



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**Programa de Doctorado en Farmacia**

**TESIS DOCTORAL**

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN LA  
COHORTE DE PACIENTES VIH+ PSITAR.**

**MARÍA DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS**  
SEVILLA 2022





**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**  
**FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Dña. **MARÍA CONCEPCIÓN PÉREZ GUERRERO**, Profesora Titular y Directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

**CERTIFICA:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada "**Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR**", realizada por María de las Aguas Robustillo Cortés ha sido dirigida por la Dra. Elena María Talero Barrientos y la Dra. María Álvarez de Sotomayor Paz, para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, cumpliendo los requisