplificación con ABC debido a su mayor riesgo de fracaso virológico.^{161,162}

La simplificación de los regímenes basados en IP a otro con EFV o NVP ha demostrado además ventajas adicionales, especialmente en la adherencia y en la calidad de vida de los pacientes.^{159,163,164} Adicionalmente, también ha demostrado tener un papel en el manejo de la lipodistrofia,^{163,165-168} y de los trastornos metabólicos, mejorando los

niveles séricos de glucosa e índices de resistencia a la insulina,^{165,166,169,170} así como de colesterol total, HDL y triglicéridos.^{164,169,171}

Etravirina (ETR) es el primer ITINAN de segunda generación que fue comercializado. Es un inhibidor diarilpirimidínico, con demostrada seguridad y eficacia frente a cepas de VIH resistentes a EFV y NVP,¹⁷²⁻¹⁷⁴ puede administrarse tanto una como dos veces al día¹⁷⁵ y tiene un buen perfil de tolerancia, con significativamente menos toxicidad a nivel del SNC en comparación con EFV y buen perfil metabólico.¹⁷⁶ Debido a estas características, también es un fármaco susceptible de ser empleado en estrategias de simplificación, especialmente en pacientes que no pueden recibir EFV o NVP.

En este sentido, un ensayo clínico piloto (ETRASWITCH), en el que pacientes en tratamiento estable con IP/r y supresión virológica sostenida fueron aleatorizados a mantener el mismo tratamiento basado en IP/r o a cambiar a ETR, demostró tasas similares de eficacia. Adicionalmente, también fue evidente una mejoría en los niveles de colesterol total, triglicéridos y glicemia, por lo que esta estrategia podría tener utilidad en el manejo de los trastornos metabólicos de los pacientes tratados con IP/r.¹⁷⁷

La RPV, el último ITINAN de segunda generación desarrollado, también constituye un fármaco susceptible de ser utilizado en regímenes de simplificación de pacientes tratados con IP/r que mantienen supresión virológica sostenida. Esto es gracias a su buen perfil de eficacia y seguridad en pacientes naïve,⁷⁸ y a la disponibilidad de una co-formulación con TDF/FTC con un régimen de administración de una vez al día.

El ensayo clínico SPIRIT, internacional, multicéntrico y aleatorizado, evaluó la eficacia y seguridad del cambio a la co-formulación compuesta por RPV/TDF/FTC en pacientes que mantenían supresión virológica sostenida mientras recibían un régimen basado en IP/r.¹⁷⁸ En este estudio, los pacientes tenían una experiencia terapéutica limitada a 1-2 regímenes previos y no tenían experiencia previa o mutaciones a ninguno de los ITINAN conocidos. Los resultados de eficacia a las 24 semanas demostraron la no-inferioridad de esta estrategia para mantener la supresión virológica respecto a la continuación de un TARV estándar compuesto por IP/r más 2 ITIAN. A las 48 semanas, las tasas de supresión virológica eran similares para ambos grupos de tratamiento. Adicionalmente, la tasa de fracaso virológico fue baja y el desarrollo de mutaciones de resistencia fue infrecuente (<1%) en aquellos pacientes expuestos a RPV/TDF/FTC que experimentaron fracaso virológico. Finalmente, también se observó una mejoría significativa en los valores de colesterol total, LDL, triglicéridos y en el índice colesterol total/HDL después del cambio a RPV/TDF/FTC.

En resumen, se puede concluir que la sustitución de un IP por un agente ITINAN a menudo resulta en un régimen más cómodo, y que generalmente es seguro desde el punto de vista virológico cuando se utiliza en pacientes con supresión virológica

sostenida. La mayor simplicidad de los regímenes conlleva a una mejoría en la calidad de vida y puede contribuir a una supresión sostenida del virus mediante una mejoría en la adherencia a largo plazo. Además, la interrupción del IP también conserva esta clase de agentes para el futuro,^{159,179} y puede ser útil en el manejo de los trastornos metabólicos y efectos secundarios asociados a su uso.

Estrategias con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.

Debido a la complejidad y perfil de tolerancia y seguridad metabólica de la mayoría de los agentes que componen esta clase farmacológica, sólo dos de sus representantes, ATV/r y DRV/r, suelen ser considerados en estrategias de simplificación.

ATV es un IP que se administra acompañado de RTV a dosis de 300/100 mg una vez al día. Adicionalmente, es uno de los IP con mejor perfil de tolerancia y seguridad. De hecho, en varios estudios comparativos se ha observado que ATV tiene un efecto menor que otros IP/r sobre los lípidos y la homeostasis de la glucosa.^{97,180-188}

Algunos ensayos clínicos y observacionales han mostrado que el cambio de un IP/r a ATV/r es una estrategia bien tolerada y segura, que permite mantener la supresión virológica a la vez que se mejoran la calidad de vida de los pacientes y el perfil lipídico.^{182,186} No obstante, no se ha podido demostrar que tenga utilidad en el manejo de los cambios en la composición de la grasa corporal que se producen en la lipodistrofia.¹⁸⁹

DRV/r es el único IP/r que ha sido registrado con dos dosis de administración (800/100 mg una vez al día y 600/100 mg dos veces al día). Estas abarcan todos los escenarios terapéuticos de la infección por el VIH, desde la primera línea de tratamiento en pacientes sin mutaciones de resistencia, hasta los sujetos con amplia experiencia terapéutica y múltiples mutaciones de resistencia.¹⁹⁰ Esto es posible gracias a sus características farmacocinéticas y a su alta barrera genética, la cual guarda relación a su vez con la alta afinidad del DRV por la proteasa y larga vida media de disociación.¹⁹¹⁻¹⁹³

Algunos autores han reportado la eficacia del DRV/r como estrategia de simplificación de pacientes previamente tratados sin exposición previa al DRV/r y supresión virológica sostenida.¹⁹⁴ En un estudio multicéntrico y con un sólo grupo de estudio, hasta un 92% de los pacientes mantuvieron la supresión virológica a las 48 semanas en el análisis de eficacia por intención de tratar, y no se observaron mutaciones asociadas al DRV/r en los pacientes que experimentaron fracaso. Adicionalmente, el cambio fue muy bien tolerado por los pacientes y se evidenció una disminución significativa de los triglicéridos.¹⁹⁴

En resumen, existen varios estudios clínicos que ponen en evidencia la utilidad de ATV/r como estrategia de simplificación en pacientes tratados con regímenes basados en otros IP/r, habitualmente con posologías más complejas y con peor perfil de tolerancia y toxicidad, sin incrementar el riesgo de perder la supresión virológica y mejorando el perfil metabólico del paciente. Contrariamente a la extensa evidencia que hay con regímenes basados en ATV/r, existen pocos datos acerca del uso de DRV/r. Sin embargo, debido a sus características farmacocinéticas, su buen perfil de tolerancia y seguridad, incluso a nivel metabólico, esté fármaco podría tenerse también en cuenta en este escenario. Adicionalmente, no suele asociarse a ictericia ni a litiasis renal,¹⁹⁵ por lo que podría ser útil en sujetos particulares que no son susceptibles de usar ATV/r por estas causas.

Estrategias con inhibidores de la integrasa.

El uso de RAL no requiere de la administración conjunta con alimentos y debe ser utilizado dos veces al día. Su administración una vez al día ha demostrado ser inferior en comparación con la dosis de dos veces al día como simplificación de regímenes basados en IP/r.¹⁹⁶ A pesar de que no constituye un régimen más simple que los regímenes de administración diaria basados en IP/r, su buen perfil de tolerancia y demostrada eficacia en pacientes naïve y multirresistentes,^{120,124,197} lo hacen adecuado para sustituir los IP/r, especialmente cuando aparecen problemas de tolerancia o toxicidad asociados a su uso.

No obstante, los ensayos clínicos que han evaluado la sustitución de IP/r por RAL han mostrado resultados contradictorios debido principalmente a la actividad del régimen de base.^{198,199} En el estudio SWITCHMRK,¹⁹⁹ con la intención de evaluar si se reducían los efectos secundarios asociados a LPV/r, se comparó la sustitución de LPV/r por RAL frente a la continuación de terapia triple basada en LPV/r en pacientes que ya recibían un régimen supresor con LPV/r.

En este estudio multicéntrico, doble ciego y enmascarado, los pacientes fueron aleatorizados para recibir triple terapia basada en RAL (grupo experimental) o continuar con LPV/r (grupo control). Los resultados mostraron una mayor reducción en las concentraciones de lípidos séricos en la rama experimental. Sin embargo, la proporción de pacientes en la rama experimental que mantuvieron cargas virales de VIH <50 copias/mL en la semana 24 fue de 84%, mientras en el grupo control fue de 91%, por lo que no se pudo demostrar la no inferioridad en cuanto a la eficacia virológica.¹⁹⁹

Estos resultados pueden explicarse debido a la heterogeneidad de los sujetos incluidos en el estudio, ya que participaron muchos pacientes con amplia experiencia antirretroviral y con fracasos virológicos previos. De hecho, los sub-análisis

demonstraron que los pacientes sin fracasos virológicos previos tenían tasas de supresión virológica similares en ambos grupos de tratamiento. Las mutaciones de resistencia archivadas contra los ITIAN que pudieran haber estado presentes en estos pacientes y la baja barrera genética del RAL, probablemente condicionaron un régimen con menor potencia virológica y, por lo tanto, menos eficaz y que además se asoció al desarrollo de mutaciones de resistencia al RAL.¹⁹⁹

Por el contrario en el estudio SPIRAL,¹⁹⁸ el cual fue diseñado como un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, para establecer la no inferioridad en la eficacia virológica del cambio de un IP/r por RAL, fue capaz de demostrar la no inferioridad.

En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados a continuar en terapia triple supresora basada en IP/r o a sustituir el IP/r por RAL y, al igual que en el SWITCHMRK,¹⁹⁹ hasta 38% de los pacientes tenían historia de fracasos virológicos previos y exposición previa a terapias sub-óptimas basadas en ITIAN. No obstante, aunque también demostró mejoría en los parámetros lipídicos en los pacientes que cambiaron a RAL, la proporción de pacientes que no experimentaron fracaso terapéutico a las 48 semanas fue de 89% en el grupo de RAL y de 87% en el grupo control, lo cual cumplió con el criterio de no inferioridad pre-establecido.¹⁹⁸

El desarrollo de la co-formulación de ELV/TDF/FTC/COBI, también ha permitido plantear su uso como estrategia de simplificación o cuando aparecen problemas de toxicidad o adherencia relacionados con los IP/r. Un ensayo clínico abierto, multicéntrico y aleatorizado, recientemente reportó tasas de eficacia similares a las 48 semanas entre aquellos pacientes tratados con ELV/TDF/FTC/COBI y aquellos que continuaron un régimen basado en IP/r (94% vs 87%, respectivamente).²⁰⁰ Adicionalmente, el cambio a ELV/TDF/FTC/COBI fue bien tolerado, no se observaron casos de emergencia de resistencia y se observó una mejoría de los efectos adversos gastrointestinales y del perfil lipídico, especialmente a nivel de los triglicéridos, en los pacientes que cambiaron a ELV/TDF/FTC/COBI.²⁰⁰ A pesar de estos hallazgos, dicho estudio aún sigue en marcha y la experiencia con esta estrategia es muy limitada.

En resumen, en pacientes bajo tratamiento con IP/r y con supresión virológica sostenida, el cambio a regímenes basados en RAL puede ser una opción segura que permite resolver problemas de toxicidad asociada a los IP/r. Sin embargo, es necesario seleccionar bien al paciente, teniendo en cuenta la historia farmacológica y los fracasos virológicos previos, para poder evitar terapias sub-óptimas con RAL que pueden llevar al fracaso virológico. Por otro lado, el cambio a la co-formulación de ELV/TDF/FTC/COBI parece ser una estrategia adecuada, aunque habrá que esperar los resultados a largo plazo de los estudios en marcha para poder hacer recomendaciones sobre su uso.

Estrategias ahorradoras de ritonavir.

ATV es el único IP que puede ser administrado sin RTV como potenciador a dosis de 400 mg/día, siempre y cuando no se utilice conjuntamente con TDF o con inhibidores de bomba de protones. Cuando se administra sin potenciar, se mejora aún más la tolerancia del ATV, la hiperbilirrubinemia y la ictericia son menos frecuentes y se disminuye más su impacto metabólico. Estas características hacen que la combinación de ATV más la co-formulación de ABC/3TC sea susceptible de ser utilizada como estrategia de simplificación ahorradora de RTV en pacientes que mantienen supresión virológica sostenida y que son tratados con IP/r u otras clases de antirretrovirales.

Varios estudios clínicos y observacionales han demostrado que el cambio a ATV no potenciado más 2 ITIAN (principalmente ABC/3TC) es generalmente bien tolerado, mantiene tasas altas de eficacia virológica y aporta beneficios metabólicos.^{180,186,201,202} Incluso, según los resultados del estudio ASSURE, ATV no potenciado más ABC/3TC puede ser utilizado también como estrategia ahorradora de TDF, ya que además de mantener la supresión virológica, es capaz de mejorar significativamente los biomarcadores óseos.²⁰³

Aunque ATV no potenciado es menos eficaz que un IP/r en pacientes naïve y pre-tratados en situación de fracaso virológico,⁹⁸ una variante de estrategia de simplificación, conocida como estrategia de inducción-mantenimiento, ha sido evaluada en varios estudios clínicos.^{201,204} En el estudio ARIES, pacientes naïve iniciaron un régimen compuesto por ATV/r más ABC/3TC y a las 36 semanas, cuando ya habían alcanzado la supresión virológica, los pacientes fueron aleatorizados a continuar con ATV/r o a cambiar a ATV no potenciado más ABC/3TC por 48 semanas adicionales. La eficacia de ATV no potenciado fue no inferior a las 86 semanas en comparación con ATV/r. Adicionalmente, la pauta fue bien tolerada y no se observó desarrollo de mutaciones en la proteasa en el 2% de los pacientes que experimentaron fracaso.²⁰⁴ Los resultados a 144 semanas demostraron que se mantiene una elevada tasa de supresión virológica y una menor tasa de eventos adversos grado II-IV e hiperbilirrubinemia, además de que no se observó un incremento en los biomarcadores inflamatorios y en el riesgo cardiovascular medido mediante la escala de Framingham.^{205,206}

En resumen, ATV no potenciado más ABC/3TC constituye un régimen seguro y eficaz como estrategia de simplificación ahorradora de RTV y TDF en pacientes con supresión virológica sostenida. A pesar de que sólo puede emplearse en pacientes con HLA B*5701, los resultados de eficacia y seguridad obtenidos tanto a corto como a largo plazo,^{180,186,201,202,206} apoyan la recomendación para utilizar este régimen como estrategia de simplificación.⁴⁵ Adicionalmente, su uso es capaz de mejorar la tolerancia al ATV y puede servir además para ahorrar costes derivados de los antirretrovirales.

Monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.

El uso de IP/r en monoterapia, como estrategia ahorradora de ITIAN y de simplificación, ha sido evaluado en múltiples escenarios clínicos. Tanto en pacientes naïve como en rescate precoz, las tasas de eficacia son inferiores y tienen más riesgo de selección de mutaciones que la terapia triple estándar,^{207,208} por lo que no se recomienda en estos escenarios. Sin embargo, en pacientes con supresión virológica sostenida, los estudios han demostrado que la monoterapia con IP/r, en particular con LPV/r y DRV/r, es capaz de mantener la supresión virológica.^{209–211} En vista de esto y gracias a que ofrece una serie de beneficios potenciales, incluyendo la posibilidad de reducir toxicidades relacionadas con los ITIAN, su menor coste en comparación con la terapia doble o triple estándar, y a que conserva futuras opciones de tratamiento, la monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación ha ganado interés en los últimos años.

No obstante, las tasas de supresión virológica observadas en los ensayos clínicos dependen de la definición de eficacia utilizada en cada uno de ellos. Adicionalmente, algunos aspectos siguen pendientes de aclarar, como su capacidad de mantener la supresión virológica en el SNC y su seguridad a largo plazo.²¹² Adicionalmente, la tasa de fracasos virológicos es ligeramente más alta que con la terapia triple estándar, aunque la probabilidad de seleccionar mutaciones de resistencia es baja.²¹³ Por todo esto, no existe consenso en las distintas guías de manejo de la infección por VIH respecto al uso de la monoterapia.^{45–47,214} Sin embargo, esta situación puede cambiar a medida que los resultados de nuevos estudios clínicos estén disponibles.

En las guías europeas (EACS), italiana y española, se recomienda el uso de la monoterapia con LPV/r dos veces al día o DRV/r una vez al día, como una opción válida en los pacientes con intolerancia a los ITIAN o como estrategia de simplificación del tratamiento.^{47,214,215} Igualmente, destacan que esta estrategia sólo debería ser aplicada en pacientes sin antecedentes de fracasos previos a IP y que han tenido una carga viral de VIH <50 copias/mL durante al menos 6 meses. Además, también se debe prestar atención a los aspectos farmacocinéticos, al nivel de adhesión esperado y a las necesidades individuales del paciente. La monoterapia con IP/r no debe ser utilizada en pacientes co-infectados con hepatitis viral B crónica.

En E.U.A., la monoterapia con IP/r es considerada por la *International AIDS Society (IAS-USA)* únicamente para ser utilizada en circunstancias especiales, cuando problemas de toxicidad o tolerancia lo requieren,⁴⁶ mientras que el *Department of Human Health Service (DHHS)* no lo recomienda fuera del contexto de ensayos clínicos.⁴⁵

Biterapias.

Como se ha dicho, el uso de la monoterapia con IP/r tiene limitaciones importantes y sólo es susceptible de ser utilizada en pacientes con características muy concretas. Por otra parte, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos fase III, que han evaluado la eficacia y seguridad de DRV/r, ETR, RAL y MVC, en combinación con un tratamiento basal optimizado,^{143,172,197,216} han mostrado que se requieren al menos dos fármacos activos para alcanzar la supresión virológica en pacientes en situación de fracaso virológico. Por todo esto y gracias a que la combinación de IP/r más otro fármaco antirretroviral ha mostrado también tener una eficacia similar, aunque limitada, al TARV estándar como estrategia ahorradora de ITIAN en pacientes naïve,^{65,131,146} las biterapias basadas en IP/r han emergido también como estrategias alternativas de simplificación. De acuerdo a los resultados de estudios observacionales, su uso podría ser especialmente relevante en pacientes con amplia experiencia terapéutica que reciben regímenes supresores con un alto número de comprimidos o con problemas de toxicidad establecida o potencial a largo plazo.²¹⁷

La biterapia basada en IP/r como estrategia de simplificación ha sido comparada con el TARV triple estándar en varios estudios. Sin embargo la experiencia con esta estrategia sigue siendo limitada.

En el estudio ACTG A5110, la proporción de pacientes que mantuvo la supresión virológica fue similar en los pacientes que cambiaron de d4T o AZT a ABC con respecto a aquellos que cambiaron a LPV/r más NVP.¹⁷¹ Resultados similares fueron observados en el estudio MULTINEKA, en el que el 82% de los pacientes aleatorizados a recibir LPV/r más NVP mantuvo la supresión virológica, en comparación con el 61% en el grupo de tratamiento triple.²¹⁸ En otro estudio, conocido como NoNUKE, la simplificación con IP más EFV o NVP demostró similar eficacia a la terapia triple, además de permitir la recuperación de la pérdida de tejido adiposo en pacientes con lipodistrofia establecida por el uso de ITIAN timidínicos.²¹⁹

La simplificación con DRV/r más ETR ha mostrado resultados de eficacia y tolerancia prometedores en pacientes con experiencia terapéutica previa. No obstante y a pesar de que se han reportado tasas de supresión virológica elevada con esta estrategia, los estudios que la han evaluado han sido pequeños, observacionales y no comparativos,^{220,221} por lo que la experiencia es limitada y no pueden generalizarse recomendaciones acerca de su uso.

La utilización de un régimen compuesto por un IP/r más RAL como LDR ahorrador de ITIAN fue explorada inicialmente en pequeños estudios observacionales, en los que pacientes en situación de fracaso virológico o con intolerancia a los ITIAN fueron cambiados a IP/r (incluyendo DRV/r en algunos casos) más RAL, mostrando buenos y prometedores resultados de eficacia y buen perfil de seguridad.²²²⁻²²⁴

En un estudio exploratorio, la combinación LPV/r más RAL demostró su eficacia y seguridad como estrategia de simplificación en pacientes con RNA del VIH-1 <50 copias/mL, en comparación con la terapia triple estándar. En este estudio, la supresión virológica después de 48 semanas se mantuvo hasta en un 92% de los pacientes en la rama tratada con LPV/r más RAL. Aunque se trata de un estudio exploratorio y la experiencia con esta estrategia es limitada, podría ser de utilidad en pacientes con toxicidades asociadas a los ITIAN en los que los IP son considerados como opción terapéutica.²²⁵

Similarmente, la biterapia compuesta por DRV/r (800/100 mg una vez al día) más RAL, demostró tasas elevadas de eficacia cuando se utilizaba como estrategia de simplificación en pacientes con supresión virológica que recibían tratamiento estándar con LPV/r más TDF/FTC. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir biterapia con DRV/r más RAL o a continuar con LPV/r más TDF/FTC. A las 24 semanas, 96% de los sujetos en la rama de biterapia y 97% en la rama de LPV/r más TDF/FTC, mantuvieron cargas virales <50 copias/mL. Adicionalmente, se observó una mejoría de >10% en la tasa de filtración glomerular en 25% de los pacientes en el grupo de biterapia, en comparación con el 11% observado en el grupo de terapia triple. Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos, también se observó una mejoría en los niveles de β 2-microglobulina urinaria, lo cual sugiere que la discontinuación de TDF y la simplificación a la biterapia podrían ser beneficiosas a largo plazo y podría tener utilidad en el manejo de la nefrotoxicidad derivada del uso de antirretrovirales.²²⁶

En cuanto a la simplificación con biterapias compuestas por MVC más IP/r, se trata de una estrategia que ha sido apenas explorada en estudios observacionales con pacientes de la práctica clínica. Un estudio realizado con 82 pacientes en tratamiento antirretroviral, evaluó la eficacia del cambio a MVC, observándose altas tasas de supresión virológica después del cambio. Sin embargo, se trata de un estudio observacional, en el que MVC se administró en la mayoría de los casos junto a 800/100 mg de DRV/r una vez al día, con una muestra reducida en la que se utilizaron distintas dosis de MVC y con una población muy heterogénea que incluyó, tanto pacientes con supresión virológica, como pacientes en situación de fracaso virológico.²²⁷ Por lo tanto, la evidencia acerca de la eficacia y seguridad de las biterapias compuestas por MVC más IP/r es aún muy limitada. No obstante, otros ensayos clínicos que proporcionen información adicional están actualmente en curso.²²⁸

La biterapia con IP/r más 3TC también ha sido explorada como estrategia de simplificación. En el estudio ATLAS, con un diseño exploratorio de una sola rama, se simplificaron 40 sujetos con supresión virológica y en tratamiento con ATV/r más 2 ITIAN, a recibir ATV/r más 3TC (300 mg una vez al día). A las 48 semanas, se observaron 4 (10%) discontinuaciones, de las cuales sólo una se debió a fracaso virológico. No se

observaron eventos adversos inesperados y no hubo cambios significativos en el recuento de CD4+, niveles de bilirrubina, niveles plasmáticos de ATV, adherencia y distribución de grasa corporal. Sin embargo se observó un descenso significativo en los niveles plasmáticos de creatinina, un incremento en el colesterol total y LDL plasmáticos, y un aumento de la densidad mineral ósea.²²⁹

Recientemente, otro estudio conocido como SALT, comparó la simplificación a ATV/r más 3TC respecto a ATV/r más 2 ITIAN. A diferencia del ATLAS, este estudio era aleatorizado y abierto, y su objetivo era evaluar la no inferioridad. Los resultados preliminares a 24 semanas sugieren que la pauta de ATV/r más 3TC es segura y eficaz a corto plazo, con tasas de eficacia de 87,5% para el grupo con biterapia y 92,5% para el grupo control.²³⁰

A pesar de la poca experiencia utilizando biterapias con IP/r más 3TC, los resultados de eficacia a corto plazo en un limitado grupo de pacientes expuestos a ATV/r más 3TC en estudios de simplificación, así como los resultados obtenidos en el escenario de los pacientes naïve, sugieren que esta pauta podría ser eficaz como estrategia LDR. Sin embargo, es necesario esperar los resultados de otros estudios clínicos en marcha,²³¹ con un mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento, para poder establecer recomendaciones sobre su uso.

Otras estrategias de biterapia que no incluyen ITIAN ni IP/r han sido también exploradas con la intención de buscar regímenes alternativos y útiles en escenarios en los que la tolerancia, co-morbilidades y mutaciones de resistencia limitan su uso.

En este sentido se ha evaluado la simplificación con ETR más RAL y MVC más RAL, en este último, luego de haber alcanzado la supresión virológica durante una fase de inducción en la que además se administraba TDF/FTC. En ambos estudios las tasas de eficacia reportadas fueron elevadas y no hubo efectos adversos inesperados.^{232,233} Sin embargo, hay que tener en cuenta que la experiencia con estos regímenes está limitada a estudios observacionales con un número muy reducido de individuos. Además, constituyen combinaciones cuyos componentes tienen una barrera genética menor a la de los IP/r por lo que hay que tener en cuenta la historia farmacológica y los fracasos previos que pueden haber experimentado los pacientes. Por estos motivos, no suelen recomendarse extensamente y sólo podrían considerarse en aquellos casos en los que no pueden emplearse otras estrategias de simplificación mejor estudiadas.

Finalmente, de la evidencia obtenida de los distintos estudios que evalúan la biterapia como estrategia de simplificación, se puede deducir que es una estrategia con potencial utilidad para evitar toxicidad derivada de ITIAN y ahorrar costes. Las biterapias compuestas por LPV/r más RAL y ATV/r más 3TC son las que hasta el momento han mostrado mejores datos de eficacia y seguridad. Sin embargo, es

importante tener en cuenta que la experiencia con estas estrategias es limitada a un número reducido de pacientes en estudios clínicos exploratorios, se requiere del uso de ritonavir como potenciador y no pueden ser utilizadas en pacientes con fracasos previos a INI o al 3TC. Además, no existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que se desconoce el potencial impacto en el desarrollo de mutaciones a los agentes que las componen.

IV. ESTRATEGIAS SIMPLIFICADAS EN PACIENTES CON EXPERIENCIA ANTIRRETROVIRAL PREVIA EN SITUACIÓN DE FRACASO VIROLÓGICO

Los regímenes TARV para los pacientes en situación de fracaso virológico deben incluir los fármacos disponibles con mayor actividad posible, teniendo en cuenta los resultados acumulados de genotipos previos, el historial de tratamientos y efectos adversos, así como la disponibilidad de nuevos fármacos pertenecientes a clases de fármacos nuevas o ya conocidas. Actualmente se recomienda que los regímenes de rescate deben contener al menos tres agentes antirretrovirales con plena actividad.^{45,46,139} Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en este escenario,^{143,172,197,216} han mostrado que al menos dos fármacos activos son suficientes para alcanzar la supresión virológica.

Aunque se considera que una estrategia de simplificación es aquel cambio en el tratamiento antirretroviral que se produce cuando el paciente tiene supresión virológica completa, frecuentemente los pacientes que están en situación de fracaso virológico requieren estrategias simplificadas como las LDR. Esto se debe a que puede coincidir el fracaso virológico con la existencia de otras morbilidades, toxicidades asociadas a los antirretrovirales y trastornos en la adherencia.

Fracaso virológico temprano.

En general, tras un fracaso virológico, el tratamiento de rescate debe iniciarse lo antes posible después de la confirmación del fracaso y habitualmente se recomienda que esté constituido por 3 fármacos activos. Este criterio se aplica tanto si se trata de un fracaso a regímenes basados en ITINAN, INI, como en IP/r.

No se aconseja retrasar el cambio de los regímenes basados en ITINAN o INI de primera generación, para no favorecer la acumulación de mutaciones de resistencia que puedan limitar la susceptibilidad y actividad futura de la ETR y RPV, en el caso de los ITINAN, o del DTG en el caso de los INI.

Por otra parte, si durante el fracaso se han seleccionado mutaciones de resistencia contra los ITIAN acompañantes, su actividad puede ser limitada y por consiguiente, también puede verse comprometida la actividad de regímenes posteriores basados en fármacos de barrera genética baja, como RAL, ELV y los ITINAN de primera generación. Por este motivo, es habitual que los IP/r formen parte del régimen de rescate, incluso desde los fracasos más precoces.

Lógicamente, en este escenario y en caso de que también exista alguna toxicidad o mutaciones de resistencia asociadas a los ITINAN, las biterapias como estrategias simplificadas constituyen los regímenes que potencialmente conservan más actividad. Datos procedentes de un estudio observacional multicéntrico, así lo sugieren. En este estudio, el IP/r más utilizado fue el DRV/r (82% de los sujetos incluidos), acompañado generalmente por ETR, RAL o TDF. En general, el rescate con la biterapia fue eficaz y bien tolerado. Un 90% de los pacientes incluidos alcanzaron una supresión virológica <50 copias/mL a las 48 semanas, además de que se observó un incremento significativo del recuento de CD4+.²¹⁷ En este estudio, se observó que la biterapia con 2 fármacos plenamente activos, incluyendo un IP/r, podría mejorar la comodidad y tolerabilidad de los regímenes de rescate, a la vez que se proporciona una potencia antiviral suficiente como para alcanzar y mantener la supresión virológica. Adicionalmente, se evidenció el papel de la carga viral baja, el recuento inicial de CD4+ y la sensibilidad genotípica de cada uno de los fármacos que constituyen el régimen, como factores predictivos de respuesta, por lo que la adecuada selección del paciente es crucial en este tipo de estrategias.²¹⁷

Datos procedentes de otros ensayos clínicos también aportan evidencia sobre la utilidad de las biterapias como regímenes simplificados de rescate. Se ha demostrado recientemente la no inferioridad en la eficacia de una pauta ahorradora de ITIAN compuesta por LPV/r más RAL, respecto a un régimen compuesto por LPV/r más 2 ITIAN, en pacientes que estaban en situación de fracaso a su primera línea de tratamiento basada en ITINAN. A pesar de que este estudio provee de evidencia robusta acerca de la eficacia, tolerancia y seguridad de este régimen en este escenario,²³⁴ la experiencia sigue siendo limitada y, aparte del ahorro económico, el posible beneficio en cuanto al ahorro de toxicidades que confiere evitar el uso de ITIAN y su potencial utilidad en países con recursos limitados, es necesario esperar los resultados de otros estudios que aporten mayor información al respecto.²³⁵⁻²³⁷

Otro estudio reciente, conocido como INROADS, ha reportado datos de eficacia a 48 semanas de la biterapia compuesta por 800/100 mg de DRV/r más 400 mg de ETR, ambos administrados una vez al día.²³⁸ En este estudio se incluyeron pacientes en situación de fracaso virológico, pero que tuvieran como máximo no más de 2 fracasos previos a IP/r, y pacientes naïve con mutaciones de resistencia transmitidas para EFV o NVP. Los resultados de eficacia, según el análisis por intención de tratar, reportaron un

89% de supresión virológica a las 48 semanas y tan sólo 2 de los 7 pacientes que experimentaron fracaso virológico, desarrollaron mutaciones de resistencia asociadas a ETR, mientras que ninguno lo hizo para DRV/r. Adicionalmente, fue un régimen bien tolerado y no hubo efectos adversos inesperados. A pesar de estos resultados, se trata de un estudio de una sola rama, abierto y con un número de sujetos incluidos muy limitado, por lo que es difícil generalizar recomendaciones acerca de su uso. No obstante, con la comercialización reciente de 800 mg de DRV en un sólo comprimido y con la próxima disponibilidad de la co-formulación de DRV/COBI, la biterapia con DRV y ETR realmente tiene el potencial de ser no sólo una estrategia ahorradora de nucleósidos sino de ser también un régimen de rescate realmente simple. Por lo tanto, vale la pena realizar ensayos clínicos con un diseño adecuado, que evalúen mejor la eficacia de este régimen.

Fracaso virológico avanzado y pacientes multirresistentes.

Después de 2 o más fracasos virológicos a distintos regímenes, es muy probable que se hayan seleccionado mutaciones de resistencia contra al menos 3 o más clases de antirretrovirales. Además, también es posible observarlo en pacientes sin exposición antirretroviral previa, pero con mutaciones primarias transmitidas.

En general, en los pacientes con múltiple resistencia a los antirretrovirales (MRA), el objetivo también es constituir un régimen de rescate con al menos 2 y, si es posible, con 3 fármacos activos.⁴⁵⁻⁴⁷ En este escenario, los ensayos clínicos han aportado clara evidencia sobre los fármacos más útiles.^{143,172,197,216} Al igual que en los rescates precoces, en el caso de MRA, los regímenes más eficaces deben incluir un IP/r activo contra cepas virales resistentes, como por ejemplo DRV/r.²¹⁶ ETR y RAL aportan importante actividad al régimen si las mutaciones de resistencia a los ITINAN no limitan su actividad y si no hay fracaso previo a raltegravir.^{197,239,240} El tipranavir (TPV/r) y el inhibidor de la entrada enfuvirtide (ENF) también han demostrado su eficacia en el rescate de pacientes con MRA.²⁴¹⁻²⁴⁴ Sin embargo, la limitada tolerancia e interacción con ETR han reducido la utilización del TPV/r y, los efectos locales en el sitio de inyección, los del ENF. Por otra parte, en este escenario es recomendable la realización sistemática del tropismo viral, ya que el MVC también ha demostrado su eficacia en pacientes con MRA.²⁴⁵

En este escenario, si existe fracaso previo a RAL o ELV, es importante realizar un estudio genotípico de la integrasa, ya que son fármacos con barrera genética baja que pueden seleccionar mutaciones de resistencia fácilmente. En estos casos, está indicado el uso del último INI que ha sido desarrollado, DTG, el cual tiene una mayor barrera genética que sus predecesores y ha demostrado buena actividad, tanto *in vitro* como *in vivo* contra las cepas resistentes a RAL y ELV.^{110,246,247} No obstante, su actividad se ve

reducida si durante los fracasos previos a RAL o ELV se han seleccionado algunas mutaciones en el gen de la integrasa, especialmente cuando se desarrollan mutaciones en la posición Q148 acompañada de otras mutaciones.^{246–249} DTG no requiere potenciador farmacológico y se administra una vez al día en la ausencia de mutaciones y dos veces al día cuando las mutaciones de la integrasa están presentes o ha habido fracaso previo a inhibidores de la integrasa.^{247,250} La eficacia de DTG en pacientes con MRA ha sido demostrada, tanto en pacientes sin experiencia previa a RAL, como en pacientes con mutaciones de resistencia asociadas a la integrasa, inclusive cuando la N155H y la Y143C/H/R están presentes (sin mutaciones en la posición Q148).^{247,251,252}

En este escenario, la simplificación del tratamiento es difícil, ya que las mutaciones asociadas a los antirretrovirales pueden limitar la actividad antiviral de los distintos componentes del régimen. Además, es muy importante haber alcanzado previamente la supresión virológica con el tratamiento de rescate. A pesar de esto, la simplificación puede ser una necesidad para facilitar al máximo la adherencia al tratamiento. Debido a esta dificultad, pocos ensayos clínicos de simplificación se han realizado en este escenario y mucha de la evidencia actual procede de estudios observacionales.

En el caso de los pacientes con MRA y sin opciones de rescate con un TARV que contenga al menos 2 fármacos activos, con problemas de adherencia o intolerancia, los regímenes basados en ITIAN que contienen AZT, 3TC, FTC y TDF pueden ser eficaces. En la mayoría de estos casos están presentes, o se sospecha de la existencia, de múltiples mutaciones de resistencia a los ITIAN, incluyendo las que confieren resistencia a los análogos timidínicos AZT y Estavudina (d4T) (TAMs), y mutaciones que confieren resistencia cruzada a toda la clase. Los estudios que evaluaron esta estrategia se llevaron a cabo en una época en que no estaban disponibles los agentes actuales, con mayor potencia antiviral y mejor tolerancia que los antiguos, y demostraron que los regímenes de tratamiento que reciclaban ITIAN podían evitar un deterioro significativo del recuento de CD4+ y controlar la replicación virológica gracias a la actividad residual de estos fármacos.^{253–255} Aunque en la actualidad se cuenta con suficientes antirretrovirales como para constituir un régimen supresor a largo plazo, en el caso de la aparición de problemas de tolerancia, toxicidades o trastornos en la adherencia al tratamiento, un régimen simplificado compuesto por AZT, 3TC, FTC y TDF puede ser utilizado transitoriamente, hasta tener acceso a nuevos fármacos con actividad plena que permitan constituir uno más eficaz o mejor tolerado.

En el caso de pacientes con MRA tratados con ENF, suspender el ENF con la intención de simplificar el régimen ha demostrado que aumenta significativamente el riesgo de que ocurra un rebote virológico.²⁵⁶ En cambio, la sustitución del ENF por RAL es capaz de mantener la supresión virológica en pacientes con MRA, a la vez que se resuelven los efectos locales y la fatiga asociados al uso de ENF.²⁵⁷ La sustitución de ENF por otros agentes como ETR y DRV también ha sido explorada. Sin embargo, a pesar de

que se han reportado resultados de eficacia y tolerancia prometedores, incluso en pacientes con amplia experiencia terapéutica previa o MRA, los estudios son pocos, con un diseño observacional no comparativo y con un número reducido de pacientes incluidos.^{220,221,258,259}

Otro enfoque reciente es el de retirar los fármacos cuya actividad antiviral está reducida o limitada por la presencia de múltiples mutaciones de resistencia. En este sentido, recientemente se ha replanteado la necesidad de utilizar y mantener los ITIAN en los pacientes con MRA. Teniendo en cuenta que existen suficientes agentes comercialmente disponibles como para asegurar la supresión virológica en la mayoría de los pacientes, los ITIAN sólo añaden actividad residual. Por el contrario, pueden añadir toxicidad y encarecer el régimen.

Por estas razones, retirar los ITIAN de regímenes eficaces y supresores en pacientes con MRA, podría ser una estrategia de simplificación eficaz y segura en este escenario. Un estudio observacional con un número limitado de pacientes demostró que una pauta sin ITIAN es igual de eficaz que una que los tenga en pacientes con MRA y mutaciones asociadas a los ITIAN.²⁶⁰ No obstante, aunque se trata de un escenario complicado debido a la complejidad y heterogeneidad de los pacientes, es necesario esperar los resultados de un ensayo clínico actualmente en marcha para poder hacer recomendaciones acerca de su uso.²⁶¹

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis y objetivos del proyecto de tesis en general fueron los siguientes:

Hipótesis general: Mediante el uso de los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles, es posible la constitución de regímenes novedosos capaces de mantener la eficacia y seguridad alcanzada con las combinaciones clásicas del tratamiento antirretroviral, a la vez que permiten la resolución de toxicidades derivadas de los mismos, en pacientes con infección crónica por el VIH y con supresión virológica sostenida procedentes de la práctica clínica habitual.

Objetivo general: Para confirmar esta hipótesis se estableció como objetivo general evaluar la eficacia, seguridad y resolución de toxicidades derivadas de los fármacos antirretrovirales, mediante su uso en combinaciones o regímenes simplificados, en pacientes con infección crónica por el VIH y con supresión virológica completa procedentes de la práctica clínica habitual.

Las hipótesis y objetivos específicos planteados en los estudios que comprenden esta tesis por compendio de publicaciones son los siguientes:

ESTUDIO 1: Antiretroviral simplification with darunavir/ritonavir monotherapy in routine clinical practice: safety, effectiveness, and impact on lipid profile.

Hipótesis:

La administración de DRV/r (800/100 mg una vez al día) en monoterapia como estrategia de simplificación ahorradora de ITIAN, mantiene la supresión virológica del VIH, y es segura y útil en el manejo de la dislipidemia asociada al uso de fármacos antirretrovirales.

Objetivos:

- Evaluar la eficacia virológica e inmunológica de la monoterapia con DRV/r (800/100 mg una vez al día) ,como estrategia de simplificación ahorradora de ITIAN, en pacientes con supresión virológica.
- Determinar la seguridad y utilidad de la monoterapia con DRV/r (800/100 mg una vez al día), como estrategia de simplificación ahorradora de ITIAN, en el manejo de la dislipidemia asociada al uso de antirretrovirales.

ESTUDIO 2: Unboosted atazanavir plus co-formulated lamivudine/abacavir as a ritonavir-sparing simplification strategy in routine clinical practice.

Hipótesis:

La terapia antirretroviral con ATV no potenciado (400 mg una vez al día) en combinación con la co-formulación de ABC/3TC, como estrategia de simplificación ahorradora de RTV, es eficaz y segura en pacientes infectados por VIH-1 con supresión virológica sostenida en la práctica clínica habitual.

Objetivos:

- Evaluar la efectividad del régimen antirretroviral constituido por ATV no potenciado (400 mg una vez al día) más ABC/3TC co-formulados como estrategia de simplificación ahorradora de RTV.
- Evaluar la tolerancia y seguridad del régimen constituido por ATV no potenciado más ABC/3TC co-formulados como estrategia de simplificación en la práctica clínica habitual.
- Evaluar la utilidad de la medición de las concentraciones plasmáticas valle del ATV, cuando es utilizado en combinación con la co-formulación de ABC/3TC en el escenario de la práctica clínica habitual.

ESTUDIO 3: Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression.

Hipótesis:

La sustitución del ENF por RAL, en pacientes con experiencia previa a múltiples fármacos antirretrovirales, con supresión virológica sostenida y con efectos secundarios por el uso de ENF, mantiene la eficacia virológica e inmunológica del tratamiento y permite resolver dichos efectos adversos.

Objetivos:

- Evaluar la eficacia virológica e inmunológica del RAL, como sustituto del ENF, en pacientes con multirresistencia a múltiples fármacos antirretrovirales y con supresión virológica sostenida.
- Evaluar la tolerancia y perfil de seguridad del RAL, en combinación con regímenes de tratamiento antirretroviral de rescate avanzado, incluyendo aquellos que contienen DRV/r o TPV/r.
- Evaluar la resolución de los efectos adversos asociados al uso subcutáneo de ENF cuando es sustituido por RAL, en pacientes con infección crónica por el VIH-1 multirresistente y con supresión virológica completa.

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

Estudio 1

Antiretroviral Simplification with Darunavir/Ritonavir Monotherapy in Routine Clinical Practice: Safety, Effectiveness, and Impact on Lipid Profile.

José R. Santos^{1,2*}, José Moltó^{1,2}, Josep M. Llibre^{1,2}, Eugenia Negro^{1,2}, Isabel Bravo¹,
Arelly Ornelas^{1,3}, Bonaventura Clotet^{1,4}, Roger Paredes^{1,4}.

¹Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain, ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Department of Econometrics, Statistics and Spanish Economy, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain.

PLoS ONE. 2012; 7(5): e37442.

Antiretroviral Simplification with Darunavir/Ritonavir Monotherapy in Routine Clinical Practice: Safety, Effectiveness, and Impact on Lipid Profile

José R. Santos^{1,2*}, José Moltó^{1,2}, Josep M. Llibre^{1,2}, Eugenia Negrodo^{1,2}, Isabel Bravo¹, Arelly Ornelas^{1,3}, Bonaventura Clotet^{1,4}, Roger Paredes^{1,4}

1 Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Universitat Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain, **2** Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Department of Econometrics, Statistics and Spanish Economy, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **4** IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Simplification of antiretroviral treatment (ART) with darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy has achieved sustained suppression of plasma viral load (pVL) in clinical trials; however, its effectiveness and safety profile has not been evaluated in routine clinical practice.

Methodology/Principal Findings: We performed a retrospective cohort analysis of HIV-1-infected patients who initiated DRV/r monotherapy once daily with a pVL <50 copies/mL under ART and at least 1 subsequent follow-up visit in our clinic. The primary study endpoints were the percentage of patients with virological failure (VF, defined as 2 consecutive pVL >50 copies/mL) at week 48, and time to VF. Other causes of treatment discontinuation and changes in lipid profile were evaluated up to week 48. Ninety-two patients were followed for a median (IQR) of 73 (57–92) weeks. The median baseline and nadir CD4+ T-cell counts were 604 (433–837) and 238 (150–376) cells/mm³, respectively. Patients had previously received a median of 5 (3–9) ART lines and maintained a pVL <50 copies/mL for a median of 76 (32–176) weeks before initiating DRV/r monotherapy. Nine (9.8%) patients developed VF at week 48; time to VF was 47.1 (IQR: 36.1–47.8) weeks among patients with VF. Other reasons for changing ART were gastrointestinal disturbances (n = 3), rash (n = 1), and impaired CD4 recovery (n = 2). Median low-density lipoprotein cholesterol levels increased from 116.1 mg/dL at baseline to 137.3 mg/dL at 48 weeks (p = 0.001).

Conclusions/Significance: Treatment simplification with DRV/r monotherapy seems safe and effective in routine clinical practice. Further research is needed to elucidate the effect of DRV/r monotherapy on cholesterol levels.

Citation: Santos JR, Moltó J, Llibre JM, Negrodo E, Bravo I, et al. (2012) Antiretroviral Simplification with Darunavir/Ritonavir Monotherapy in Routine Clinical Practice: Safety, Effectiveness, and Impact on Lipid Profile. PLoS ONE 7(5): e37442. doi:10.1371/journal.pone.0037442

Editor: Nicolas Slika-Cramer, University of Pittsburgh, United States of America

Received: February 3, 2012; **Accepted:** April 19, 2012; **Published:** May 29, 2012

Copyright: © 2012 Santos et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was funded in part by grants from the Spanish AIDS Network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RISCOS/006), NEAT (European AIDS Treatment Network) and Lluita contra la SIDA Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: José R. Santos has received research funding, consultancy fees, and lecture fees from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, VIV Healthcare, and Pfizer. José Moltó has received research funding, consultancy fees, and lecture fees from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, VIV Healthcare, and Pfizer. Josep M. Llibre has received research funding, consultancy fees, and lecture fees from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, and Roche. Eugenia Negrodo has received research honoraria for speaking and serving on advisory boards from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Roche, Janssen-Cilag, and Merck Sharp & Dohme. Bonaventura Clotet has received research funding, consultancy fees, and lecture fees from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Panacos, Pfizer, Roche, and Tibotec. Arelly Ornelas and Isabel Bravo declare no competing interests. Roger Paredes has received consulting fees from Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Roche Diagnostics. The IrsiCaixa AIDS Research Institute and the Lluita contra la SIDA Foundation have received grant support from Pfizer, VIV Healthcare, Siemens, Merck Sharp & Dohme, and Boehringer Ingelheim for studies in which Dr. Paredes serves as principal investigator. This does not alter the authors' adherence to all the PLoS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: jsantos@lscida.org

Introduction

Standard-of-care antiretroviral therapy (ART) combines at least 3 antiretroviral drugs including 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) [1], which may be associated with toxicity arising from mitochondrial dysfunction [2]. NRTI-sparing strategies could potentially be as effective as standard ART, while proving less toxic and preserving future treatment options.

Monotherapy with protease inhibitors (PIs) is particularly attractive as an NRTI-sparing strategy, especially in cases of NRTI-related toxicity or intolerance, and its use in these settings is still recognized in some guidelines [3,4]. Darunavir/ritonavir (DRV/r) may be particularly suited for PI monotherapy, because it has a high genetic barrier, a favorable safety and pharmacokinetic profile, and can be administered once daily [5,6]. Randomized clinical trials have shown that DRV/r monotherapy as a simplification strategy has similar efficacy to triple ART, with

reduced costs and low rates of resistance [7–9]. However, there are concerns that PI monotherapy might be associated with viral evolution in the central nervous system or other compartments with different degrees of penetration, and neurocognitive impairment [10]. Duration of the response to PI monotherapy is unclear, as are the clinical factors associated with virological failure, particularly in routine clinical practice, where the efficacy and safety profile of DRV/r remains largely unknown.

The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety profile of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy as an NRTI-sparing treatment simplification strategy in HIV-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice.

Methods

Our study sample comprised all consecutive patients who had initiated DRV/r monotherapy with an HIV-1 RNA load <50 copies/mL between December 2007 and January 2010. Data were retrieved from a prospectively compiled database (electronic medical records). All selected patients were followed until the last one had completed 48 weeks of follow-up or switched DRV/r monotherapy. Patients started with DRV/r 500/100 mg once daily (Prezista®, Tibotec a division of Janssen-Cilag International, Beerse, Belgium) and were subsequently switched to DRV/r 800/100 mg once daily when 400-mg tablets became commercially available. Patients who had voluntarily discontinued their therapy or who had been lost to follow-up before completing 48 weeks were not considered eligible for the analysis, but were included for the full dataset effectiveness analysis. Demographic and clinical characteristics, viral load, CD4+ T-cell count, creatinine, liver enzymes, and fasting lipid profile (total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, and triglycerides) were recorded when monotherapy was started (baseline) and every 12 weeks thereafter. In addition, adverse events leading to discontinuation of treatment and the development of resistance mutations in those patients whose DRV/r monotherapy failed were also evaluated. The study was approved by the ethics committee from Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, and it was performed according to the stipulations of the Declaration of Helsinki (Seoul, 2008). All patients gave their written informed consent for their medical information to be used in scientific research.

The primary endpoints of the study were the proportion of patients whose DRV/r monotherapy had failed at 48 weeks and their time to virological failure. Virological failure was defined as an increase in viral load >50 copies/mL at 2 consecutive determinations. The first date with HIV-1 viral load >50 copies/mL was used to calculate the time to virological failure. The secondary endpoints were the percentage of patients who discontinued their treatment for any reason, time to treatment discontinuation, the overall percentage of patients who maintained viral suppression, and development of protease resistance mutations. Changes in monotherapy because of toxicity, virological failure, or other patient- or physician-based reasons were recorded to calculate the time and treatment discontinuation rate. Factors associated with virological failure, the percentage of patients with blips, time to blips, and changes in CD4+ T-cell count, creatinine level, and liver and fasting lipid profiles were also analyzed.

To assess the impact of DRV/r monotherapy on lipid profile, we analyzed overall changes in fasting lipid profile from baseline. We also performed sub-analyses according to previous use of PIs, tenofovir (TDF), abacavir (ABC), and other NRTIs, and compared the proportion of patients with dyslipidemia, risk

factors associated with dyslipidemia and lipid-lowering drug use at baseline and 48 weeks. Dyslipidemia was defined according to the criteria of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) parameters [11], as well as to the use of lipid-lowering drugs (ezetimibe, statins, and fibrates).

Variables with a normal distribution were described as mean (SD) and compared using the *t* test. Median and interquartile range (IQR) were employed to describe variables that did not follow a normal distribution, which were compared by using the Mann-Whitney non-parametric test. Percentages were compared using the χ^2 square test or an exact binomial test when

Table 1. Baseline characteristics.^a

	General cohort (n = 92)
Male	62 (67.4)
Age (years) ^b	44.4 (38.8–49.9)
HCV co-infection	22 (23.9)
CDC A	76 (82.6)
Time since HIV diagnosis (years) ^b	13.2 (8.3–18.1)
Time on treatment (years) ^b	10.4 (5.2–14.1)
Type of toxicity ^c	
Dyslipidemia	20 (21.7)
Kidney	6 (6.5)
Gastrointestinal	5 (5.4)
Central nervous system	2 (2.2)
Liver	1 (1.1)
Peripheral neuropathy	1 (1.1)
Jaundice	1 (1.1)
Others	5 (5.4)
No. of prior ARV regimens ^d	5 (3–9)
No. of prior PIs ^d	2 (1–3)
ARV drugs use at entry	
ZTC/FTC	70 (76.1)
TDF	52 (56.5)
ABC	18 (19.6)
Other NRTIs	7 (7.6)
LPV	32 (34.8)
ATV	27 (29.3)
FosAPV	10 (10.9)
DRV	9 (9.8)
SQV	5 (5.4)
NNRTIs	9 (9.8)
RAL	2 (2.2)
CD4+ naive (cells/mm ³) ^e	238 (150–376)
CD4+ T cell count (cells/mm ³) ^e	604 (433–837)

^aAll values are expressed as No. (%), unless otherwise indicated.

^bMedian (interquartile range).

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ARV, antiretroviral; ZTC/FTC, zidovudine/emtricitabine; TDF, tenofovir; ABC, abacavir; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; LPV, lopinavir; ATV, atazanavir; FosAPV, fosamprenavir; DRV, darunavir; SQV, saquinavir; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; RAL, raltegravir.

doi:10.1371/journal.pone.0037442.t001

appropriate. The Kaplan-Meier method was used to calculate the time to virological failure and to treatment discontinuation. To evaluate factors associated with virological failure and development of dyslipidemia, we performed a Cox regression analysis and a multivariate logistic regression analysis, respectively. For the latter, we used only a subset of clinical and pharmacological variables to adjust the final multivariate model that avoided multicollinearity. The hazard ratio and its 95% confidence interval (95%CI) were also calculated. The statistical analysis was performed using SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Baseline Characteristics

We identified 95 patients who were switched from their conventional ART regimen to DRV/r monotherapy while maintaining viral suppression. Three patients were excluded from the analysis because of voluntary interruption. Of the remaining 92 patients, the reasons for switching to DRV/r monotherapy were reduction in ART-related toxicity in 51 (55.4%) cases and patients' request for simplification in 41 (44.6%) cases. The median (IQR) time to follow-up was 72.5 (57.1–92.3) weeks, and viral load had remained at < 50 copies/mL, for a median of 75.8 (32.4–175.8) weeks before DRV/r monotherapy was started. Patients had received a median of 5 (3–9) previous ART regimens. The regimen before monotherapy included lamivudine/emtricitabine (3TC/FTC) in 70 (76.1%) patients, TDF in 52 (56.5%), lopinavir/ritonavir (LPV/r) in 32 (34.8%), atazanavir/ritonavir (ATV/r) in 27 (29.3%), another boosted PI in 24 (26.1%), and non-NRTIs in 9 (9.7%) (Table 1).

Effectiveness

Nine (9.8%) patients experienced virological failure; 4 (44.4%) of these patients reported poor adherence. Among patients developing virological failure, the time to virological failure was 47.1 (IQR: 36.1–47.8; 95%CI 35.6, 58.5) weeks (Figure 1). Viral re-suppression was achieved in all cases either by reintroduction of

the previous NRTI backbone (6 cases) or other antiretroviral drugs (2 cases). The remaining patient achieved viral load suppression < 50 copies/mL on DRV/r monotherapy after adherence counseling.

Four (4.3%) patients discontinued DRV/r monotherapy because of adverse effects, and 2 (2.2%) experienced poor recovery of their CD4+ T-cell count. All these patients had viral load < 50 copies/mL at the moment of DRV/r discontinuation. Virological suppression was maintained either by different antiretroviral regimens according to the clinician's criteria (5 patients) or reintroduction of the NRTI backbone (1 patient). This last patient lost the virological suppression, because of voluntary treatment interruption. Finally, the time to treatment discontinuation for any reason was 48.5 (IQR: 28.9–53.2; 95%CI 44.3, 51.6) weeks (Figure 1).

Thus, the overall proportion of patients who maintained viral suppression was 77/92 (83.7%), when only patients whose viral load was available up to week 48, and when patients who experienced DRV/r monotherapy discontinuation for any reason were considered. In the full dataset analysis, including the three patients with voluntary interruption, 77/95 (81.1%) of subjects maintained viral suppression. Figure 2 summarizes the effectiveness results.

Seventeen (18.5%) patients developed lipids (HIV RNA < 200 copies/mL) at a median (IQR) of 45 (29.8–49.5) weeks after DRV/r monotherapy switching. None of these patients experienced virological failure.

Virological failure was not significantly associated to any of the factors analysed in the univariate or multivariate analysis (i.e., presence of lipids, gender, age, HCV co-infection, CD4+ nadir, CD4+ T-cell count at baseline, CDC stage, time since HIV diagnosis, time on ART, duration of virological suppression, and number of prior PIs and antiretroviral regimens).

Genotyping

Genotyping data prior to DRV/r monotherapy were available for 31 (29%) patients. All these patients had viral strains with polymorphic or minor PI resistance-associated mutations (median

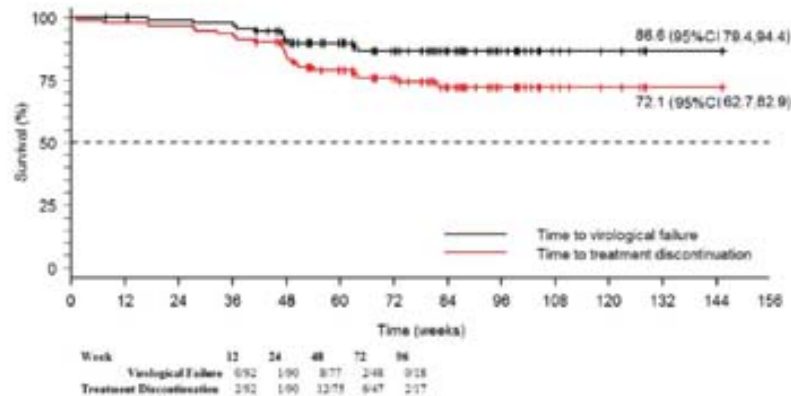


Figure 1. Time to virological failure and to treatment discontinuation in HIV-1-infected patients with DRV/r monotherapy. Abbreviations: 95% CI, 95% Confidence Interval. This figure shows the time to virological failure and time to treatment discontinuation for any reason among patients developing treatment failure during the overall follow-up. doi:10.1371/journal.pone.0037442.g001

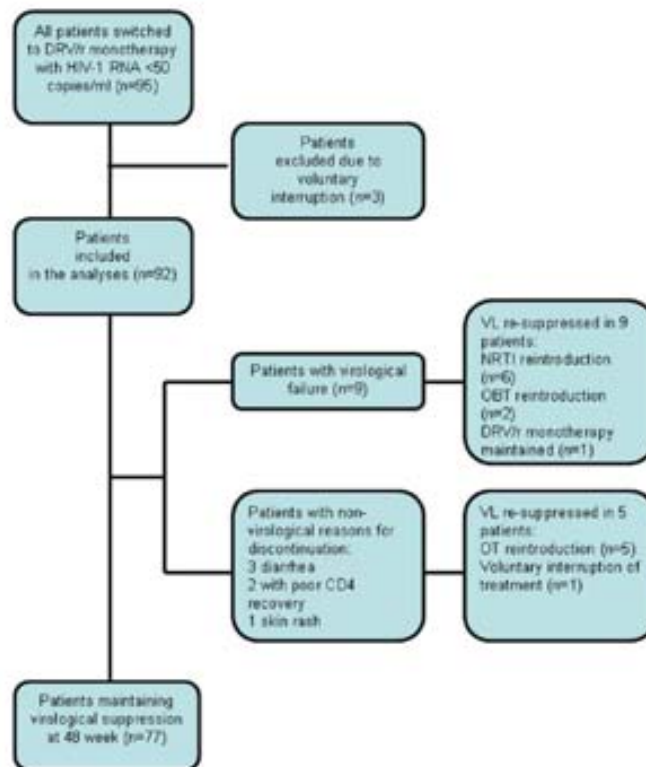


Figure 2. Summary of effectiveness results. Abbreviations: NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; DRV/r, darunavir/ritonavir; OT, optimized treatment.
doi:10.1371/journal.pone.0037442.g002

number of mutations, 4 [RQR: 2–5]. Three patients had major mutations in the protease gene (one patient had L90M, another D30N, and the third M46I and V82A), which were not associated

with resistance to DRV. None of the patients experienced virological failure during follow-up.

Table 2. Changes in laboratory parameters (n = 92).^a

	Baseline	24 weeks	48 weeks	F value (Baseline vs 48 weeks)
CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	604 (403–837)	629 (468–810)	595 (455.25–769.75)	0.327
Alkaline phosphatase (U/L)	79.5 (66–103)	64 (51–80.25)	64 (54.75–77.25)	<0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	23 (18–31)	22 (14–28)	22 (17–30)	0.352
Alanine aminotransferase (U/L)	22 (17–40.75)	23.5 (14–36.25)	23 (15–40.13)	0.317
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	28 (19–38.25)	23 (17.25–30)	24 (18–35.13)	0.008
Creatinine (mg/100 mL)	0.89 (0.76–1.03)	0.89 (0.79–1.01)	0.85 (0.74–0.95)	<0.001

^aAll values are expressed as median (interquartile range).
doi:10.1371/journal.pone.0037442.t002

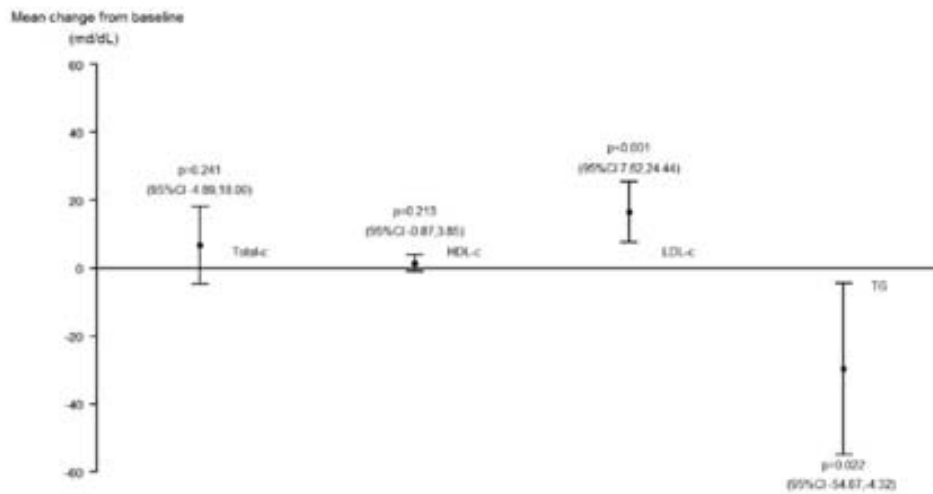


Figure 3. Changes in fasting lipid profile in patients switched to DRV/r monotherapy in routine clinical practice (n=92). Abbreviations: Total-c, total-cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; 95% CI, 95% Confidence Interval. doi:10.1371/journal.pone.0037442.g003

Genotyping data were available at virological failure in 3/9 patients. One patient had no protease gene mutations, whereas the other 2 showed the following mutations: R41K, I62V, L63P, I72V/I, V77I, and E93L; and L33V, E33D, D60E, and I64V, respectively. Although no previous genotypes were available to establish comparisons, none of these mutations have been described to be associated with DRV resistance.

Safety

The changes observed in the median values for CD4+ T-cell count, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase at week 48 of follow-up were not significant ($p=0.327$, $p=0.352$, and $p=0.317$, respectively). However, a significant reduction was observed in the values for alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, and creatinine ($p<0.001$, $p=0.008$, and $p<0.001$, respectively) (Table 2).

Four (4.3%) patients discontinued DRV/r monotherapy because of adverse events and 2 (2.2%) experienced poor recovery of their CD4+ T-cell count. Adverse events leading to discontinuation of DRV/r included diarrhea in 3 patients and skin rash in 1 patient that resolved with voluntary interruption of DRV/r monotherapy. It is noteworthy that 2 of these 4 patients had not received PI-based regimens at baseline.

Fasting Lipid Profile

Overall, the median (IQR) LDL-cholesterol level increased significantly from 116.05 (82.5–137.5) mg/dL at baseline to 137.3 (101.1–155.2) mg/dL at week 48 of follow-up ($p=0.001$), with a median increase of 13.0 (–5.0 to 35.0) mg/dL. In addition, triglyceride levels decreased significantly by a median of –17.6 (–33.4 to 26.2) mg/dL. There were no significant changes in total cholesterol ($p=0.241$) or HDL-cholesterol ($p=0.213$) (Figure 3).

A more sensitive analysis based on previously used antiretroviral drugs showed significant increases in total-cholesterol from 176.1 (150.9–212.8) to 210.6 (178.9–238.9) mg/dL ($p=0.001$), and LDL-cholesterol levels from 103.7 (80.2–127.0) to 115.0 (101.1–155.5) mg/dL ($p<0.001$) in patients with prior use of TDF. On the contrary, in patients who had recently received ABC, total cholesterol at baseline was 205.1 (191.5–230.2) mg/dL, and 211.1 (200.1–233.1) mg/dL at week 48 ($p=0.985$), and LDL-cholesterol changed from 127.3 (109.2–153.2) to 139.0 (125.7–153.1) mg/dL ($p=0.566$). A significant decrease in total cholesterol from 220.6 (192.1–277.6) to 201.2 (182.0–232.2) mg/dL and triglyceride levels from 208.5 (133.0–348.4) to 142 (100.0–177.0) mg/dL was observed in patients who had recently received LPV/r ($p=0.028$ and $p<0.001$, respectively). In patients who had recently received ATV/r, a significant increase was observed in total cholesterol from 185.8 (151.0–216.7) to 213.0 (173.9–249.6) mg/dL ($p=0.016$); in patients who had recently received saquinavir, a significant increase was observed in total cholesterol from 197.3 (170.2–218.6) to 243.8 (203.1–267.0) mg/dL and LDL-cholesterol levels from 129.3 (90.9–131.5) to 151.0 (116.5–154.7) mg/dL ($p=0.049$ and $p=0.011$, respectively).

According to the ATP III classification [11], there were no significant changes in the percentage of patients with different cut-off levels for cholesterol (total, LDL, and HDL) and triglycerides ($p>0.05$ in all analysis). In addition, the percentage of patients taking lipid-lowering drugs increased from 12% to 26% ($p=0.042$).

In the univariate logistic regression analysis, no factors were associated with the development of dyslipidemia. Nevertheless, in order to find a subset of variables that would account for the development of dyslipidemia, a multivariate analysis (OR [95% CI]) including all variables was performed. Only age was associated with increased total cholesterol (OR=1.041 [1.016,1.067]), and HCV co-infection was found to be associated

Table 3. Factors associated with development of dyslipidemia.

	Total cholesterol ≥ 200 mg/dL		HDL cholesterol < 40 mg/dL		LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL		Triglycerides ≥ 200 mg/dL	
	OR (95% CI) univariate analysis	OR (95% CI) multivariate analysis	OR (95% CI) univariate analysis	OR (95% CI) multivariate analysis	OR (95% CI) univariate analysis	OR (95% CI) multivariate analysis	OR (95% CI) univariate analysis	OR (95% CI) multivariate analysis
Sex	1.62 (0.90, 2.77)	-	0.93 (0.21, 3.60)	-	1.20 (0.44, 3.24)	-	2.80 (0.62, 1.49)	-
Age (years) ^a	1.04 (0.99, 1.07)	1.04 (1.01, 1.06)	0.92 (0.91, 1.04)	-	1.03 (0.90, 1.07)	-	0.96 (0.94, 1.01)	-
HCV	1.53 (0.67, 4.95)	0.25 (0.07, 0.86)	0.77 (0.29, 2.24)	-	1.93 (0.65, 5.93)	-	1.00 (0.31, 3.77)	-
CD4 ⁺ T-cell count at baseline (every $\times 100$ cells/mm ³)	1.00 (0.99, 1.01)	-	1.01 (1.00, 1.02)	-	1.00 (0.99, 1.01)	-	1.00 (0.99, 1.02)	-
Time since HIV diagnosis (years)	1.02 (0.96, 1.07)	-	1.06 (0.91, 1.20)	-	1.02 (0.90, 1.16)	-	0.97 (0.90, 1.04)	-
Time on treatment (years)	1.04 (0.96, 1.12)	-	0.94 (0.86, 1.03)	-	1.03 (0.91, 1.17)	-	0.94 (0.88, 1.00)	-
No. of prior ARV regimens	1.07 (0.97, 1.18)	-	0.99 (0.90, 1.09)	-	1.05 (0.94, 1.17)	-	1.02 (0.92, 1.14)	-
ARV drugs used at entry								
TDF	1.27 (0.53, 3.00)	-	1.29 (0.48, 3.28)	-	1.19 (0.44, 3.46)	-	1.60 (0.52, 4.75)	-
ABC	0.16 (0.07, 0.31)	-	4.27 (0.82, 20.35)	-	0.17 (0.15, 1.69)	-	1.94 (0.37, 9.16)	-
LPV	1.24 (0.52, 3.16)	-	0.63 (0.31, 2.30)	-	0.68 (0.37, 2.40)	-	1.66 (0.35, 3.23)	-
ATV	1.24 (0.43, 3.56)	-	0.14 (0.01, 1.16)	-	1.48 (0.53, 3.63)	-	2.32 (0.51, 10.79)	-
DRV	2.61 (0.58, 11.74)	-	0.32 (0.06, 1.50)	-	0.87 (0.18, 4.19)	-	0.37 (0.07, 1.73)	-

Statistically significant results ($p < 0.05$) are in bold.

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HCV, hepatitis C virus; ARV, antiretroviral; TDF, tenofovir; ABC, abacavir; DRV, dolutegravir; LPV, lopinavir; ATV, atazanavir; DRV, dolutegravir; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aUnivariate and multivariate logistic regression.^bPaik per year.

doi:10.1371/journal.pone.0201442.t003

with a lower risk of hypercholesterolemia (OR = 0.256 [0.075, 0.868]). There was no association between antiretrovirals used before the switch to DRV/r and development of dyslipidemia (Table 3).

Discussion

This study shows that simplification of ART with DRV/r monotherapy in routine clinical practice is effective and well tolerated in HIV-1-infected individuals with sustained viral suppression. Although DRV/r monotherapy was also associated with a significant increase in overall LDL-cholesterol levels, a significant decrease in total cholesterol and triglyceride levels was observed in patients with prior LPV/r. Therefore, with the possible exception of patients with LPV/r-associated dyslipidemia, DRV/r monotherapy does not seem to confer a clear advantage in the routine management of dyslipidemia.

In the MONET study, DRV/r monotherapy was non-inferior to DRV/r plus 2 NRTIs at 48 weeks in all analyses (per protocol, intent-to-treat switch equals failure, and switch-included analysis) [7]. However, at 96 weeks, DRV/r monotherapy retained non-inferiority only in the switch-included and observed-failure analyses, but not in the main switch-equals-failure analysis [12]. In the MONOI study, non-inferiority to DRV/r plus 2 NRTIs was only observed in the per-protocol analysis, but not in the intention-to-treat analysis. The results of both analyses were concordant for the magnitude of difference in efficacy between arms, but discordant for the non-inferiority margin [8].

In our cohort, some baseline characteristics are different in comparison to MONET and MONOI trials. Our cohort included patients with slightly longer times since HIV diagnosis and previous exposure to ART, a higher proportion of HCV-coinfected patients, more heterogeneous treatment exposure with more PI experience, and less NNRTI use at baseline than those included in previous clinical trials [7,8]. Despite these differences, the effectiveness rates of DRV/r monotherapy were similar to those found in the MONET and MONOI studies [7,8]. At least half of those patients with detectable viremia in our analysis reported suboptimal adherence. In addition, as observed in clinical trials [7,8], the development of virological failure to DRV/r monotherapy in our cohort was not associated with the loss of future therapeutic options, it was rarely associated with resistance to PIs, and reintroduction of NRTIs achieved virological suppression in all patients with virological failure.

Based on preliminary data suggesting a potential benefit of PI monotherapy in the setting of NRTI-related toxicity [13,14], the latest antiretroviral treatment guidelines from the International Antiviral Society-USA (IAS-USA) and the European AIDS Clinical Society (EACS) recognize PI monotherapy as an alternative NRTI-sparing strategy if NRTI-related toxicity or intolerance develops [3,4].

We found that DRV/r monotherapy was well tolerated: only 4 patients (4.3%) discontinued therapy owing to adverse events, which were mostly gastrointestinal. Moreover, the significant reductions in creatinine and alkaline phosphatase values observed in these patients suggest that DRV/r monotherapy could potentially improve TDF-associated kidney and bone toxicity.

Of note, lipid disorders associated to the use of ART could be considered as toxic effect that leads to the use of PI monotherapy. However, data on the effect of PI monotherapy on lipid profile are scant. The most common laboratory abnormality observed in patients using DRV/r monotherapy in the MONET study was an increase in total cholesterol, particularly in patients who interrupted TDF at baseline. Additionally, individuals starting

TDF in the triple therapy arm showed decreases in total cholesterol [7]. Alongside other evidence [15–17], this has led some authors to suggest a lipid-lowering effect of TDF. However, it is noteworthy that the increase in total cholesterol observed in the MONET study was only observed in 8 patients (5 in DRV/r monotherapy group and 3 in triple therapy arm) [7]. So, conclusions about the role of DRV/r monotherapy in the setting of lipid disorders could not be properly provided.

We found initiation of DRV/r monotherapy to be associated with a significant increase in LDL and total cholesterol levels, as well as with an increase in the number of patients taking lipid-lowering therapy. In agreement with MONET study, this was also particularly evident in patients who withdrew TDF at baseline [7]. As previously reported [18–20], younger age and HCV coinfection were associated with a decreased risk of developing hypercholesterolemia in the multivariate analysis. On the other hand, triglyceride and total cholesterol levels improved in patients who switched from triple therapy regimens including LPV/r to DRV/r monotherapy. These changes, however, were not reflected in significant changes in the proportion of patients with dyslipidemia according to the ATP III classification. Perhaps with the exception of patients previously receiving LPV/r, our results suggest that DRV/r monotherapy does not confer a clear advantage in the management of metabolic disorders.

The main limitations are the relatively low number of patients included, the retrospective design, which could lead to bias or unmeasured confounding, and the lack of a comparative arm to assess the magnitude of differences relative to continuing standard ART. Currently, PI monotherapy, particularly with DRV/r, has a defined use in highly selected patients, so large cohort studies are difficult to perform. To our knowledge, there is only one large ongoing long-term cohort study of patients with PI monotherapy (Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple-therapy in the Long Term Management of HIV Infection (PIVOT). Available at: <http://clinicaltrials.gov>, identifier NCT01230580), but the communication of the results is not foreseen in short term. Therefore, our study is the first to report the safety and virological effectiveness of DRV/r monotherapy in routine clinical practice and our findings provide insight into the advantages and disadvantages, especially those related to metabolic effects of using DRV/r monotherapy in daily clinical practice and, thus, useful information for future clinical trials.

In conclusion, DRV/r monotherapy appears to be safe and effective in HIV-1-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice. However, with the possible exception of patients previously receiving LPV/r, DRV/r monotherapy does not seem to confer a clear benefit in the management of dyslipidemia. Prospective controlled studies are needed to elucidate the effects of DRV/r monotherapy on cholesterol levels, as well as on the management of antiretroviral-related kidney and bone toxicity.

Acknowledgments

We are grateful to Thomas O'Boyle for editorial assistance and Nuria Pérez for advice on the statistical methods.

These data were presented in part at the 31st ICAAC, Chicago, USA, 2011 (Poster H2-708).

Author Contributions

Contributed to the study design: JRS JM JML EN RP BC. Analyzed the data: AG. Contributed reagents/materials/analysis tools: IB. Wrote the paper: JRS JM JML RP EN.

References

- Thompson MA, Abzug JA, Cole P, Montaner JSG, Rizzardini G, et al. (2010) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304: 321–333.
- Brideman K, Holmberg H, Rieger DM, Susskind JA, Koopmann PP (1998) Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 12: 1733–44.
- Thompson MA, Abzug JA, Cole P, Montaner JSG, Rizzardini G, et al. (2010) Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 304: 321–333.
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. April 2011, version 5.4. Available: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/7_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf. Accessed: 13 May 2011.
- Shen L, Pitterson S, Seligman A, McMahon MA, Gallender M, et al. (2008) Dose-response curve slope set class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 14: 762–766.
- Roffio M, Miralles D, Hill A (2008) Pharmacokinetics, efficacy and safety of dolutegravir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and experienced patients. *HIV Clin Trials* 9: 418–427.
- Arthan J, Hoffman A, Gerardi J, Finkelstein G, Nelson M, et al. (2010) The MONET trial: dolutegravir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS* 24: 223–230.
- Katlama C, Valantin MA, Alvarez-Guisa M, Duvrier C, Lambert-Niclot S, et al. (2010) Efficacy of dolutegravir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial. *MONO-ANRS 136. AIDS* 24: 2365–74.
- Ganzard B, Hill A, Anonson A (2011) Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Health Econ Health Policy* 9: 217–23.
- Gutmann CB, Oprad M, Fan C, Fan C, Herschel B, et al. (2010) Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4+ cells. *AIDS* 24: 2347–2354.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atgldrnc.pdf>. Accessed: 20 June 2011.
- Chusock N, Rieger A, Bostlegs D, Schmitt W, Hill A, et al. (2011) 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of dolutegravir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 66: 1078–85.
- Valantin MA, Flahaut P, Koka S, Duvrier C, Alvarez-Guisa M, et al. (2010) Fat Tissue Distribution Changes in HIV-Infected Patients with Viral Suppression Treated with Dolutegravir/Ritonavir (DRV/r) Monotherapy versus 2 NRTIs + DRV/r in the MONO-ANRS 136 Randomized Trial: Results at 48 weeks. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16–20, 2010 San Francisco poster O-202.
- Flahaut P, Van PV, Cohen-Corder J, Valantin MA, et al. (2011) Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Clin HIV Res* 9: 31–9.
- Tangiripati M, Kitch D, Ghosh MJ, Gupta SK, Melton JW, et al. (2010) A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding zalcitabine to stable background antiretroviral therapy. *ACTG 5206. AIDS* 24: 1777–1783.
- Valantin MA, Bittar R, de Tencin P, Bolleva D, Sagna L, et al. (2010) Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemic patients. *J Antimicrob Chemother* 65: 556–61.
- Gampo R, De Jesus E, Khondro H, Wang H, Dai L, et al. (2011) SWIFT Study: Switching from lamivudine/zalcitabine (3TC/ABC) to emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) based regimen improves lipid parameters while maintaining virologic suppression. 34th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 17–20th, 2011 Chicago poster H2-786.
- Chen JY, Wang JH, Liu CY, Chen PF, Tseng PL, et al. (2010) Insulin prevalence of hypercholesterolemia and hyperglycemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C viruses independently. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 1763–8.
- Bedimo R, Giacardi R, Nozani M, Tarter D, Kivimäki MB, et al. (2006) Lipid abnormalities in HIV/hepatitis C virus-infected patients. *HIV Med* 7: 339–6.
- Bedimo R, Weiland AO, Maguiness M, Drexler H, Khanna N, et al. (2010) Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med* 11: 402–8.

Estudio 2

Unboosted Atazanavir Plus Co-formulated Lamivudine/Abacavir as a Ritonavir-Sparing Simplification Strategy in Routine Clinical Practice.

José Ramón Santos,^{1,2} José Moltó,^{1,2} Josep Maria Llibre,¹ Nuria Pérez,^{1,3} Mari Carmen Capitán,¹ Cristina Miranda,¹ and Bonaventura Clotet.^{1,4}

¹Lluita contra la SIDA Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Statistics and Operations Research Department, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain; ⁴IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain.

HIV Clin Trials. 2009; 10(3):129–134

Unboosted Atazanavir Plus Co-formulated Lamivudine/Abacavir as a Ritonavir-Sparing Simplification Strategy in Routine Clinical Practice

José Ramón Santos,^{1,2} José Moltó,^{1,2} Josep Maria Llibre,¹ Nuria Pérez,^{1,2} Mari Carmen Capitán,¹ Cristina Miranda,¹ and Bonaventura Clotet^{1,4}

¹Lluita contra la SIDA Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Statistics and Operations Research Department, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain; ⁴IsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain

Objective: To assess the effectiveness and safety of antiretroviral therapy with unboosted atazanavir (400 mg once daily) plus co-formulated abacavir/lamivudine as a treatment simplification strategy in HIV-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice. **Methods:** We performed a retrospective study including patients who were switched to unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine and whose HIV-1 RNA was <50 copies/mL. The primary endpoint was the percentage of subjects who maintained viral suppression after 48 weeks of follow-up. Secondary endpoints included the percentage of subjects who maintained viral suppression after 96 weeks of follow-up, the incidence of adverse events, changes in CD4+ T-cell count and in lipid profile, and the percentage of patients with subtherapeutic atazanavir trough concentrations during follow-up. **Results:** Forty-six patients were included. None had a prior history of resistance to protease inhibitors or to lamivudine or abacavir. The percentage of patients with viral suppression at Week 48 was 73.9% when all the included patients were considered (full dataset analysis) and 85.0% when only subjects on treatment were considered. There was a continuous immune recovery and an improvement in lipid profile during follow-up. Two thirds of the patients had subtherapeutic atazanavir trough concentrations in plasma in at least one determination during follow-up. **Conclusion:** Antiretroviral therapy with unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine is safe and effective in the long term as a treatment simplification strategy in HIV-infected patients with sustained virological suppression in routine clinical practice. **Key words:** lamivudine/abacavir co-formulated, simplification strategy, unboosted ATV

The availability of highly active antiretroviral therapy (HAART) for HIV-infected patients has made HIV infection a manageable chronic disease.¹ Boosting protease inhibitors (PI) with low doses of ritonavir is one of the most widely used antiretroviral strategies in routine clinical practice.^{2,3} However, despite the long-term efficacy of antiretroviral regimens based on boosted PIs, gastrointestinal disturbances and the refrigeration requirements associated with ritonavir may affect adherence, thus increasing the risk of treatment failure. Consequently, effective antiretroviral regimens containing unboosted PIs would be highly desirable in a subset of HIV-infected individuals who cannot tolerate ritonavir or who have difficulty adhering to treatment.

Atazanavir (ATV) is the only PI currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for once-daily administration that can be

used without low doses of ritonavir.⁴ Previous studies have shown that the efficacy of ATV—whether boosted with ritonavir or not—is similar to that of other first-line antiretroviral agents for the initial treatment of HIV-infected patients.^{5,6} However, in line with results from the 089 study, unboosted ATV may be better tolerated than boosted ATV in antiretroviral-naïve HIV-infected patients.⁷

The clinical usefulness of ATV as a simplification strategy in patients with sustained viral

Address for correspondence: José R. Santos, MD, Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. Email: jsantos@fllsida.org

HIV Clin Trials 2009;10(3):129-134
© 2009 Thomas Land Publishers, Inc.
www.thomasland.com

doi: 10.1310/hct1003-129

suppression while on treatment with other PIs was explored in the SWAN randomized clinical trial.⁸ In that study, where 90% of the patients allocated to the ATV arm received unboosted ATV, simplification with ATV resulted in lower rates of virological failure and fewer lipid disorders than the previous PI-based antiretroviral regimen. However, data on the usefulness of simplification strategies with unboosted ATV in less selected groups of patients are still lacking.

Simplified once-daily antiretroviral regimens with a low pill burden, such as fixed-dose nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI) co-formulations, are highly desirable in clinical practice. However, the presence of clinically relevant drug-drug interactions between ATV and tenofovir limits the use of unboosted ATV with co-formulated tenofovir/emtricitabine. No significant interactions between ATV and abacavir (ABC) or lamivudine (3TC) have been reported; therefore, the combination of unboosted ATV with co-formulated ABC/3TC is a safe option for simplification.⁹

The lack of clinical data on the use of unboosted ATV plus co-formulated ABC/3TC in clinical practice led us to assess its long-term effectiveness and safety as a ritonavir-sparing simplification strategy in HIV-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice.

PATIENTS AND METHODS

Between May 2005 and August 2007, we performed a retrospective study using electronic medical files to identify all consecutive patients who were switched to unboosted ATV (400 mg once daily; Reyataz[®], Bristol-Myers Squibb, Princeton, USA) plus co-formulated ABC/3TC (600/300 mg once daily; Kivexa[®], Glaxo Laboratories, Greenford, UK) as an antiretroviral treatment simplification regimen and whose HIV-1 RNA was <50 copies/mL.

Demographic and clinical characteristics, HIV-1 RNA, CD4+ T-cell count, fasting lipid profile (total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, and triglycerides), liver enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), and total bilirubin were recorded from medical files when treatment was started (baseline) and every 12 weeks thereafter. HLA-B*5701 screening was not available before treatment was switched.

In addition, ATV trough concentrations (21–25 hours after the last ATV dose) in plasma were recorded when available and were considered subtherapeutic if they were lower than 0.15 mg/L.¹⁰ The primary endpoint of the study was the percentage of subjects who maintained HIV-1 RNA <50 copies/mL after 48 weeks of follow-up. Secondary endpoints included the percentage of patients who maintained HIV-1 RNA <50 copies/mL after 96 weeks of follow-up, the incidence of adverse events or laboratory abnormalities leading to treatment discontinuation, changes in CD4+ T-cell count and lipid profile, and the percentage of patients with subtherapeutic ATV concentrations in plasma during follow-up.

The primary endpoint was assessed considering all the patients included in the study (full analysis dataset), and treatment failure was defined as either the presence of HIV-1 RNA >50 copies/mL in at least two consecutive determinations (virological failure) or the premature discontinuation of ATV for any reason. Additionally, an on-treatment analysis excluding those patients who were lost before completing 48 weeks of follow-up was performed.

Data were analyzed using SPSS version 15.0 (Chicago, Illinois, USA). Continuous variables with a normal distribution were described as the mean (standard deviation [SD]), continuous variables that did not follow a normal distribution were described as the median (interquartile range [IQR]), and categorical data were summarized as percentages. Comparisons with baseline were made at 48 and 96 weeks of follow-up using the *t* test for variables with a normal distribution and the Wilcoxon nonparametric test for variables that did not follow a normal distribution. A value of *p* < .05 was considered statistically significant.

The study was performed according to the stipulations of the Declaration of Helsinki, and all patients gave their written informed consent for their medical information to be used for purposes of scientific research.

RESULTS

A total of 46 patients who maintained viral suppression and who were switched from their conventional antiretroviral therapy to unboosted ATV plus ABC/3TC were identified and included in the study. At inclusion, mean follow-up was

83.7 (58.9) weeks, all the patients had been followed for at least 48 weeks, and 36 of them had reached 96 weeks of follow-up.

The main reasons for changing to unboosted ATV plus ABC/3TC were the desire to reduce antiretroviral-related toxicity in 31 (67.4%) patients, to improve treatment adherence in 11 (23.9%) patients, and to avoid drug-drug interactions with methadone in 1 patient. The reasons for switching to unboosted ATV plus ABC/3TC were not specified in the remaining three patients. Patients had received a mean of 7.0 (4.7) antiretroviral regimens and 2.3 (1.5) PIs before unboosted ATV plus ABC/3TC was started. None of the patients had a prior history of virological failure with PI-based antiretroviral regimens or documented resistance to PI or to lamivudine or abacavir, and HIV-1 RNA had remained lower than 50 copies/mL for a mean of 56.2 (37.5) months at baseline. The previous antiretroviral regimen included boosted ATV in 10 (21.7%) patients, other PIs in 12 (26.1%) patients, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in 17 (36.9%) patients, and combinations of three or

more NRTIs in the remaining 7 (15.2%) patients. As for the NRTIs in use before the switch to unboosted ATV plus ABC/3TC, lamivudine or emtricitabine and abacavir were already being used by 38 (82.6%) and 16 (34.8%) patients, respectively, at baseline. None of the patients were taking H₂ receptor antagonists or proton pump inhibitors at baseline. **Table 1** summarizes other demographic and clinical characteristics of the patients.

One patient experienced virological failure during follow-up. He was receiving antiretroviral therapy with efavirenz plus co-formulated ABC/3TC, and his HIV-1 RNA had remained at <50 copies/mL during the 50 months before baseline. After 36 weeks receiving ATV plus ABC/3TC, HIV-1 RNA rose to 8,600 copies/mL. The patient admitted suboptimal adherence and HIV-1 RNA was successfully resuppressed after adherence counseling, with no change to the antiretroviral regimen. Three patients discontinued antiretroviral therapy within the first 3 months of follow-up due to suspected ABC-related hypersensitivity reaction. Additionally, antiretroviral therapy was switched to

Table 1. Baseline characteristics of patients (N = 46)

Characteristic	
Male, n (%) ^a	30 (65.2)
Mean age, years (SD)	47.8 (7.1)
HCV, n (%)	20 (43.5)
Mean time since HIV diagnosis, years (SD)	13.3 (5.5)
Mean time on treatment, years (SD)	11.8 (3.9)
Mean no. of previous antiretroviral regimens, years (SD)	7 (4.7)
Mean no. of previous PIs, years (SD)	2.3 (1.5)
ARV at baseline, n (%)	
Lopinavir/ritonavir	10 (21.7)
Atazanavir/ritonavir	10 (21.7)
Efavirenz	12 (26.1)
Nevirapine	5 (10.9)
Lamivudine	38 (82.6)
Abacavir	16 (34.8)
Mean time with VL <50 copies/mL, months (SD)	56.2 (37.5)
Mean CD4+ T-cell count, cells/mm ³ (SD)	595 (241)
Mean fasting lipid profile, mg/dL (SD)	
Total cholesterol	195.3 (50.4)
LDL cholesterol	110.2 (34.8)
HDL cholesterol	46.3 (15.6)
Triglycerides ^a	150.6 (106.3–194.9)
Total bilirubin (mg/dL) ^a	0.59 (0.37–1.09)

Note: ARV = antiretroviral drugs; HCV = hepatitis C virus; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; PI = protease inhibitor; VL = viral load.

^aMedian (interquartile range).

boosted ATV in two patients due to subtherapeutic ATV trough concentrations, and six patients were lost before completing 48 weeks of follow-up. As a result, the proportion of patients who maintained viral suppression at Week 48 was 34/46 (73.9%) and 34/40 (85.0%) in the full dataset and in the on-treatment analysis, respectively.

Two patients discontinued unboosted ATV treatment between Weeks 48 and 96 of follow-up: one patient interrupted ATV at Week 56 due to abdominal pain and scleral icterus, which his clinician attributed to the presence of gallstones, and the other was switched to boosted ATV at Week 60 due to a subtherapeutic ATV trough concentration. In addition, three patients were lost before completing 96 weeks of follow-up. At the time of this analysis, the remaining 29 patients were still receiving therapy with ATV plus ABC/3TC while maintaining complete viral suppression after a mean follow-up of 115.5 (49.6) weeks, with 19 of them having completed 96 weeks of follow-up.

In addition to its virological efficacy, antiretroviral therapy with unboosted ATV plus co-formulated ABC/3TC resulted in a significant increase in CD4+ T-cell count during follow-up, from 595 (241) cells/mm³ at baseline to 689 (283) cells/mm³ at Week 48 ($p=.020$) and to 735 (266) cells/mm³ at Week 96 ($p=.004$).

As for the lipid profile, median triglyceride levels decreased from 150.6 (106.3–194.9) mg/dL at baseline to 139.5 (106.0–235.7) mg/dL at Week 48 ($p=.894$) and to 65.8 (52.2–112.2) mg/dL at Week 96 of follow-up ($p=.003$). This decrease resulted in a reduction in the proportion of patients with triglyceride levels above 200 mg/dL from 21.7% at baseline to 6.5% at Week 48. Similarly, the proportion of patients with triglyceride levels higher than 400 mg/dL was 15.2% at baseline and 4.3% at Week 48. No patient showed triglyceride levels higher than 200 mg/dL at Week 96 of follow-up. Although there were no significant changes in total cholesterol or in LDL-cholesterol levels during follow-up, HDL-cholesterol levels increased from 46.3 (15.6) mg/dL at baseline to 50.2 (16.9) mg/dL at Week 48 ($p=.230$) and to 52.4 (17.1) mg/dL at Week 96 ($p=.023$).

Liver enzyme levels underwent no significant changes during follow-up, and no patients experienced grade 2–4 liver toxicity. Although median total bilirubin levels increased from 0.59 (0.37–1.09) mg/dL at baseline to 1.33 (0.86–2.48) mg/dL at Week 48

($p=.003$) and to 1.16 (0.61–2.43) mg/dL at Week 96 ($p=.015$), no patients developed grade 3 or 4 hyperbilirubinemia during follow-up or discontinued ATV due to clinical jaundice.

Atazanavir trough concentrations were determined at least once in 33/46 patients, with a median of 1 (0–2) determination per patient. The median ATV concentration in plasma was 0.17 (0.06–0.26) mg/L when only the first measurement available in each patient was considered. Additionally, 22/33 (66.7%) patients showed ATV concentrations that were lower than 0.15 mg/L in at least one determination during follow-up; 6 (18.2%) of these patients had ATV concentrations below the lower limit of detection (0.04 mg/L). Of these 22 patients, adherence counseling was recorded in the medical files of 19 patients, interactions between gastric pH modifiers and ATV were identified and corrected in 2 patients, and a further 3 patients were switched to boosted ATV by their clinicians.

DISCUSSION

Our results suggest that antiretroviral treatment with unboosted ATV plus co-formulated ABC/3TC may be a valid treatment simplification strategy for HIV-infected patients with sustained viral suppression and no previous resistance or failure to PI, not only in clinical trials but also in routine clinical practice.

Beside the retrospective design of our study and the lack of a control group, our findings are consistent with those observed in the SWAN trial,⁸ in which HIV-infected patients with virological suppression while receiving PI-based antiretroviral therapy were randomized to continue on the same PI or to switch to ATV (unboosted in 90% of patients). In that study, the simplification strategy resulted in a virological rebound rate that was similar to that observed in the present analysis, which was performed in a less selected group of patients. Only one patient developed viral rebound during follow-up in our study, and this was related more to poor adherence than to a lack of antiretroviral potency. Indeed, after adherence counseling, the patient's HIV-1 RNA fell to undetectable levels without the need to modify his antiretroviral regimen. Additionally, the most common reason for treatment discontinuation in our study was suspected hypersensitivity reaction to ABC which, according to the results from the PREDICT study,¹¹

could have been prevented if HLA-B*57:01 screening had been performed before the switch.

In addition to a virological efficacy, patients on unboosted ATV in our study experienced a continuous immune recovery, with significant increases in CD4+ T-cell count during follow-up. Moreover, in agreement with previous studies,⁸ this strategy was followed by a significant improvement in some lipid parameters such as HDL-cholesterol and triglyceride levels. Furthermore, even though treatment with ATV resulted in a mild increase in total bilirubin concentrations, no patient experienced clinical jaundice or stopped ATV due to hyperbilirubinemia.

One possible drawback of using unboosted ATV to treat HIV-infected patients is that its concentrations in plasma at the end of the dosing interval (trough concentrations) may not be high enough to maintain viral suppression.^{12,13} This, in turn, can promote the development of viral resistance and treatment failure. Trough concentrations are particularly relevant when there is a history of failure with PI-based antiretroviral regimens,¹⁴ when a dose is delayed or missed, or if the patient takes certain over-the-counter medications such as antacids or proton pump inhibitors.¹⁵ In this regard, Gonzalez de Requena and colleagues found that ATV trough concentrations ranging from 0.15 to 0.85 mg/L showed the highest probability of virological response associated with the lowest probability of increased bilirubin levels in PI-experienced HIV-infected patients who participated in the ATV expanded access program,¹⁶ many of whom harbored mutations conferring drug resistance in the protease gene. The low rate of virological failure observed despite the fact that more than half of our patients showed ATV concentrations below 0.15 mg/L may be explained by their limited previous exposure to PIs and by the fact that none of the patients included in the study had a prior history of failure or documented resistance to PIs. These results are consistent with previous data¹⁶ and support the hypothesis that ATV concentrations lower than 0.15 mg/L may be high enough to maintain viral suppression in patients with less advanced disease and limited PI experience or no evidence of PI-associated resistance mutations. Nevertheless, it is important to highlight that about 20% of our patients had undetectable ATV concentrations in at least one determination during follow-up. This finding suggests that, when ATV is administered

unboosted, monitoring its concentrations should help identify patients with extremely low ATV concentrations.¹⁷ These patients may benefit from adherence counseling, a systematic review of potential drug-drug interactions between ATV and other agents (including over-the-counter medications), and boosting ATV or increasing ATV dosing using further therapeutic drug monitoring.

In conclusion, antiretroviral therapy with unboosted ATV plus co-formulated ABC/3TC seems to be safe and effective as a treatment simplification strategy in HIV-1-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice, especially in those with limited treatment experience. Nevertheless, despite the low rate of virological failure observed in the present study, monitoring ATV concentrations and boosting ATV with low doses of ritonavir in those patients with an extremely low ATV concentration may be recommended.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Tom O'Boyle for editing and proof-reading the manuscript. We wish to acknowledge the contribution of Sebastia Videla for his assistance with the methodology. This work was funded in part by grants from the Spanish AIDS Network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RIS, RD06/0006), NEAT (European AIDS Treatment Network), and Lluita contra la SIDA Foundation. The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
2. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1195-1205.
3. King JR, Wynn H, Brundage R, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(5):291-310.
4. FDA, CDER. Reyataz [online]. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021567s007bl.pdf>. Accessed July 2008.
5. Squires K, Lazzarin A, Gatell J, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(5):1011-1019.

6. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, MA. Abstract 37.
7. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(2):161-167.
8. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1484-1492.
9. Kivexa, INN-abacavir/lamivudine (online). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Kivexa/H-581-P1-es.pdf>. Accessed July 2008.
10. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Canta F, et al. Atazanavir C_{trough} is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range. In: Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005; Boston, MA. Abstract 645.
11. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-579.
12. Poirier JM, Gulard-Schmid J, Meynard J, et al. Atazanavir (ATV) plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg ATV or ritonavir boosted ATV (300/100 mg) qd in clinical practice. In: Program and abstracts of the 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2006; Lisbon. Abstract 11.
13. Mottó J, Santos JR, Valle M, et al. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit*. 2007;29(5):648-651.
14. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1683-1692.
15. Fulco PP, Vora UB, Bearman GM. Acid suppressive therapy and the effects on protease inhibitors (PI). *Ann Pharmacother*. 2006;40(11):1974-1983.
16. Bertz R, Wang Y, Manhke L, et al. Assessment of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships through 48 weeks from a study in HIV+ ARV-naïve subjects receiving antiretroviral regimens containing atazanavir 400 mg or atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily. In: Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007; Los Angeles. Abstract 565.

Estudio 3

Efficacy and Safety of Switching from Enfuvirtide to Raltegravir in Patients with Virological Suppression.

José R. Santos,^{1,2} Josep M. Llibre,^{1,2} Elena Ferrer,³ Pere Domingo,⁴ Arkaitz Imaz,⁵ José Moltó,^{1,2} Raquel Martin-Iguacel,⁶ Carme Caum,⁷ Daniel Podzamczar,³ and Bonaventura Clotet.^{1,8}

¹Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³HIV Unit, Service of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁴Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Service of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁶Department of Infectious Diseases, Aalborg Sygeus, Århus Universitets Hospital, Aalborg, Denmark; ⁷Statistics and Operations Research Department, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain; ⁸IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain.

Brief Report

Efficacy and Safety of Switching from Enfuvirtide to Raltegravir in Patients with Virological Suppression

José R. Santos,^{1,2} Josep M. Llibre,^{1,2} Elena Ferrer,³ Pere Domingo,⁴ Arkaitz Imaz,⁵ José Moltó,^{1,2} Raquel Martín-Iguacel,⁶ Carme Caum,⁷ Daniel Podzamczar,³ and Bonaventura Clotet^{1,8}

¹Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³HIV Unit, Service of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁴Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Service of Infectious Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁶Department of Infectious Diseases, Aalborg Sygehus, Århus Universitets Hospital, Aalborg, Denmark; ⁷Statistics and Operations Research Department, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain; ⁸IsrúCaixa Foundation, Barcelona, Spain

Objective: To assess the efficacy and safety of switching from HAART containing enfuvirtide to raltegravir as a simplification strategy in patients with viral suppression and intolerance to enfuvirtide. **Methods:** Thirty-six patients with sustained plasma HIV RNA levels <50 copies/mL for at least 3 months with injection site reactions and/or injection fatigue while receiving an enfuvirtide-containing optimized background regimen switched from enfuvirtide to raltegravir (400 mg bid). **Results:** Patients had received enfuvirtide for a median of 96 weeks and had sustained HIV RNA <50 copies/mL for a median of 95 weeks. One patient discontinued raltegravir due to the appearance of cutaneous rash (grade 2) unresponsive to antihistamines after 19 days of starting raltegravir. The remaining 35 patients were followed for 24 weeks and 18 of them for 48 weeks. All patients maintained virological suppression <50 copies/mL at Weeks 24 and 48. No patient had blips in their viral load after switching to raltegravir. There were no grade 3 or 4 adverse events related to raltegravir. **Conclusions:** A switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients who are highly treatment-experienced maintained both virologic and immunologic efficacy up to 48 weeks. **Key words:** drug resistance, multiple, viral, enfuvirtide; HIV infections/drug therapy; raltegravir

Extensive drug resistance in treatment-experienced patients with HIV-1 infection restricts treatment options and is an important difficulty in the management of these patients. In salvage trials of treatment-experienced HIV patients, either the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide or the integrase inhibitor raltegravir has been superior to the control arm in all efficacy parameters. Moreover, the inclusion of enfuvirtide has been consistently shown to increase treatment response in all pivotal trials of salvage therapy.¹⁻⁴ Although the addition of enfuvirtide to an optimized background regimen has demonstrated higher efficacy and has been crucial for the design of rescue therapies in patients with virological failure,^{5,12} the long-term tolerability of the drug is limited by the need of twice-daily subcutaneous injections and local reactions at the injection site.

Raltegravir is a first-in-its-class oral integrase inhibitor. Inhibition of integrase prevents insertion of HIV DNA into human DNA genome, thus blocking the ability of HIV to replicate. Raltegravir is a well-tolerated oral agent without cross-resistance to nucleoside analogues (NRTIs), non-nucleoside analogues (NNRTIs), and protease inhibitors (PIs) and has a favorable lipid, hepatic, and general

Address for correspondence: José R. Santos, MD, Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, E-08916 Badalona, Barcelona, Spain. Email: jsantos@tsida.org

HIV Clin Trials 2009;10(6):432-438
© 2009 Thomas Land Publishers, Inc.
www.thomasland.com

doi: 10.1310/hct1006-432

safety profile. For these reasons, raltegravir may be useful as a substitute for enfuvirtide in the context of simplification strategies. However, there are limited published data about its usefulness as simplification strategy in enfuvirtide-containing regimens.^{12,13}

We assessed the efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir as a simplification strategy in patients with an HIV-1 viral load <50 copies/mL and intolerance to enfuvirtide for a follow-up period of 24 and 48 weeks.

METHODS

We conducted a retrospective study of HIV-1-infected patients aged at least 18 years who switched from enfuvirtide to raltegravir between July 2007 and December 2008. Patients were recruited under conditions of daily practice at the HIV units of four acute-care university-affiliated hospitals in Barcelona, Spain. Patients were selected through a search of the electronic patient files at each center. An elective switch from enfuvirtide to raltegravir was offered to HIV-positive subjects with sustained plasma HIV-1 RNA levels <50 copies/mL (Roche HIV-1 RNA Ultrasensitive PCR assay; Hoffmann-La Roche, Diagnostics Division, Basel, Switzerland) for at least 3 months and who had ongoing injection site reactions and/or injection fatigue while receiving an enfuvirtide-containing regimen. All of them were treatment-experienced adults, with resistance to three antiviral classes (NRTIs, NNRTIs, PIs), having started their enfuvirtide-containing regimen as salvage therapy for late-stage HIV disease. No previous use of raltegravir was required for changing enfuvirtide to raltegravir. Written informed consent was obtained from all participants.

The switch was accomplished in a single day without overlapping doses. The remainder of the salvage therapy was left unchanged. Raltegravir was administered in doses of 400 mg orally twice a day. Patients received clinical and laboratory follow-up every 12 weeks according to standard clinical practice after the change in the regimen. HIV-1 RNA measurements and CD4 cell counts were performed at baseline and at 12-week intervals thereafter. Other investigations included liver enzymes (aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase) and fasting

lipid profile (total serum cholesterol, serum triglycerides, and high-density and low-density lipoprotein cholesterol fractions).

The primary endpoint was the proportion of patients with sustained viral load <50 copies/mL after 24 weeks of follow-up. Secondary endpoints included the proportion of patients with HIV-1 RNA levels <50 copies/mL after 48 weeks of follow-up, adverse events or laboratory abnormalities leading to discontinuation of therapy, and changes in CD4 cell counts, liver enzymes, and lipid profile. Treatment failure was defined by loss of virological response (two consecutive measurements of plasma viral load >50 copies/mL at least at 4-week interval) and/or early discontinuation of raltegravir for any reason.

The primary endpoint was measured in all patients included in the study (full dataset). The efficacy of treatment was also analyzed in patients who completed the 24 and 48 weeks of treatment. Data are expressed as mean and standard deviation (\pm SD) or median and interquartile range (25th–75th percentile). Changes in continuous variables at follow-up as compared with baseline were assessed with the Student *t* test for normally distributed variables and the Wilcoxon rank sum test or the Mann-Whitney *U* test when distribution of data departed from normality. All statistical analyses were performed with the SPSS statistical program (version 15.0 for Windows; SPSS, Chicago, Illinois, USA). Statistical significance was set at $p < .05$.

RESULTS

A total of 36 patients (34 males), with a mean age (\pm SD) of 48.5 (7.8) years, switched from enfuvirtide to raltegravir between July 2007 and December 2008. Three patients (8.3%) had grade 2–3 injection site reactions (erythema, hematoma, and painful inflammatory nodules). In the remaining 33 patients, injection fatigue was the reason for switching to raltegravir. Patients had received enfuvirtide for a median of 96 weeks (range 72–171 weeks) and had sustained HIV RNA <50 copies/mL for a median of 95 weeks (range 59–140 weeks). At the time of switching to raltegravir, the median of previous follow-up was 64 (range 53–79) weeks. Baseline characteristics of the patients including concomitant antiretrovirals are shown in Table 1.

Of the 36 patients included in the study, one patient treated with darunavir/ritonavir,

Table 1. Characteristics of the patients (N = 36) at the time of discontinuation of enfuvirtide and initiation of raltegravir

Characteristics	
Men	34 (94.4)
Age, years, mean (\pm SD)	48.5 \pm 7.8
Hepatitis C virus coinfection	12 (33.3)
Time on enfuvirtide treatment, weeks, mean (\pm SD)	116.3 \pm 55
Time with HIV RNA < 50 copies/mL, weeks, mean (\pm SD)	101.3 \pm 59.6
Previous antiviral regimens, mean (\pm SD)	10.6 \pm 4.7
Concomitant antiretrovirals	
Protease inhibitors	
Darunavir/ritonavir	22 (61.1)
Tipranavir/ritonavir	11 (30.5)
Other	4 (11.1)
NRTI	
Lamivudine	18 (50)
Tenofovir	15 (41.7)
Didanosine	13 (36.1)
Stavudine	3 (8.3)
Abacavir	3 (8.3)
Zidovudine	1 (2.8)
NNRTI	
Etravirine	7 (19.4)
CD4 count, cells/mm ³ , median (range)	357.5 (242.2–442.7)

Note: Data as numbers and percentages in parenthesis unless otherwise stated. The top five combinations were TPV/r-3TC/FTC+TDF+RAL (4 patients), DRV/r+ETR+RAL (4 patients), DRV/r+TDF+3TC/FTC+RAL (3 patients), DRV/r+D4T or ddi-3TC+TDF+RAL (3 patients), DRV/r+ETR+TDF+RAL (2 patients) and DRV/r+ABC+AZT+3TC+TDF+RAL (1 patient).

tenofovir, and emtricitabine discontinued treatment with raltegravir due to the appearance on Day 7 of cutaneous rash (grade 2) unresponsive to antihistamines after 19 days of starting raltegravir. The patient recovered completely after 7 days of raltegravir withdrawal. In this patient, treatment with enfuvirtide was reinitiated and virological suppression (<50 copies/mL) was achieved. The remaining 35 patients were followed for at least 24 weeks and 18 of them for 48 weeks. All patients maintained virological suppression <50 copies/mL at Weeks 24 and 48. Three patients had previously experienced intermittent viral load blips <500 copies/mL while taking enfuvirtide. No patient experienced blips after switching to raltegravir.

The mean CD4 count increased from 383.7 (204.7) cells/mm³ at baseline to 440.3 (170.3) cells/mm³ at Week 24 ($p = .016$) and 424.3 (148.8) cells/mm³ at Week 48 ($p = 0.017$). There were no statistically significant changes in serum levels – total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and

triglycerides – during treatment with raltegravir (Table 2).

Changes in CD4 cell count, liver enzymes, and lipid profile during treatment with raltegravir in patients receiving tipranavir and patients receiving darunavir are shown in Table 3.

Injection site reactions were resolved in all patients after discontinuation of enfuvirtide. There were no grade 3 or 4 adverse events related to the administration of raltegravir, and none of the patients viewed switching medication as a negative experience.

DISCUSSION

This study shows that a switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients who are highly treatment-experienced maintains virological and immunologically efficacy up to 48 weeks and is well tolerated. Injection site reactions resolved promptly in all patients after enfuvirtide discontinuation.

Table 2. Changes of CD4 cell count, liver enzymes, and lipid profile during treatment with raltegravir

	Baseline	Follow-up		p value	48 weeks	p value
		24 weeks				
CD4 cell count, cells/mm ³	383.7 (204.7)	400.3 (170.3)		.016	424.3 (148.8)	.017
Serum lipid profile						
Total cholesterol, mg/dL	202.2 (61.5)	207.9 (70.0)		.508	184.3 (54.9)	.679
HDL cholesterol, mg/dL	40.9 (14.5)	42.0 (18.8)		.708	34.2 (15.3)	.566
LDL cholesterol, mg/dL	109.6 (33.9)	113.4 (29.4)		.149	104.1 (33.8)	.084
Triglycerides, mg/dL	259.5 (258.9)	262.2 (202.0)		.962	253.6 (159.1)	.397
Serum liver enzymes						
AST, IU/L	38.3 (26.7)	40 (25.3)		.870	33.7 (26.3)	.965
ALT, IU/L	49.5 (50.2)	50.3 (50.5)		.606	43.9 (44.2)	.918
GGT, IU/L, median (range)	52 (31-80)	42 (26.5-78.5)		.199	32 (29-50)	.012
Alkaline phosphatase, IU/L	102.2 (42.0)	87.0 (27.0)		.025	80.3 (22.8)	.038

Note: Data as mean (standard deviation) unless otherwise stated.

The experience of switching enfuvirtide to raltegravir in patients with multidrug-resistant HIV with sustained virological success without modification of background antiretroviral therapy is still limited, and our findings are consistent with previous reports.¹²⁻¹⁶ In a clinical series of 35 patients who electively replaced enfuvirtide with raltegravir while the rest of their regimen was unchanged and who were followed for a median of 7 months, all maintained virological suppression except one who experienced a transiently detectable viral load (60 copies/mL) after 5 months on raltegravir.¹² This patient had experienced intermittent viral load blips below 100 copies/mL while taking enfuvirtide. However, it is unclear whether this low-level viral rebound was a blip episode or a virological failure. In another efficacy and safety retrospective study at 12 weeks in a Montreal cohort of 11 patients, undetectable viral load and no changes in the CD4 cell counts were observed; all hepatic and haematological parameters also remained stable at 12 weeks after the switch.¹⁴ In a recent randomized open-label trial, 170 patients with triple-class-resistant HIV-1 infection and plasma HIV RNA <400 copies/mL for at least 3 months under enfuvirtide-based regimen were randomized 1:1 to either the maintenance with enfuvirtide or the switch to a raltegravir-based regimen. Data at 24 weeks demonstrated similar rates of HIV-1 RNA <50 copies/mL of raltegravir as compared to the maintenance of enfuvirtide (89% vs. 88%, respectively), with a similar safety

profile.¹⁵ In a multicentre, open-label, historical controlled study including patients from six AIDS Healthcare Foundation clinics in California, 22 patients who were receiving a stable antiretroviral regimen containing enfuvirtide for >6 months with HIV RNA levels <50 copies/mL and who were willing to change from enfuvirtide to raltegravir maintained HIV RNA level <50 copies/mL at 24 weeks. In addition, patients completed a quality of life questionnaire, and 93% considered that the switch from enfuvirtide to raltegravir improved their quality of life.¹³ Finally, in a prospective study of 52 HIV-1-infected and heavily pretreated patients, all on enfuvirtide-containing regimens with undetectable viral load for more than 6 months, enfuvirtide was replaced by raltegravir. After 24 weeks of raltegravir therapy, 49 (94%) patients remained constantly undetectable. At 4 weeks, one patient had detectable viremia, which was resuppressed to undetectable levels at Week 12 without changes in the antiretroviral regimen.¹⁶ Moreover, patients' satisfaction with raltegravir was greater than with enfuvirtide. Thus, switching from enfuvirtide to raltegravir without modification of an optimized background therapy is a useful strategy. In addition, the present study confirms the efficacy of the switch over a prolonged period of 48 weeks and the absence of blips in the viral load for a mean follow-up longer than in previous studies.

The high rate of virological success and very good tolerability profile of raltegravir has previously been demonstrated in phase III BENCHMRK

Table 3. Changes of CD4 cell count, liver enzymes, and lipid profile during treatment with raltegravir in patients receiving tipranavir and patients receiving darunavir

	Baseline			Week 24			Week 48		
	Tipranavir	Darunavir	P	Tipranavir	Darunavir	P	Tipranavir	Darunavir	P
	CD4 cell count, cells/mm ³	374.5 (198.2)	361.9 (177.1)	.855	445.2 (186.4)	374.8 (165.9)	.313	412.8 (98.3)	429.2 (177.4)
Serum lipid profile									
Total cholesterol, mg/dL	214.6 (86.9)	197.4 (46.5)	.467	249.7 (80.6)	191.1 (39.2)	.015	228.7 (80.6)	169.5 (36.1)	.073
HDL cholesterol, mg/dL	38.4 (14.8)	40.1 (13.9)	.761	40.1 (20.4)	41.1 (18.1)	.909	21.2 (19.3)	36.9 (9.2)	.055
LDL cholesterol, mg/dL	107.3 (32.0)	112.8 (35.4)	.703	123.5 (36.5)	112.1 (25.5)	.420	156.8 (1.7)	97 (28.4)	<.001
Triglycerides, mg/dL	355.1 (410.8)	211.8 (109.8)	.149	340.5 (135.2)	234.7 (222.6)	.204	469.6 (176.7)	190.0 (52.4)	.048
Serum liver enzymes									
AST, IU/L	34.3 (19.3)	40.0 (30.4)	.591	33.5 (16.7)	44.7 (28.6)	.320	25.5 (7.1)	38.6 (31.1)	.431
ALT, IU/L	39.4 (15.5)	57.0 (63.4)	.376	41.9 (28.4)	56.4 (58.7)	.491	30.5 (11.1)	53.0 (51.6)	.415
GGT, IU/L, median (range)	128 (72-187)	38.5 (22.5-31.6)	<.001	88 (41-60.7)	35 (24-64)	.011	35 (26.7-104)	38 (29.7-51.2)	.945
Alkaline phosphatase, IU/L	116.5 (51.3)	91.6 (31.6)	.98	98.7 (31.8)	83.5 (22.5)	.157	68.5 (17.2)	87.9 (22.1)	.144

and STARTMRK studies,^{17,18} with a low rate of discontinuation of raltegravir due to treatment-related adverse events. In agreement with these studies, only one of our patients discontinued raltegravir because of grade 2 skin rash unresponsive to antihistamines. This patient also received unchanged darunavir, tenofovir, and emtricitabine.³ However, in a pharmacokinetic study, 8 out of 18 healthy volunteers experienced mild-to-moderate rash (one severe) with the coadministration of raltegravir and darunavir/ritonavir.¹⁹

In the first study in which switching from enfuvirtide to raltegravir was assessed, the optimized background therapy included tipranavir/ritonavir in only one patient and etravirine was not given to any patient.¹² In the present study, 11 patients received tipranavir/ritonavir and 7 etravirine, and there were no adverse events related with their use in combination with raltegravir. In addition, virological and immunological efficacy were similar in comparison with patients treated with darunavir/ritonavir. Other studies have shown that optimized background therapy with the combination of etravirine and raltegravir is a safe and tolerable antiretroviral regimen in treatment-experienced patients.²⁰⁻²² In this respect, data on the use of background therapy with the combination of raltegravir and tipranavir/ritonavir are scarce. It should be noted that in our experience of 11 patients treated with this combination, hepatic toxicity, clinical adverse events, or laboratory abnormalities related to switching from enfuvirtide to raltegravir were not observed. These results are contrary to the report of acute hepatic cytolysis in three patients after switching from enfuvirtide to raltegravir in combination with tipranavir/ritonavir.²³ All three patients also received tenofovir, and a rise in tipranavir plasma concentrations has been proposed to explain the elevated liver function tests after the switch. Although we have not measured tipranavir plasma concentrations in our patients, the absence of any hepatic toxicity in 11 individuals does not support that hypothesis.

Significant changes in liver function tests and lipid profile in the whole study population were not found. At Week 48, however, patients treated with tipranavir/ritonavir showed significantly higher levels of LDL cholesterol and triglycerides than patients treated with darunavir/ritonavir, which may be expected considering the elevations in cholesterol and triglycerides reported for tipranavir/ritonavir at a dose of 500/200 mg bid.³

Failure to take enfuvirtide in complex salvage antiretroviral regimens as a result of treatment fatigue drastically increases the risk of treatment discontinuation, virological failure, and selection of new resistances. Therefore, a proactive change from enfuvirtide to raltegravir after identifying candidate patients may help to reduce this risk. Switching from enfuvirtide to etravirine is another simplification strategy that has been explored.²⁴ Another option would be switching from enfuvirtide to the CCR5 coreceptor antagonist maraviroc, but it has not been explored.

The retrospective, open-label design and the reduced number of patients are main limitations of this study. However, on the basis of the present results, a switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients who are highly treatment-experienced maintains both virological and immunological efficacy up to 48 weeks. Particularly, no hepatic toxicities were seen in patients receiving a regimen containing tipranavir/ritonavir. This switch seems to be safe and may help to reduce treatment fatigue and the subsequent risk of treatment withdrawal. However, further studies are needed to assess long-term efficacy data of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1-infected patients with sustained virological suppression.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded in part by grants from the Spanish AIDS Network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RIS, RD06/0006), NEAT (European AIDS Treatment Network), and Lluita contra la SIDA Foundation. We thank Isabel Bravo, RN, for collecting data and Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and providing editorial assistance.

REFERENCES

- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175-2185.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:2186-2195.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339-354.
- Raffi F, Battagay M, Rusconi S, et al. Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: sub-analysis from RESIST. *AIDS*. 2007;21:1977-1980.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimized background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-475.
- 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.
- 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.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-1441.
- Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
- Makinson A, Reynes J. The fusion inhibitor enfuvirtide in recent antiretroviral strategies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4:150-158.
- DeJesus E, Gottlieb MS, Gatell JC Jr, et al. Safety and efficacy of enfuvirtide in combination with darunavir-ritonavir and an optimized background regimen in treatment-experienced human immunodeficiency virus-infected patients: the below the level of quantification study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:4315-4319.
- Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multi-drug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS*. 2008;22:1224-1226.
- Sayana S, Prosser P, Ricaurte JC, et al. Analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and quality of life at 24 weeks. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2009;8:85-86.
- Talbot A, Machouf N, Thomas R, et al. Retrospective analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 12 weeks in a Montreal Cohort. Presented at: 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2006; Mexico City, Mexico. Abstract TUPE0112.
- De Castro N, Braun J, Chareau I, et al. Switch from enfuvirtide (E) to raltegravir (R) in highly treatment-experienced HIV-1 infected patients: a randomized open-label non-inferiority trial (Easier - ANRS 138). In: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 6-11, 2009; Montreal. Abstract 572.
- Towner W, Klein D, Kerrigan HL, et al. Virologic outcomes of changing Enfuvirtide to Raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an Enfuvirtide based regimen: 24-week

- results of the CHEER Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2009;51:367-373.
17. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:355-365.
 18. Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. STARTMRK. A Phase III study of the safety & efficacy of raltegravir (RAL)-based vs efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naïve HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008); October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-896a.
 19. Anderson MS, Sekar V, Tomaka F, et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of darunavir/ritonavir (DRV/r) and raltegravir in healthy subjects. Presented at: 48th Annual ICAAC / IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, DC.
 20. Florence E, De Wit S, Castagna A, et al. Antiretroviral treatment use and HIV-RNA suppression rates for 941 European patients in the etravirine expanded access programme. Presented at: 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, UK.
 21. Kerrigan H, Towner W, Klein D, et al. Treatment response among HIV patients co-enrolled in the etravirine (ETR) and raltegravir (RAL) expanded access programs (EAPs) at Kaiser Permanente. Presented at: ICAAC 48th Annual ICAAC / IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, DC.
 22. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. Presented at: 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico.
 23. Khanlou H, Altavenna C, Billaud E, et al. Development of hepatic cytolysis after switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients treated with tipranavir/ritonavir. Presented at: 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Poster A-072-0082-07276 232.
 24. Ribera E, Loutfy M, Florence E, et al. Switching from enfuvirtide to etravirine - efficacy results from the etravirine early access programme. Presented at: 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, UK.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Como sugiere el título, el objetivo de cada uno de los estudios que compone esta tesis era evaluar la eficacia y seguridad de algunas estrategias de simplificación, así como su utilidad en la resolución de toxicidades derivadas de los fármacos antirretrovirales, en pacientes procedentes de la práctica clínica habitual y con supresión virológica completa.

Los estudios se llevaron a cabo en distintos escenarios clínicos, ya que los pacientes incluidos abarcaron, tanto los escenarios menos avanzados con experiencia limitada o ausencia de mutaciones de resistencia a los antirretrovirales, como aquellos más avanzados, con pacientes multitratados y con múltiples mutaciones de resistencia.

La monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación ha ganado interés en los últimos años, especialmente en aquellos casos de intolerancia o toxicidad asociada a los ITIAN.^{46,47} DRV/r parece particularmente adecuado para este uso, debido a su alta barrera genética, su favorable perfil de seguridad y su farmacocinética, con una posología de una vez al día.^{262,263} De hecho, los estudios clínicos de monoterapia con DRV/r como estrategia de simplificación han demostrado similar eficacia a la terapia triple, con una baja probabilidad de selección de resistencias y reducción de costos.^{211,264,265} Sin embargo, datos de eficacia, seguridad y duración de respuesta virológica en el escenario de la práctica clínica habitual con esta estrategia, son limitados.

En el primer estudio, se evaluaron todos aquellos pacientes con supresión virológica sostenida en la práctica clínica habitual, y que habían iniciado monoterapia con DRV/r como estrategia de simplificación. Todos los pacientes incluidos fueron seguidos hasta que cambiaron la monoterapia con DRV/r por cualquier motivo o hasta que el último de los pacientes cumpliera al menos 48 semanas de seguimiento.

En el estudio MONET, la monoterapia con DRV/r fue no inferior a DRV/r más 2 ITIAN a las 48 semanas en todos los análisis de eficacia preestablecidos.²¹¹ Sin embargo, a las 96 semanas, fue no inferior sólo en el análisis por protocolo y cuando el cambio no fue considerado como fracaso en el análisis por intención de tratar. Por el contrario, cuando el análisis por intención de tratar consideró el cambio como fracaso, la monoterapia con DRV/r no alcanzó la no inferioridad.²⁰⁹ En el estudio MONOI, la no inferioridad de esta estrategia sólo se observó en el análisis por protocolo, pero no en el análisis por intención de tratar.²⁶⁴

En nuestro estudio, algunas de las características basales de los pacientes eran diferentes en comparación con los ensayos MONET y MONOI. Los pacientes incluidos tenían tiempos desde el diagnóstico del VIH y de exposición previa al TARV

ligeramente más largos. Asimismo, la proporción de pacientes co-infectados por VHC era mayor, y la exposición a tratamientos antirretrovirales más heterogénea, con más experiencia previa a los IP y menos uso de los ITINAN.^{211,264} A pesar de estas diferencias, las tasas de eficacia de la monoterapia con DRV/r fueron similares a las encontradas en los estudios MONET y MONOI.^{211,264} Además, al igual que lo observado en estos ensayos,^{211,264} y teniendo en cuenta que al menos la mitad de los pacientes con viremia detectable en nuestro estudio tenían reportes de adherencia subóptima, el fracaso virológico de la monoterapia con DRV/r monoterapia no se asoció con la pérdida de opciones terapéuticas futuras, el desarrollo de mutaciones de resistencia a los IP fue infrecuente, y la reintroducción de ITIAN logró la resupresión viral en todos los pacientes que habían experimentado fracaso virológico.

En general, la monoterapia con DRV/r fue bien tolerada. El abandono del tratamiento fue infrecuente y debido principalmente a eventos adversos gastrointestinales. Por otra parte, se observaron reducciones significativas en los valores de fosfatasa alcalina y creatinina, lo cual sugiere que DRV/r monoterapia podría potencialmente tener utilidad en la toxicidad ósea y renal asociada a TDF.

La monoterapia con IP/r podría tener utilidad en el manejo de los trastornos lipídicos secundarios a la utilización de otros antirretrovirales. Sin embargo, los datos sobre el efecto de esta estrategia en el perfil de lípidos son escasos. La anormalidad de laboratorio más frecuentemente observada en los pacientes que utilizaron monoterapia con DRV/r en el estudio MONET, fue un aumento en el colesterol total, especialmente en aquellos que interrumpieron el TDF antes de iniciar la monoterapia. No obstante, esta alteración sólo se observó en 8 pacientes (5 en el grupo de DRV/r y 3 en el brazo de la terapia triple).²¹¹ Adicionalmente, las personas que comenzaron TDF en el brazo de tratamiento triple mostraron una disminución en el colesterol total.²¹¹ Estos datos, junto con los datos reportados en otros estudios,^{148,266,267} han llevado a sugerir la hipótesis de un posible efecto hipolipemiante del TDF y, por lo tanto, el rol de la monoterapia con DRV/r en el manejo de los trastornos lipídicos no está claro.

En nuestro estudio, de manera similar a lo observado en el estudio MONET,²¹¹ la monoterapia con DRV/r se asoció con un aumento significativo del LDL y del colesterol total, así como con un aumento del número de pacientes que recibían tratamiento hipolipemiante. Adicionalmente, y en concordancia con otros autores,²⁶⁸⁻²⁷⁰ una menor edad y la co-infección por el VHC se asociaron con menor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia. Por otro lado, los niveles de triglicéridos y de colesterol total mejoraron en los pacientes que tenían una terapia triple previa que incluía LPV/r.

En resumen, este estudio mostró que la simplificación del TARV mediante el uso de monoterapia con DRV/r es eficaz y bien tolerada en el escenario de la práctica clínica habitual. Adicionalmente, se observó que esta estrategia se asociaba también con un aumento significativo en los niveles generales de LDL, mientras que los niveles de

colesterol total y de triglicéridos disminuían significativamente en los pacientes que tomaban LPV/r antes del cambio. Por lo tanto, excepto en aquellos pacientes con dislipidemia asociada al uso de LPV/r, la monoterapia con DRV/r no parece ofrecer claras ventajas en el manejo rutinario de la dislipidemia. Estudios adicionales, controlados y prospectivos, son necesarios para dilucidar mejor los efectos de esta estrategia en el perfil lipídico, así como su papel en el manejo de la toxicidad ósea y renal asociada al uso de antirretrovirales.

Para el momento en que se realizó el segundo estudio, los IP potenciados con bajas dosis de RTV ya se habían convertido en una de las estrategias terapéuticas más empleadas en la práctica clínica. A pesar de su demostrada eficacia a largo plazo, los trastornos gastrointestinales y metabólicos, así como la necesidad que había en ese momento de refrigerar el RTV, podían condicionar una adherencia irregular y el consecuente fracaso terapéutico.

El ATV es el único IP que puede administrarse sin dosis bajas de RTV. Por otro lado, la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (exceptuando los antiácidos e inhibidores de bomba de protones), la disponibilidad comercial de una co-formulación con ABC/3TC, junto al buen perfil de eficacia y tolerancia,^{97,98,271} hacen de la combinación de ATV no potenciado más la co-formulación de ABC/3TC, un régimen antirretroviral potencialmente eficaz y útil como régimen de simplificación y ahorrador de RTV. En este estudio, se analizaron todos aquellos pacientes que iniciaron este régimen, como estrategia de simplificación, en condiciones de la práctica clínica habitual, mientras mantenían una supresión virológica completa.

Los resultados obtenidos demostraron que el tratamiento antirretroviral con ATV no potenciado, más la co-formulación de ABC/3TC, puede ser una estrategia de simplificación terapéutica válida para los pacientes infectados por VIH-1 con supresión viral sostenida y sin resistencia o fracaso previo a los IP en la práctica clínica habitual.

A pesar del diseño retrospectivo y de la falta de un grupo control, los resultados son consistentes con los observados en otro estudio realizado previamente, el estudio SWAN.¹⁸⁰ En este estudio, los pacientes tratados con regímenes antirretrovirales basados en IP y con supresión virológica sostenida, fueron aleatorizados para continuar con el mismo IP o para cambiar a ATV, el cual fue administrado sin potenciar en un 90% de los pacientes. Esta estrategia de simplificación resultó en una tasa de rebote virológico similar a la observada en las condiciones menos seleccionadas de nuestro análisis. En nuestro estudio, sólo un paciente experimentó rebote virológico, lo cual se debió a un fallo en la adherencia al tratamiento. De hecho, la carga viral del VIH en el paciente volvió a suprimirse sin necesidad de modificar el régimen antirretroviral después de la respectiva intervención y mejoría de la adherencia.

La razón más común para la interrupción del tratamiento en nuestro estudio fue la sospecha de reacciones de hipersensibilidad al ABC. En el momento en que se realizó el estudio, la determinación del HLA-B*5701 como método de *screening* y predicción de reacciones de hipersensibilidad al ABC no se realizaba de rutina. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados del estudio PREDICT,⁵³ estas reacciones podrían haberse evitado si el HLA-B*5701 hubiera sido realizado antes de iniciar el ABC.

Además de la eficacia virológica, los pacientes también experimentaron una recuperación inmunológica continua, con incrementos significativos en el recuento de linfocitos CD4+. Adicionalmente, y en concordancia con otros ensayos clínicos,¹⁸⁰ se observó una mejoría significativa en los niveles de colesterol HDL y de triglicéridos. Por otra parte, a pesar de que el tratamiento con ATV resultó en un aumento leve en las concentraciones plasmáticas de bilirrubina total, ningún paciente experimentó ictericia clínica y no hubo interrupciones de tratamiento debidas a la hiperbilirrubinemia.

Las concentraciones en el plasma al final del intervalo de dosis (concentraciones valle) son particularmente relevantes cuando hay una historia de fracaso con los regímenes antirretrovirales basados en IP,²⁷² cuando ocurre retraso en la dosificación, o cuando el paciente toma algunos medicamentos de venta libre que pueden tener interacciones desfavorables con los IP, como es el caso específico del ATV con los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones.²⁷³ Una posible desventaja de usar ATV no potenciado, es que sus concentraciones valle podrían no ser lo suficientemente altas como para mantener la supresión virológica.^{274,275} Esto, a su vez, podría promover el desarrollo de resistencia viral y el fracaso del tratamiento. Aunque más de la mitad de los pacientes presentaron concentraciones de ATV por debajo del límite recomendado (0,15-0,85 mg/L),²⁷⁶ la baja tasa de fracasos virológicos observada podría explicarse por su limitada exposición previa a los IP y por el hecho de que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tenía antecedentes de mala adherencia o resistencia documentada a los IP. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las concentraciones de ATV inferiores a 0,15 mg/L pueden ser lo suficientemente altas como para mantener la supresión viral en pacientes con experiencia limitada a los IP o ninguna evidencia de mutaciones de resistencia en la proteasa. Sin embargo, es importante destacar que alrededor del 20% de los pacientes analizados tenían concentraciones de ATV por debajo del límite de detección en al menos una ocasión durante el período de seguimiento. Esto sugiere que, cuando se administra ATV no potenciado, la determinación periódica de sus concentraciones puede ser de utilidad para identificar a los pacientes con concentraciones muy bajas de ATV,²⁷⁴ y poder así beneficiarse de intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, revisar las potenciales interacciones medicamentosas entre ATV y otros agentes farmacológicos (incluidos los medicamentos de libre comercialización), o potenciar el ATV mediante la adición de RTV.

En conclusión, la terapia antirretroviral con ATV no potenciado más la co-formulación de ABC/3TC, parece ser segura y eficaz como estrategia de simplificación en pacientes con infección crónica por VIH-1 y con supresión viral sostenida en la práctica clínica habitual, sobre todo en aquellos sujetos con experiencia terapéutica previa limitada. No obstante, a pesar de la baja tasa de fracasos virológicos observada en el estudio, el control periódico de las concentraciones plasmáticas de ATV podría ser recomendado para añadir dosis bajas de RTV en aquellos pacientes en los que las concentraciones de ATV sean muy bajas.

El tratamiento prolongado de los pacientes multitratados y MRA, continúa siendo un importante problema en el manejo de la infección crónica por el VIH-1. En los ensayos clínicos de rescate terapéutico de pacientes multitratados y con múltiples mutaciones de resistencia a los antirretrovirales, tanto el inhibidor de la fusión ENF como el inhibidor de la integrasa RAL, han demostrado superioridad respecto al grupo control en todos los parámetros de eficacia.^{143,172,174,197,241,242,277-279}

Aunque la adición de ENF a un régimen optimizado ha demostrado mayor eficacia y ha sido crucial para el diseño de las terapias de rescate en pacientes con fracaso virológico,^{280,281} su tolerabilidad a largo plazo es limitada, debido a su administración subcutánea dos veces al día y a las reacciones locales en el sitio de la inyección. Por el contrario, el RAL es un agente oral bien tolerado, sin resistencias cruzadas a otras clases de antirretrovirales y con un perfil general de seguridad favorable. Para el momento en que se llevó a cabo este estudio, RAL tenía poco tiempo disponible, y la evidencia publicada sobre su utilidad en el contexto de las estrategias de simplificación era limitada.^{257,282}

En el tercer estudio, cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad del cambio de ENF a RAL como estrategia de simplificación, se analizaron todos aquellos pacientes con una carga viral de VIH <50 copias/mL, en los que ENF fue sustituido por RAL bajo condiciones de la práctica clínica habitual. Todos los pacientes incluidos habían manifestado cansancio del uso continuado de ENF o habían experimentado efectos adversos locales en el sitio de inyección. Adicionalmente, todos los pacientes tenían amplia experiencia previa a múltiples regímenes antirretrovirales y resistencia a 3 clases de fármacos.

El estudio demostró que el cambio de ENF por RAL en pacientes altamente experimentados con supresión virológica sostenida, es capaz de mantener la eficacia virológica e inmunológica tras 48 semanas de seguimiento. Adicionalmente, el cambio a RAL fue bien tolerado y las reacciones en el lugar de inyección se resolvieron inmediatamente después de la sustitución del ENF. Estos resultados son consistentes con los datos reportados por otros autores,^{257,282-284} aunque el estudio confirmó la eficacia de la estrategia y la ausencia de repuntes en la carga viral durante un período de tiempo más prolongado.

Sólo uno de los pacientes discontinuó raltegravir debido a una erupción cutánea grado II que no respondía a los antihistamínicos. Esto concuerda con el buen perfil de tolerancia del RAL previamente demostrado en los estudios fase III BENCHMRK y STARTMRK,^{120,197} en los que se observó una baja tasa de interrupción del RAL por eventos adversos.

Adicionalmente, para el momento en que se realizó el estudio, los datos de seguridad y eficacia de la combinación de RAL con ETR o TPV/r como componentes de una terapia optimizada eran escasos.^{279,285-287} En el primer estudio en el que se evaluó el cambio de ENF por RAL, el tratamiento basal optimizado incluía TPV/r en un sólo paciente, mientras que ninguno tenía ETR.²⁵⁷ En nuestro estudio, 11 y 7 pacientes recibieron TPV/r y ETR más RAL, respectivamente, en combinación con el tratamiento optimizado, sin que se observaran eventos adversos clínicos o anomalías de laboratorio.

A pesar de las limitaciones de este estudio, con su diseño retrospectivo y limitado número de pacientes incluidos, los resultados permitieron concluir que el cambio de ENF por RAL, en pacientes con supresión virológica y con extensa experiencia previa a los tratamientos antirretrovirales, era capaz de mantener tanto la eficacia virológica como la inmunológica. Este cambio fue seguro y ayudó a reducir la fatiga y los efectos adversos derivados del uso del ENF, con la consecuente disminución del riesgo de abandono del tratamiento.

Todas las estrategias analizadas en los apartados anteriores han demostrado ser capaces de mantener altas tasas de eficacia virológica e inmunológica y han sido útiles para resolver algunas toxicidades, a la vez que han facilitado la administración del tratamiento y ahorrado recursos farmacológicos. Adicionalmente a la utilidad, los resultados obtenidos también constituyen un ejemplo de cómo las estrategias de simplificación pueden ser aplicadas a pacientes con características concretas, contribuyendo así a la individualización del tratamiento y a la resolución de los problemas comunes derivados del TARV que nos encontramos en la práctica clínica habitual.

En el futuro próximo, potenciales y novedosas estrategias de simplificación podrán ser analizadas. Gracias al constante desarrollo farmacológico y tecnológico, fármacos de administración oral y parenteral, como el ibalizumab, el TMC278 LA y el S/GSK1265744,^{43,44} se encuentran actualmente en investigación. Estos agentes se caracterizan por tener una vida media de eliminación prolongada, por lo que podrían ser útiles para disminuir la frecuencia de administración del tratamiento y facilitar la adherencia, especialmente si se combinan con otros fármacos de liberación prolongada. Por el contrario, al no estar co-formulados, la combinación de estos fármacos con los actuales ITIAN, ITINAN o IP/r, con distintas posologías y distintas vías de administración, podría dificultar la adherencia.

Finalmente, la utilidad de las biterapias o LDR aún está por aclarar, ya que los resultados son heterogéneos y divergentes.^{118,119,129,146,225,226,229,230,234} Por esta razón, y por las limitaciones de diseño y corto tiempo de seguimiento en los estudios realizados, las biterapias actualmente no son ampliamente recomendadas. Es necesario llevar a cabo ensayos clínicos adecuadamente diseñados que permitan evaluar correctamente la eficacia y seguridad, además de precisar los factores asociados a respuesta, de los distintos LDR en comparación con el TARV estándar, lo cual permitiría su adecuada utilización como estrategia de simplificación en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La simplificación del tratamiento antirretroviral es factible con los fármacos actualmente disponibles. Dicha simplificación puede llevarse a cabo tanto en pacientes con poca experiencia terapéutica, como en aquellos que poseen una amplia experiencia y multirresistencia a los fármacos antirretrovirales.

La monoterapia con DRV/r es segura, bien tolerada y eficaz como estrategia de simplificación, en pacientes con supresión virológica sostenida, en la práctica clínica habitual.

La monoterapia con DRV/r se asocia a un bajo porcentaje de fracasos virológicos. Así mismo, en aquellos pacientes que experimentan fracaso virológico, la resupresión viral es alcanzada en la casi totalidad de los pacientes, principalmente mediante la reintroducción de ITIAN u otros regímenes antirretrovirales.

La monoterapia con DRV/r tiene utilidad en los pacientes que experimentan trastornos lipídicos asociados al uso de LPV/r, principalmente en la hipertrigliceridemia. No obstante, no parece conferir un beneficio claro en el manejo de la hipercolesterolemia.

Cuando se utiliza monoterapia con DRV/r en pacientes de la práctica clínica con supresión virológica sostenida, los fracasos virológicos que suceden no se asocian al desarrollo de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa contra DRV.

La combinación ATV no potenciado, más la co-formulación de ABC/3TC, es segura y eficaz como estrategia de simplificación en pacientes con supresión viral sostenida en la práctica clínica habitual, sobre todo en aquellos que no han presentado fracasos terapéuticos previos.

Los pacientes tratados con la combinación ATV no potenciado, más la co-formulación de ABC/3TC, presentan en ocasiones niveles plasmáticos de ATV por debajo del límite recomendado. No obstante, estos pacientes mantienen la supresión virológica. La determinación periódica de las concentraciones de ATV es de utilidad para identificar a los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de ATV.

La combinación de ATV no potenciado, más la co-formulación de ABC/3TC, tiene buena tolerancia y es útil en el manejo de los trastornos lipídicos asociados al RTV, especialmente en las alteraciones relativas al colesterol HDL y los triglicéridos. Así mismo, las interrupciones del tratamiento debido a ictericia clínica e hiperbilirrubinemia son infrecuentes.

El cambio de ENF por RAL en pacientes con supresión virológica, con extensa experiencia previa y multirresistencia a los antirretrovirales, es capaz de mantener la eficacia virológica e inmunológica del tratamiento. Así mismo, esta estrategia resuelve los efectos adversos asociados a la administración subcutánea del ENF.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1 UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic/2013. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- 2 UNAIDS. Special report: How Africa turned AIDS around. African Union Summit/May 2013. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- 3 UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic/2012. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- 4 Registro Nacional de Casos de SIDA (actualización 30 de junio de 2012). Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
- 5 Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **46 Suppl 1**: S3–8.
- 6 Wohlgemut J, Lawes T, Laing RBS. Trends in missed presentations and late HIV diagnosis in a UK teaching hospital: a retrospective comparative cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; **12**: 72.
- 7 Camoni L, Raimondo M, Regine V, *et al*. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010–2011. *BMC Public Health* 2013; **13**: 281.
- 8 Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, *et al*. Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997–2007. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 11.
- 9 The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; **372**: 293–9.
- 10 Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al*. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *J Am Med Assoc* 2008; **300**: 51–9.
- 11 Reekie J, Gatell JM, Yust I, *et al*. Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. *AIDS* 2011; **25**: 2259–68.
- 12 Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, *et al*. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013; **27**: 973–9.

- 13 Palella Jr FJ, Armon C, Buchacz K, *et al.* CD4 at HAART initiation predicts long term CD4 responses and mortality from AIDS and non-AIDS causes in the HIV Outpatient Study (HOPS). In: *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, CA, USA.* Abstract W-103.
- 14 Meir-Shafir K, Pollack S. Accelerated aging in HIV patients. *Rambam Maimonides Med J* 2012; **3**: e0025.
- 15 Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012; **26**: 303-14.
- 16 Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012; **205 Suppl**: S375-82.
- 17 Triant VA, Lee H, Hadigan C, *et al.* Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2506-12.
- 18 Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, *et al.* Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009; **23**: 1059-67.
- 19 Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 130-9.
- 20 Hearps AC, Maisa A, Cheng W-J, *et al.* HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012; **26**: 843-53.
- 21 Triant VA, Brown TT, Lee H, *et al.* Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3499-504.
- 22 Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, *et al.* The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 1228-35.
- 23 Feeney ER, van Vonderen MG, Wit F, *et al.* Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA. *AIDS* 2012; **26**: 2165-74.
- 24 Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, *et al.* Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; **354**: 1112-5.

- 25 Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, *et al.* Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; **346**: 811–20.
- 26 Young J, Schäfer J, Fux CA, *et al.* Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012; **26**: 567–75.
- 27 Scherzer R, Estrella M, Li Y, *et al.* Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; **26**: 867–75.
- 28 Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, *et al.* Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; **26**: 825–31.
- 29 McComsey GA, Kitch D, Daar ES, *et al.* Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG. *J Infect Dis* 2011; **203**: 1791–801.
- 30 Sabin CA, Worm SW, Weber R, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; **371**: 1417–26.
- 31 Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1723–35.
- 32 Paterson DL, Swindells S, Mohr J, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 21–30.
- 33 Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, *et al.* Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001; **15**: 1181–3.
- 34 De Olalla PG, Knobel H, Carmona A, *et al.* Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **30**: 105–10.
- 35 Viciano P, Rubio R, Ribera E, *et al.* Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día, frente a dos veces al día, en una cohorte española de infectados por el VIH (estudio CUAVA: Cualquiera Una Vez Al Día). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; **26**: 127–34.
- 36 Moyle G. The assessing patients' preferred treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS* 2003; **14 Suppl 1**: 34–6.
- 37 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; **23**: 1296–310.

- 38 Cahn P, Vibhagool A, Schechter M, *et al.* Predictors of adherence and virologic outcome in HIV-infected patients treated with abacavir- or indinavir-based triple combination HAART also containing lamivudine/zidovudine. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 1115–23.
- 39 Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, *et al.* Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 484–8.
- 40 Food and Drug Administration. Approval of new fixed dose combination, Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate). Disponible en: <http://www.fda.gov>.
- 41 Atripla. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- 42 Eviplera. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- 43 Saag MS. New and investigational antiretroviral drugs for HIV infection: mechanisms of action and early research findings. *Top Antivir Med* 2012; **20**: 162–7.
- 44 Spreen WR, Margolis DA, Pottage JC. Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; **8**: 565–71.
- 45 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Afr J Med Pract* 2013; **5**: 79–104.
- 46 Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2012; **308**: 387–402.
- 47 European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines 2013; **Version 7**. Disponible en: <http://www.eacsociety.org>.
- 48 Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, *et al.* Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011; **25**: 1683–90.
- 49 Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, *et al.* Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012; **7**: e31591.
- 50 Islam FM, Wu J, Jansson J, *et al.* Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012; **12**: 234.

- 51 Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1559–85.
- 52 Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, *et al.* Prospective HLA-B*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS* 2007; **21**: 2533–49.
- 53 Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; **358**: 568–79.
- 54 Worm SW, Sabin C, Weber R, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; **201**: 318–30.
- 55 Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, *et al.* Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; **25**: 1289–98.
- 56 Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus–infected patients. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1228–38.
- 57 Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, *et al.* No association of myocardial infarction with abacavir use: findings of an FDA meta-analysis. In: *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2; Boston, MA, USA*. Poster O–1004.
- 58 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.
- 59 Smith KY, Patel P, Fine D, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; **23**: 1547–56.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 Wandeler G, Gsponer T, Mulenga L, *et al.* Zidovudine impairs immunological recovery on first-line antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohort studies in Southern Africa. *AIDS* 2013; **27**: 2225–32.

- 63 Walker R, Parker R, Kovacs J, *et al.* Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma treated with zidovudine. *Ann Intern Med* 1988; **108**: 372–6.
- 64 Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 910–28.
- 65 Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2095–106.
- 66 Sierra-Madero J, Villasis-keever A, Méndez P, *et al.* Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV + treatment-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**: 582–8.
- 67 Clifford DB, Evans S, Yang Y, *et al.* Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials* 2009; **10**: 343–55.
- 68 Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, *et al.* 96-week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther* 2013; **18**: 905–13.
- 69 Nevirapina. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- 70 Soriano V, Arastéh K, Migrone H, *et al.* Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN trial. *Antivir Ther* 2011; **16**: 339–48.
- 71 Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, *et al.* Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011; **16**: 759–69.
- 72 Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, *et al.* Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; **363**: 1253–63.
- 73 Pillay P, Ford N, Shubber Z, *et al.* Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**: e68995.
- 74 Dong BJ, Zheng Y, Hughes M, *et al.* Association between nevirapine (NVP) pharmacokinetics (PK) and development of rash and hepatitis among HIV-infected sub-saharan african women in ACTG A5208. In: *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February-March 2, 2011; Boston, MA, USA*. Poster 647.

- 75 Edurant. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
- 76 Van Heeswijk R, Hoetelmans R, Kestens D, *et al.* The pharmacokinetic interaction between famotidine and TMC278, a next-generation NNRTI, in HIV-negative volunteers. In: *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia*. Abstract TUPDB01.
- 77 Crauwels H, van Heeswijk RPG, Stevens M, *et al.* Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev* 2013; **15**: 87–101.
- 78 Cohen C, Wohl D, Arribas J, *et al.* STaR Study: single-tablet regimen rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults co-infected with HBV or HCV. In: *9th International Workshop on HIV & Hepatitis Co-Infection; May 30-31, 2013; Rome, Italy*. Rome, Italy. Poster P–14.
- 79 Trottier B, Brunetta J, Rachlis A, *et al.* STaR Study: Single-tablet regimen rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve HIV-1 infected adults. Week 48 results. In: *22nd Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research; April 11-14, 2013; Vancouver, Canada*. Abstract O063.
- 80 Cohen CJ, Molina J-M, Cahn P, *et al.* Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**: 33–42.
- 81 Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; **378**: 229–37.
- 82 Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; **378**: 238–46.
- 83 Hill A, van der Lugt J, Sawyer W, *et al.* How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 17 dose-ranging pharmacokinetic trials. *AIDS* 2009; **23**: 2237–45.
- 84 Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. *Clin Pharmacokinet* 1998; **35**: 275–91.
- 85 Elion R, Cohen C, Gathe J, *et al.* Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir DF in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011; **25**: 1881–6.

- 86 Kakuda TN, Leopold L, Timmers M, *et al.* Co-administered as single agents. In: *13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 16-18, 2012; Barcelona, Spain.* Poster P-32.
- 87 Li W, Zeng S, Yu LS, *et al.* Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013; **9**: 259-71.
- 88 Zhang D, Chando TJ, Everett DW, *et al.* In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. *Drug Metab Dispos Biol fate Chem* 2005; **33**: 1729-39.
- 89 Mocroft A, Kirk O, Reiss P, *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; **24**: 1667-78.
- 90 Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, *et al.* Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; **23**: 1679-88.
- 91 Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**: 323-32.
- 92 Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; **22**: 1389-97.
- 93 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-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; **14**: 49-59.
- 94 Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, *et al.* Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther* 2011; **16**: 99-108.
- 95 Trottier B, Machouf N, Thomas R, *et al.* Abacavir/lamivudine fixed-dose combination with ritonavir-boosted darunavir: a safe and efficacious regimen for HIV therapy. *HIV Clin Trials* 2012; **13**: 335-42.
- 96 Daar ES, Camlin T, Fischl M, *et al.* Original research 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.

- 97 Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; **372**: 646–55.
- 98 Malan D, Krantz E, David N, *et al.* Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **47**: 161–7.
- 99 Aberg JA, Tebas P, Overton ET, *et al.* Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**: 1184–95.
- 100 Metabolic effects of atazanavir/ritonavir versus darunavir/ritonavir in combination with tenofovir/emtricitabine in naïve HIV-1 infected patients. NCT01274780. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
- 101 Evaluation of the efficacy and safety between two antiretroviral regimens, in HIV-1- infected treatment-naïve subjects with low CD4 counts (DATA). NCT01928407. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 102 Food and Drug Administration. Tivicay (dolutegravir), a new drug to treat HIV-1 infection approved. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
- 103 DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; **379**: 2429–38.
- 104 Sax PE, DeJesus E, Mills A, *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; **379**: 2439–48.
- 105 German P, Liu HC, Szwarcberg J, *et al.* Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **61**: 32–40.
- 106 Schrijvers R, Debyser Z. Quad's in it for antiretroviral therapy? *Lancet* 2012; **379**: 2403–5.
- 107 Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, *et al.* A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment

- of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65**: e118–20.
- 108 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendation on integrase inhibitor use in antiretroviral treatment-naive HIV- Infected individuals from the HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents (October 30, 2013). Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
- 109 Min S, Sloan L, DeJesus E, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011; **25**: 1737–45.
- 110 Hightower KE, Wang R, Deanda F, *et al.* Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 4552–9.
- 111 Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, *et al.* Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012; **12**: 111–8.
- 112 Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, *et al.* In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 813–21.
- 113 Walmsley S, Antela A, Clumeck N, *et al.* Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results - SINGLE (ING114467). In: *52nd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother; September 9-12, 2012; San Francisco, CA, USA*. Abstract H–556b.
- 114 Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 927–35.
- 115 Feinberg J, Clotet B, Khuong M, *et al.* Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in results from FLAMINGO (ING114915). In: *53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, Colorado, USA*. Abstract H–1464a.
- 116 Clotet B, Khuong M, Antinori A, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir/ritonavir in antiretroviral naive adults: 48 week subgroup analyses from FLAMINGO. In: *14th European AIDS Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium*. Abstract LBPS4/6.

- 117 Weller S, Chen S, Borland J, *et al.* Bioequivalence of a dolutegravir, abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet and the effect of food. In: *53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, CO, USA*. Abstract A-1571.
- 118 Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, *et al.* A nucleoside-and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* 2012; **13**: 119–30.
- 119 Taiwo B, Zheng L, Gallien S, *et al.* Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011; **25**: 2113–22.
- 120 Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**: 796–806.
- 121 Eron JJ, Rockstroh JK, Reynes J, *et al.* Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 907–15.
- 122 Soulié C, Assoumou L, Ghosn J, *et al.* Atazanavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1 – infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety. In: *48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC, USA*. Abstract H-1250d.
- 123 Smith KY, Patel P, Fine D, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; **23**: 1547–56.
- 124 Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, *et al.* Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 39–48.
- 125 Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, *et al.* The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005; **19**: 463–71.
- 126 Martínez-Rebollar M, Muñoz A, Pérez I, *et al.* Pharmacokinetic study of dual therapy with raltegravir 400 mg twice daily and darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily in HIV-1-infected patients. *Ther Drug Monit* 2013; **35**: 552–6.
- 127 Bedimo R, Drechsler H, Cutrell J, *et al.* RADAR study: week 48 safety and efficacy of raltegravir combined with boosted darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. In: *VII IAS Conference on HIV*

- Pathogenesis, Treatment and Prevention; June 30 - July 3, 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Poster WEPE512.*
- 128 Raffi F, Babiker AG, Richert L, *et al.* First-line raltegravir (RAL) + darunavir/ritonavir (DRV/r) is non-inferior to tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + DRV/r: the NEAT 001/ANRS 143 randomised trial. In: *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, MA, USA.* Abstract 84LB.
- 129 Reynes J, Lawal A, Pulido F, *et al.* Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin Trials* 2011; **12**: 255–67.
- 130 Soulié C, Assoumou L, Ghosn J, *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor + protease inhibitor) was more likely associated with resistance comparing to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor + nucleoside reverse transcriptase inhibitor in the randomized ANRS 121 trial. *AIDS* 2009; **23**: 1605–8.
- 131 Reynes J, Trinh R, Pulido F, *et al.* Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; **29**: 256–64.
- 132 Brown T, Fredrick L, Warren D, *et al.* Decreased total bone mineral density in treatment-naïve subjects taking lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine. In: *14th European AIDS Conference; Oct 16-19, 2013; Brussels, Belgium.* Abstract PS7/5.
- 133 Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, *et al.* European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 394–407.
- 134 Okoli C, Siccardi M, Thomas-William S, *et al.* Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 671–4.
- 135 Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, *et al.* Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naïve patients: randomized, open-label pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**: 164–70.
- 136 Taiwo B, Acosta EP, Ryscavage P, *et al.* Virologic response, early HIV-1 decay and maraviroc pharmacokinetics with the nucleos(t)ide-free regimen of maraviroc plus darunavir/ritonavir in a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**: 167–73.
- 137 Maraviroc. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

- 138 Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, *et al.* Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010; **11**: 125–32.
- 139 European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines 2012; **Version 6.1**. Disponible en: <http://www.eacsociety.org>.
- 140 Taiwo B, Swindells S, Berzins B, *et al.* Week 48 results of the maraviroc plus darunavir/ritonavir study (MIDAS) for treatment-naïve patients infected with R5-tropic HIV-1. In: *19th International AIDS Conference; July 22-27, 2012; Washington DC, USA*. Abstract TUPE099. .
- 141 ViiV Healthcare. Termination letter to investigator. Data monitoring committee recommendation to terminate ViiV Healthcare study A4001095 (MODERN): a multicenter, randomized, double-blind comparative trial of maraviroc + darunavir/ritonavir versus emtricitabine/tenofovir. Datos no publicados.
- 142 Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, *et al.* Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 558–64.
- 143 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.
- 144 Mora-Peris B, Croucher A, Else LJ, *et al.* Pharmacokinetic profile and safety of 150 mg of maraviroc dosed with 800/100 mg of darunavir/ritonavir all once daily, with and without nucleoside analogues, in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 1348–53.
- 145 Switch to darunavir/r + maraviroc QD in patients with R5 tropism by viral DNA genotyping (GUSTA). NCT01367210. Disponible en: <http://www.clinicaltrial.gov>.
- 146 Cahn P, on behalf of the GARDEL study group. Dual lopinavir/ritonavir (LPV/r) and to standard triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL study. In: *14th European AIDS Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium*. Abstract LBPS7/6.
- 147 Rasmussen TA, Tolstrup M, Melchjorsen J, *et al.* Evaluation of cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 267.
- 148 Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, *et al.* Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 556–61.

- 149 Schouten JT, Krambrink A, Ribaldo HJ, *et al.* Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials group A5095. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 787–91.
- 150 Mills A, Cohen C, Dejesus E, *et al.* Virologic suppression is maintained in virologically suppressed HIV-1 infected subjects switching from efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) single-tablet regimen (STR) to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate. In: *18th Annual Conference of the British HIV Association; April 18-20, 2012; Birmingham, UK.* Poster P186.
- 151 De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, *et al.* Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; **9**: 221–6.
- 152 Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, *et al.* A randomized cross-over study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011; **25**: 57-63
- 153 Waters L, Fisher M, Winston A, *et al.* A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011; **25**: 65–71.
- 154 Pozniak A, Markowitz M, Mills A, *et al.* Switch from NNRTI plus FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well-tolerated. In: *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, MA, USA.* Poster 553LB.
- 155 Bonjoch A, Pou C, Pérez-Álvarez N, *et al.* Switching the third drug of antiretroviral therapy to maraviroc in aviraemic subjects: a pilot, prospective, randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 1382–7.
- 156 Riddler SA, Li X, Otvos J, *et al.* Antiretroviral therapy is associated with an atherogenic lipoprotein phenotype among HIV-1-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **48**: 281–8.
- 157 Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, *et al.* Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS* 2011; **25**: 367–77.
- 158 Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, *et al.* Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002; **16**: 381–5.
- 159 Negredo E, Cruz L, Paredes R, *et al.* Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 504–10.

- 160 Barreiro P, Soriano V, Blanco F, *et al.* Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; **14**: 807–12.
- 161 Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, *et al.* Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1036–46.
- 162 Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, *et al.* A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; **185**: 1251–60.
- 163 Ruiz L, Negredo E, Domingo P, *et al.* Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor–experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **27**: 229–36.
- 164 Bickel M, Rickerts V, Stephan C, *et al.* The Protease Inhibitor Transfer Study (PROTRA 1): abacavir and efavirenz in combination as a substitute for a protease inhibitor in heavily pretreated HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load. *HIV Med* 2005; **6**: 179–84.
- 165 Martinez E, Romeu J, García-Viejo M, *et al.* An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. In: *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, IL, USA*. Poster 668.
- 166 Moyle G, Baldwin C, Mandalia S, *et al.* Changes in metabolic parameters and body shape after replacement of protease inhibitor with efavirenz in virologically controlled HIV-1–positive persons: single arm observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **28**: 399–401.
- 167 Carr A, Hudson J, Chuah J, *et al.* HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001; **15**: 1811–22.
- 168 Tebas P, Yarasheski K, Henry K, *et al.* Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; **20**: 589–94.
- 169 Martínez E, Conget I, Lozano L, *et al.* Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; **13**: 805–10.
- 170 Fisac C, Fumero E, Crespo M, *et al.* Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; **19**: 917–25.

- 171 Tebas P, Zhang J, Hafner R, *et al.* Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009; **63**: 998–1005.
- 172 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.
- 173 Cohen CJ, Berger DS, Blick G, *et al.* Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS* 2009; **23**: 423–31.
- 174 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.
- 175 Lalezari J, Dejesus E, Osiyemi O, *et al.* Pharmacokinetics of once-daily etravirine (ETR) without and with once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. In: *9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, UK*. Poster 413.
- 176 Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, *et al.* Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011; **25**: 2249–58.
- 177 Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, *et al.* A once-daily ETR-based regimen as a simplification strategy in virologically suppressed HIV-infected patients receiving a PI-containing regimen. ETRASWITCH study: results at week 48. In: *51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2010; Chicago, IL, USA*. Poster H2–785.
- 178 Brunetta J, Conway B, Rachlis A, *et al.* SPIRIT: Switching to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF single-tablet regimen from boosted protease inhibitor maintains HIV suppression through week 48. In: *22nd Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research; April 11-14, 2013; Vancouver, Canada*. Oral presentation O064.
- 179 Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 1219–30.
- 180 Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, *et al.* Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 1484–92.

- 181 Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, *et al.* 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006; **20**: 711–8.
- 182 Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, *et al.* Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**: 29–36.
- 183 Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, *et al.* Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39**: 174–80.
- 184 Noor MA, Flint OP, Maa JF, *et al.* Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006; **20**: 1813–21.
- 185 Noor MA, Parker RA, O'Mara E, *et al.* The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004; **18**: 2137–44.
- 186 Rubio R, Serrano O, Carmena J, *et al.* Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir-based regimens in real-life conditions. *HIV Med* 2010; **11**: 545–53.
- 187 Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, *et al.* Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; **23**: 1349–57.
- 188 Busti AJ, Bedimo R, Margolis DM, *et al.* Improvement in insulin sensitivity and dyslipidemia in protease inhibitor - treated adult male patients after switch to atazanavir/ritonavir. *J Investig Med* 2008; **56**: 539–44.
- 189 Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard P-M, *et al.* A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther* 2012; **17**: 689–700.
- 190 Llibre JM, Imaz A, Clotet B. From TMC114 to darunavir: five years of data on efficacy. *AIDS Rev* 2013; **15**: 112–21.
- 191 Dierynck I, De Wit M, Gustin E, *et al.* Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol* 2007; **81**: 13845–51.
- 192 De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, *et al.* TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 2314–21.

- 193 Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. *AIDS Rev* 2008; **10**: 131–42.
- 194 Ghosn J, Slama L, Chermak A, *et al.* Switching to darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily containing regimen maintains virological control in fully suppressed pre-treated patients infected with HIV-1. *J Med Virol* 2012; **85**: 8–15.
- 195 Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One* 2013; **8**: e77268.
- 196 Vispo E, Barreiro P, Maida I, *et al.* Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010; **11**: 197–204.
- 197 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.
- 198 Martínez 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**: 1697–707.
- 199 Eron JJ, Young B, Cooper DA, *et al.* Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; **375**: 396–407.
- 200 Arribas J, Pialoux G, Gathe J, *et al.* Simplification of PI + RTV + FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well-tolerated. In: *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2014; Boston, MA, USA*. Poster 551LB.
- 201 Ghosn J, Carosi G, Moreno S, *et al.* Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010; **15**: 993–1002.
- 202 Pavie J, Porcher R, Torti C, *et al.* Efficacy and safety of a switch to unboosted atazanavir in combination with nucleoside analogues in HIV-1-infected patients with virological suppression under antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 2372–8.
- 203 Wohl D, Bhatti L, Small CB, *et al.* Simplification to abacavir/lamivudine (ABC/3TC) + atazanavir (ATV) from tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + ATV/ritonavir (r) maintains viral suppression and improves bone biomarkers: 48 week ASSURE study results. In: *53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, CO, USA*. Poster H-665.

- 204 Squires KE, Young B, DeJesus E, *et al.* Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010; **24**: 2019–27.
- 205 Young B, Squires KE, Ross LL, *et al.* Inflammatory biomarker changes and their correlation with Framingham cardiovascular risk and lipid changes in antiretroviral-naive HIV-infected patients treated. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; **29**: 350–8.
- 206 Squires KE, Young B, DeJesus E, *et al.* ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012; **13**: 233–44.
- 207 Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, *et al.* Second line lopinavir/ritonavir monotherapy was inferior to tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients who failed NNRTI-regimen: HIV STAR study. In: *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 - March 2, 2011; Boston, MA, USA*. Poster 584.
- 208 Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, *et al.* Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008; **22**: 385–93.
- 209 Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, *et al.* 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 1878–85.
- 210 Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, *et al.* Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1359–61.
- 211 Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, *et al.* The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010; **24**: 223–30.
- 212 Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, *et al.* Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010; **24**: 2347–54.
- 213 Mathis S, Khanlari B, Pulido F, *et al.* Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011; **6**: e22003.
- 214 Arribas JR, Doroana M, Turner D, *et al.* Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Res Ther* 2013; **10**: 3.

- 215 Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, *et al.* Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons . Update 2011. *New Microbiol* 2012; **35**: 113–59.
- 216 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.
- 217 Burgos J, Crespo M, Falcó V, *et al.* Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 2479–86.
- 218 Negro E, Miró O, Rodríguez-Santiago B, *et al.* Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 892–900.
- 219 Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, *et al.* Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke trial. *HIV Med* 2008; **9**: 625–35.
- 220 Ruane P, Alas B, Ryan R, *et al.* A 48-week pilot study switching suppressed patients to darunavir/ritonavir and etravirine from enfuvirtide, protease inhibitor(s), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; **26**: 1215–9.
- 221 Tyrer M, Swaden L, Marshall N, *et al.* Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: a simplification strategy. *J Int AIDS Soc* 2010; **13**: P51.
- 222 Allavena C, Mounoury O, Rodallec A, *et al.* Efficacy and safety of an NRTI-sparing dual regimen of raltegravir and ritonavir-boosted protease inhibitor in a triple antiretroviral class-experienced population. *HIV Clin Trials* 2009; **10**: 337–40.
- 223 Capetti A, Piconi S, Landonio S, *et al.* Is dual therapy with raltegravir and protease inhibitors a feasible option in rescue strategy in HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **50**: 233–4.
- 224 Cordery DV, Hesse K, Amin J, *et al.* Short communication raltegravir and unboosted atazanavir dual therapy in virologically suppressed antiretroviral treatment- experienced HIV patients. *Antivir Ther* 2010; **15**: 1035–8.
- 225 Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, *et al.* A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to

- assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**: 1196–207.
- 226 Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, *et al.* Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013; **8**: e73639.
- 227 William ST, Okoli C, Dufty N, *et al.* Maraviroc (MVC) switch: novel once and twice daily MVC containing regimens are efficacious and well tolerated: clinical experience in over 80 switch patients in the UK. In: *17th Annual Conference of the British HIV Association; April 6-8, 2011; Bournemouth, UK*. Abstract P–184.
- 228 Maraviroc Switch Collaborative Study (MARCH), NCT01384682. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 229 Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, *et al.* Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS study). *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 1364–72.
- 230 Perez-Molina JA, Rivero A, Pasquau J, *et al.* Safety and efficacy of switching to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) vs. triple therapy (atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides) in patients on virologically stable antiretroviral therapy: 24-week interim analysis from a randomized clinical trial (SALT). In: *14th European AIDS Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium*. Poster PE7/1.
- 231 Study to evaluate the activity and tolerability of lopinavir/ritonavir and lamivudine bitherapy in HIV patients with viral suppression (OLE). NCT01471821. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 232 Cotte L, Durant J, Brochier C, *et al.* Safety and efficacy of a maraviroc-raltegravir combination following a 6 month induction phase with in naïve HIV-1 infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. In: *17th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; June 30-July 3, 2013; Kuala Lumpur, Malaysia*. Poster WEPE 511.
- 233 Calin R, Valantin M, Simon A, *et al.* Raltegravir/etravirine dual therapy as a virologically safe treatment option in suppressed HIV-1-infected patients without previous NNRTI failure. In: *17th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; June 30-July 3, 2013; Kuala Lumpur, Malaysia*. Poster WEPE 516.
- 234 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 ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; **381**: 2091–9.
- 235 Pilot assessment of lopinavir/ritonavir and maraviroc (PALM). NCT00981318. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 236 Europe-Africa research network for evaluation of second-line therapy (EARNEST). NCT00988039. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 237 Study of options for second-line effective combination therapy (SELECT). NCT01352715. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
- 238 Ruane P, Brinson C, Kumar P, *et al.* Intelence and Prezista once a day study (INROADS): a multicenter, single-arm, open-label study of once daily combination of etravirine (ETR) and darunavir/ritonavir (DRV/r) as dual therapy in early treatment-experienced subjects. In: *17th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; June 30-July 3, 2013; Kuala Lumpur, Malaysia*. Poster WEPE 515.
- 239 Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, *et al.* Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; **23**: 2289–300.
- 240 Fagard C, Colin C, Charpentier C, *et al.* Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **59**: 489–93.
- 241 Lalezari JP, Henry K, O’Hearn M, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2175–85.
- 242 Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2186–95.
- 243 Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, *et al.* Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1347–56.
- 244 Gathe J, Cooper DA, Farthing C, *et al.* Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1337–46.
- 245 Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, *et al.* Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection:

- 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 558–64.
- 246 Underwood MR, Johns BA, Sato A, *et al.* The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **61**: 297–301.
- 247 Nichols G, Lazzarin A, Maggiolo F, *et al.* Phase 3 assessment of dolutegravir (DTG) 50 mg twice daily (BID) in HIV-1 – infected subjects with raltegravir (RAL) and/or elvitegravir (EVG) resistance in VIKING-3: week 24 results of all 183 subjects enrolled. In: *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; June 30-July 3, 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.* Poster TULBPE19.
- 248 Seki T, Kobayashi M, Miki S, *et al.* High barrier to resistance for dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) against raltegravir-resistant Y143 mutants: an in vitro passage study. In: *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; June 5-9, 2012; Sitges, Spain.* Poster 51.
- 249 Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, *et al.* Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011; **204**: 1811–5.
- 250 Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; **27**: 1771–8.
- 251 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.
- 252 Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; **6736**: 1–9.
- 253 Scherrer AU, von Wyl V, Böni J, *et al.* Viral suppression rates in salvage treatment with raltegravir improved with the administration of genotypic partially active or inactive nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**: 24–31.
- 254 Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, *et al.* Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008; **9**: 508–13.
- 255 Bonjoch A, Buzon MJ, Llibre JM, *et al.* Transient treatment exclusively containing nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in highly antiretroviral-experienced patients preserves viral benefit when a fully active therapy was initiated. *HIV Clin Trials* 2008; **9**: 387–98.

- 256 Bonjoch A, Negredo E, Puig J, *et al.* Viral failure in HIV-infected patients with long-lasting viral suppression who discontinued enfuvirtide. *AIDS* 2006; **20**: 1896–908.
- 257 Harris M, Larsen G, Montaner J, *et al.* Outcomes of patients switched from enfuvirtide (ENF) to raltegravir (RAL) within a virologically suppressive regimen. *AIDS* 2008; **22**: 1224–6.
- 258 Loutfy M, Ribera E, Florence E, *et al.* Sustained HIV RNA suppression after switching from enfuvirtide to etravirine in the early access programme. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 1341–4.
- 259 Bernardino J, Vergas J, Téllez MJ, *et al.* Dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine in clinical practice: an NRTI sparing strategy in cART experienced patients. In: *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 17-20, 2011; Rome, Italy*. Abstract CDB 356.
- 260 Imaz A, Llibre JM, Mora M, *et al.* Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 358–62.
- 261 A multicenter randomised opened study to assess the efficacy and safety of the withdrawal of nucleos/tide analogues with complete or intermediate resistance in multitreated HIV-1-infected subjects with virological suppression. EudraCT 2012-000198-21. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister>.
- 262 Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials* 2008; **9**: 418–27.
- 263 Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, *et al.* Dose-response curve slope set class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 2008; **14**: 762–6.
- 264 Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, *et al.* Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS* 2010; **24**: 2365–74.
- 265 Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Health Econ Health Policy* 2011; **9**: 217–23.
- 266 Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, *et al.* A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010; **24**: 1781–4.

- 267 Campo R, DeJesus E, Khanlou H, *et al.* SWIFT Study: Switching from lamivudine/abacavir (3TC/ABC) to emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) based regimen improves lipid parameters while maintaining virologic suppression. In: *51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17–20th, 2011; Chicago, IL, USA.* Poster H2–786.
- 268 Bedimo R, Ghurani R, Nsuami M, *et al.* Lipid abnormalities in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med* 2006; **7**: 530–6.
- 269 Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, *et al.* Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med* 2010; **11**: 462–8.
- 270 Chen J, Wang J, Lin C, *et al.* Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both Hepatitis B and C strains independently. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25**: 1763–8.
- 271 Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, *et al.* Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**: 1011–9.
- 272 Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, *et al.* Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 2005; **21**: 1683–92.
- 273 Fulco PP, Vora UB, Bearman GML. Acid suppressive therapy and the effects on protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2006; **40**: 1974–83.
- 274 Moltó J, Santos JR, Valle M, *et al.* Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit* 2007; **29**: 648–51.
- 275 Poirier J, Guiard-Schmid J, Meynard J, *et al.* Atazanavir (ATV) plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg ATV or ritonavir boosted ATV (300/100 mg) QD in clinical practice. In: *7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 20-22, 2006; Lisbon, Portugal.* Abstract 11.
- 276 Gonzalez de Requena D, Bonora S, Canta F, *et al.* Atazanavir C trough is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range. In: *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA, USA.* Abstract 645.
- 277 Raffi F, Battegay M, Rusconi S, *et al.* High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. *AIDS* 2007; **21**: 1977–80.

- 278 Katlama C, Esposito R, Gatell JM, *et al.* Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007; **21**: 395–402.
- 279 Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; **368**: 466–75.
- 280 DeJesus E, Gottlieb MS, Gathe JC, *et al.* Safety and efficacy of enfuvirtide in combination with darunavir-ritonavir and an optimized background regimen in treatment-experienced human immunodeficiency virus-infected patients: the below the level of quantification study. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 4315–9.
- 281 Makinson A, Reynes J. The fusion inhibitor enfuvirtide in recent antiretroviral strategies. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; **4**: 150–8.
- 282 Sayana S, Prosser P, Ricaurte JC, *et al.* Analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and quality of life at 24 weeks. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009; **8**: 85–6.
- 283 Gallien S, Braun J, Delaugerre C, *et al.* Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANRS 138 trial. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 2099–106.
- 284 Towner W, Klein D, Kerrigan HL, *et al.* Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**: 367–73.
- 285 Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, *et al.* High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. In: *17th International AIDS Conference; August 3–8, 2008; Mexico City, Mexico.* Abstract THAB0406.
- 286 Florence E, De Wit S, Castagna A, *et al.* Antiretroviral treatment use and HIV RNA suppression rates for 941 European patients in the etravirine early access programme. In: *9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9–13, 2008; Glasgow, UK.* Poster P36.
- 287 Kerrigan H, Towner W, Klein D, *et al.* Treatment response among HIV patients co-enrolled in the etravirine (ETR) and raltegravir (RAL) expanded access

programs (EAPs) at Kaiser Permanente. In: *48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC, USA*. Poster H–1263.

ANEXOS

ANEXO I

Estudios relacionados con este proyecto de tesis:

1. José Moltó, **José Ramón Santos**, Eugenia Negredo, Cristina Miranda, Sebastià Videla and Bonaventura Clotet. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug; 60(2):436-9.
2. **José R. Santos**, José A. Muñoz-Moreno, José Moltó, Anna Prats, Adrià Curran, Pere Domingo, Josep M. Llibre, Daniel R. McClernon, Isabel Bravo, Jaume Canet, Victoria Watson, David Back, Bonaventura Clotet. Virological Efficacy in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Status in Patients with Long-Term Monotherapy Based on Lopinavir/Ritonavir: An Exploratory Study. *PLoS One.* 2013 Jul 26; 8(7):e70201.

Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice

José Moltó^{1,2*}, José Ramón Santos¹, Eugenia Negro¹, Cristina Miranda¹, Sebastià Videla¹ and Bonaventura Clotet^{2,3}

¹'Lluita contra la SIDA' Foundation, Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³'IrsiCaixa' Foundation, Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Spain

Received 8 March 2007; returned 20 April 2007; revised 8 May 2007; accepted 8 May 2007

Objectives: The efficacy and safety of lopinavir/ritonavir monotherapy has been explored with promising results in well-controlled, randomized clinical trials. However, less information about its clinical usefulness in routine clinical practice is currently available. The objective of this study was to assess the effectiveness and safety of monotherapy with lopinavir/ritonavir as a treatment simplification strategy in HIV-infected patients with viral suppression outside a clinical trial setting.

Methods: Fifty-one subjects who were switched to lopinavir/ritonavir monotherapy and whose HIV-1 RNA was <50 copies/ml, were included in this retrospective study. Data were obtained from a prospectively compiled database. The primary endpoint was the percentage of subjects who maintained viral suppression after 48 weeks of follow-up. Secondary endpoints included the incidence of adverse events and changes in CD4+ T cell count and in lipid profile.

Results: Two patients lost viral suppression, seven patients interrupted lopinavir/ritonavir monotherapy because of adverse events and four patients were lost before completing 48 weeks of follow-up. Thus, 38/40 (95.0%) patients maintained viral suppression when only subjects whose outcomes were available up to week 48 were considered and 38/51 (74.5%) patients maintained viral suppression when subjects who discontinued therapy or who were lost to follow-up were considered as treatment failures. The mean CD4+ T cell count significantly increased, from 541 (280) cells/mm³ at baseline to 609 (212) cells/mm³ at week 48 of follow-up ($P = 0.034$). This increase was similar to that observed in the 48 weeks prior to lopinavir/ritonavir monotherapy ($P = 0.792$). Although total cholesterol remained unchanged, there was a significant decrease in triglyceride levels during follow-up ($P = 0.029$).

Conclusions: Monotherapy with lopinavir/ritonavir is safe and effective as a treatment simplification approach in HIV-1-infected patients with sustained viral suppression in routine clinical practice, particularly in those patients already receiving a lopinavir/ritonavir-based antiretroviral regimen.

Keywords: protease inhibitors, nucleoside-sparing therapy, HIV infection

Introduction

The pillar of the current standard of care for highly active antiretroviral therapies (HAART) is the use of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs).¹ However, these agents can inhibit the mitochondrial DNA polymerase gamma, causing mitochondrial dysfunction, which, in turn, may cause NRTI-related adverse events such as peripheral neuropathy, pancreatitis, liver

disturbances, lipid profile abnormalities or lipodystrophy.² As a result, various strategies aimed to avoid these toxicities are currently under evaluation.

Monotherapy with protease inhibitors (PIs) as an antiretroviral therapy simplification approach after an induction period with conventional antiretroviral treatment appears to be of great utility for minimizing mitochondrial toxicity because of NRTI. This approach may also increase patient adherence, reduce costs

*Correspondence address: Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. Tel: +34-93-497-88-87; Fax: +34-93-465-76-02; E-mail: jmoltó@lsida.org

Virological Efficacy in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Status in Patients with Long-Term Monotherapy Based on Lopinavir/Ritonavir: An Exploratory Study

José R. Santos^{1,2*}, José A. Muñoz-Moreno^{1,2}, José Moltó^{1,2}, Anna Prats^{1,2}, Adrià Curran³, Pere Domingo⁴, Josep M. Llibre^{1,2}, Daniel R. McClernon⁵, Isabel Bravo¹, Jaume Canet⁶, Victoria Watson^{7,8}, David Back⁷, Bonaventura Clotet^{1,9}

1 Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, **2** Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, **4** Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, **5** bioMONTI, Research Triangle Park, North Carolina, United States of America, **6** Department of Anesthesiology and Postoperative Care Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, **7** Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, **8** Bioanalytical Facility, Royal Liverpool Hospital Trust, Liverpool, United Kingdom, **9** IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Data on suppression of HIV replication in the CNS and on the subsequent risk of neurocognitive impairment using monotherapy with boosted protease inhibitors are limited.

Methods: Ours was an exploratory cross-sectional study in patients on lopinavir/ritonavir-based monotherapy (LPV/r-MT) or standard triple therapy (LPV/r-ART) for at least 96 weeks who maintained a plasma viral load <50 copies/mL. HIV-1 RNA in CSF was determined by HIV-1 SuperLow assay (lower limit of detection, 1 copy/mL). Neurocognitive functioning was assessed using a recommended battery of neuropsychological tests covering 7 areas. Neurocognitive impairment (NCI) was determined and also a global deficit score (GDS) for study comparisons.

Results: Seventeen patients on LPV/r-MT and 17 on LPV/r-ART were included. Fourteen (82.4%) patients on LPV/r-MT and 16 (94.1%) on LPV/r-ART had HIV-1 RNA <1 copy/mL in CSF ($p = 0.601$). NCI was observed in 7 patients on LPV/r-MT and in 10 on LPV/r-ART (41% vs 59%; $p = 0.494$). Mean (SD) GDS was 0.22 (0.20) in patients on LPV/r-MT and 0.47 (0.34) in those on LPV/r-ART ($p = 0.012$).

Conclusions: Suppression of HIV in CSF is similar in individuals with durable plasma HIV-1 RNA suppression who are receiving LPV/r-MT or LPV/r-ART for at least 96 weeks. Findings for HIV-1 replication in CSF and neurocognitive status indicate that this strategy seems to be safe for CNS functioning.

Citation: Santos JR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Prats A, Curran A, et al. (2013) Virological Efficacy in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Status in Patients with Long-Term Monotherapy Based on Lopinavir/Ritonavir: An Exploratory Study. PLoS ONE 8(7): e70201. doi:10.1371/journal.pone.0070201

Editor: Wenzhe Hu, Temple University School of Medicine, United States of America

Received: April 11, 2013; **Accepted:** June 17, 2013; **Published:** July 26, 2013

Copyright: © 2013 Santos et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported in part by Lluita contra la SIDA Foundation (Barcelona, Spain) and Abbott laboratories (Abbott Park, Illinois, USA). Victoria Watson is funded by a Doctoral Research Fellowship award from the National Institute for Health Research, United Kingdom. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: José R. Santos has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, VIV Healthcare, and Pfizer. José A. Muñoz-Moreno has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Merck Sharp & Dohme, and VIV Healthcare. José Moltó has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, VIV Healthcare, and Pfizer. Adrià Curran has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, VIV Healthcare, and Pfizer. Pere Domingo has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Schering-Plough, and VIV Healthcare. Josep M. Llibre has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, and VIV Healthcare. Daniel R. McClernon has received consultancy fees, research funding and has served on advisory boards Abbott Molecular, DNA Genotek, Glaxo Smith-Kline, Quest Diagnostics, Siemens Healthcare, Vivetrio LLC and VIV Healthcare. David Back has received research funding, consultancy fees and lecture sponsorship from and has served on Advisory Boards for Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Vertex and VIV Healthcare. Bonaventura Clotet has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Glaxo Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Panacos, Pfizer, Roche, and Tibotec. Anna Prats, Victoria Watson, Jaume Canet and Isabel Bravo declare no competing interests. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: jsantos@lucida.org

ANEXO II

Otras publicaciones del autor (indexadas en PubMed):

1. Llibre JM, Revollo B, Vanegas S, Lopez-Nuñez JJ, Ornelas A, Marin JM, **Santos JR**, Marte P, Morera M, Zuluaga P, Tor J, Clotet B. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis*. 2013 Aug; 45(8):635-44.
2. Llibre JM, Cardona G, **Santos JR**, Andreu A, Estrada JO, Ara J, Bonafont X, Clotet B. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 May 23; 5:215-21.
3. Ballana E, Riveira-Munoz E, Pou C, Bach V, Parera M, Noguera M, **Santos JR**, Badia R, Casadellà M, Clotet B, Paredes R, Martínez MA, Brander C, Esté JA. HLA class I protective alleles in an HIV-1-infected subject homozygous for CCR5- Δ 32/ Δ 32. *Immunobiology*. 2013 Apr; 218(4):543-7.
4. **Santos JR**, Llibre JM, Imaz A, Domingo P, Iribarren JA, Mariño A, Miralles C, Galindo MJ, Ornelas A, Moreno S, Schapiro JM, Clotet B; on behalf of the Call Conference Group. Mutations in the protease gene associated with virological failure to lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jun; 67(6):1462-1469.
5. Sánchez GV, Llibre JM, Torrens M, Sanvisens A, Mateu G, Knobel H, Langohr K, **Santos JR**, Muga R. Effectiveness of Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Active Drug Users Attended in a Drug Abuse Outpatient Treatment Facility Providing a Multidisciplinary Care Strategy. *Curr HIV Res*. 2012 Jun; 10(4):356-63.
6. Buzon MJ, Erkizia I, Pou C, Minuesa G, Puertas MC, Esteve A, Castello A, **Santos JR**, Prado JG, Izquierdo-Useros N, Pattery T, Van Houtte M, Carrasco L, Clotet B, Ruiz L, Martínez-Picado J. A non-infectious cell-based phenotypic assay for the assessment of HIV-1 susceptibility to protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jan; 67(1): 32-8.
7. **Jose R. Santos**, Josep M. Llibre, Pere Domingo, Arkaitz Imaz, Elena Ferrer, Daniel Podzamczar, Isabel Bravo, Esteban Ribera, Sebastia Videla and Bonaventura Clotet. High Effectiveness of Etravirine in Routine Clinical Practice in Treatment-Experienced HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27(7):713-7.

8. Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR, Curran A, **Santos JR**, Caballero E, Bravo I, Gayá F, Domingo P, Rivero A, Falcó V, Clotet B, Ribera E. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb; 66(2):358-62.
9. Josep M. Llibre, Jose R. Arribas, Pere Domingo, Josep M. Gatell, Fernando Lozano, **Jose R. Santos**, Antonio Rivero, Santiago Moreno, and Bonaventura Clotet the Spanish Group for FDAC Evaluation. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011, 25 (14):1683-90.
10. Codoñer FM, Pou C, Thielen A, García F, Delgado R, Dalmau D, **Santos JR**, Buzón MJ, Martínez-Picado J, Alvarez-Tejado M, Clotet B, Ruiz L, Paredes R. Dynamic escape of pre-existing raltegravir-resistant HIV-1 from raltegravir selection pressure. *Antiviral Res.* 2010 Dec; 88(3):281-6.
11. Moltó J, Valle M, **Santos JR**, Miranda C, Cedeño S, Negredo E, Yritia M, Videla S, Clotet B. Efficacy and Safety of Ritonavir Dose Reduction Based on the Tipranavir Inhibitory Quotient in HIV Infected Patients on Salvage Antiretroviral Therapy with Tipranavir/Ritonavir. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010 Nov; 26(11):1191-6.
12. Negredo E, Massanella M, Puig J, Pérez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, Villarroya F, Moltó J, **Santos JR**, Clotet B, Blanco J. Poor CD4 T-cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients is predicted by nadir CD4 T-cell count and determined by high CD4 T-cell intrinsic apoptosis: clinical implications. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(9):1300–1308.
13. Moltó J, Valle M, **Santos JR**, Mothe B, Miranda C, Cedeño S, Negredo E, Yritia M, Videla S, Barbanoj MJ and Clotet B. Treatment simplification to once daily darunavir/ritonavir guided by the darunavir inhibitory quotient in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2010; 15(2): 219-25.
14. Josep M. Llibre, **José R. Santos** y Bonaventura Clotet. Etravirina: Barrera genética y desarrollo de resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(Supl 2): 32-39.
15. Moltó J, Barbanoj MJ, Miranda C, Blanco A, **Santos JR**, Negredo E, Costa J, Domingo P, Clotet B, Valle M. Simultaneous population pharmacokinetic model for lopinavir and ritonavir in HIV-infected adults. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47(10): 681-92.

16. Moltó J, **Santos JR**, Pérez-Alvarez N, Cedeño S, Miranda C, Khoo S, Else L, Llibre JM, Valle M, Clotet B. Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(11): 3928-32.
17. Falcó V, Olmo M, del Saz SV, Guelar A, **Santos JR**, Gutiérrez M, Colomer D, Deig E, Mateo G, Montero M, Pedrol E, Podzamczar D, Domingo P, Llibre JM. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49(1): 26-3.
18. Llibre JM, **Santos JR**, Puig T, Moltó J, Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(5):909-13.
19. Moltó J, Valle M, Miranda C, Cedeño S, Miranda J, **Santos JR**, Negredo E, Vilaró J, Costa J, Clotet B. Once- or twice- daily dosing of nevirapine in HIV-infected adults: a population pharmacokinetics approach. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(4):784-92.
20. J Moltó, **JR Santos**, M Valle, C Miranda, J Miranda, A Blanco, E Negredo, B Clotet. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit* 2007; 29(5):648-51.

Publicaciones/colaboraciones en otros grupos de estudio:

1. Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela S, Cañadas M, Darwich L, Pérez N, Gel S, Cobarsi P, Clotet B; **HIV-HPV Study Group**. Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women. *AIDS*. 2013 Mar 27;27(6):951-9.
2. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Coll J, Piñol M, García-Cuyás F, Molina-Lopez RA, Cobarsi P, Clotet B, Sirera G; **HIV-HPV Study Group**. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis*. 2013 Jan;40(1):3-10.
3. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Piñol M, Cobarsi P, Molina-López RA, Vela S, García-Cuyás F, Llatjos M, Sirera G, Clotet B; **HIV-HPV Can Ruti Team**. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV Med*. 2012 Oct;13(9):549-557.

4. Anna Bonjoch, Marta Figueras, Carla Estany Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, di Gregorio S, Puig J, Gómez G, Clotet B, Negredo E; **Osteoporosis Study Group**. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS*. 2010 Nov 27;24(18):2827–2833.
5. Cabrero E, Griffa L, Burgos A; **HIV Body Physical Changes Study Group**. Prevalence and impact of body physical changes in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy: results from a study on patient and physician perceptions. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Jan;24(1):5-13.
6. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, Pérez-Elias MJ, Iribarren JA, Rubio R, Ocampo A, Sánchez-Conde M, Knobel H, Arazo P, Sanz J, López-Aldeguer J, Montes ML, Pulido F; **OK04 Study Group**. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(2): 147-52.

Capítulos de libros:

1. Clotet B, Llibre JM, **Santos JR**, Imaz A, Paredes R. Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento. Capítulo 24: “Resistencia del VIH a los antirretrovirales”. Editorial Antares. Decimosegunda edición. 2013. Páginas 523-552.
2. Clotet B, Llibre JM, Paredes R, **Santos JR**, Martínez-Picado J. Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento. Capítulo 24: “Resistencia del VIH a los antirretrovirales”. Editorial Antares. Decimoprimer edición. 2011. Páginas 525-553.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Ventura y Albert, por la oportunidad brindada hace 8 años sin apenas conocerme, por su apoyo constante a los proyectos que he realizado, y por la apuesta y confianza depositadas al continuar formando parte del equipo. Al Dr. Tor, por su asesoría y disposición para ayudarme cada vez que lo he requerido.

A Pepe Moltó y mis compañeros de la Línea de Virología Clínica. A Pepe, por su paciencia y disposición, al iniciarme en los entresijos de la investigación y de la Fundación, así como por hacerme entender la necesidad de aprender a hacer estadística e iniciarme en el SPSS. A Josep María, por su claridad a la hora de analizar la evidencia científica, así como las debilidades y fortalezas de mis proyectos. A Roger, por su tiempo y por tomar en cuenta mis opiniones, por su imaginación y capacidad visionaria, sin duda alguna, cualidades cada vez más difíciles de encontrar.

A mis compañeros de la Fundació Lluita contra la Sida y del Hospital de día de VIH, en especial a Carla y mis compañeros de despacho, Carmina, José Muñoz, Capi, Cristina Segundo y Anna, algunas veces mis víctimas, por compartir risas, disgustos, amistad y complicidad. A Patricia, por su amistad y por haber sido la cabeza de un puente transatlántico. A Toni, una de las mejores personas que he conocido, por su amistad, nobleza y desinterés. A Jordi, Cristina Miranda, Pepe Miranda, Isa y Pat, por los momentos de bromas y risas, su ayuda desinteresada y por aguantarme. A Anna Salas y Carmen, por la alegría que me transmiten. A la Rosa, por la seva immersió lingüística. A Sebas, Nuria, Arelly y Aintzane, por su capacidad para adaptarse a la improvisación y por la paciencia al intentar hacerme comprender las estadísticas. A Eugenia, Bea, Pep, Anna, Cristina Tural, Guille, Joan, Boris, María José y Anna Prats, excelentes clínicos, siempre dispuestos a colaborar. A las monitoras, Roser, Jessica, Silvia, Cristina y Mercè, por los momentos compartidos, por su asesoría. A Vicky, Sandra e Ingrid, por su diligencia y amabilidad. A Sonia, María, Deborah, Cecilia y Gemma, por su ayuda y por los ratos de esparcimiento, los cafés, momentos del día a día necesarios para hacer bien el trabajo. Sin todos ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

A todos los compañeros de la Fundació IrsiCaixa y del HIVACAT, en especial a José Esté y a Samandhy, por los “ratos criollos”. A Christian, por haber entendido y ayudado a difundir los usos de la palabra “vaina”.

A los co-autores de los manuscritos presentados, por su valiosa colaboración.

A mis padres, por sus valores, ejemplos de esfuerzo y honestidad, su amor y apoyo incondicional. A mi esposa María Eugenia, por su amor, alegría, dulzura y paciencia y por José Ignacio, mi hijo, quien me recuerda todos los días la alegría que significa ser

un niño. A mis abuelas, tíos y mis amigos de siempre, porque el cariño y la amistad siempre están presentes a pesar del tiempo y la distancia.

A mis antiguos compañeros y adjuntos de la facultad y del Hospital Vargas de Caracas, Moraima, Dr. Guzmán, Dr. Cortesía, Mario, Andreína, Dr. Wuani, Dr. Muci, Dr. Bacci, Dra. Prieto, Dr. Dimas Hernández, Dr. Vargas Arenas y un largo etc., a quienes debo mi formación como médico y especialista.

Y por último, me gustaría agradecer a los pacientes, por su colaboración y generosidad. Al final, todo lo que hacemos es por y para ellos.

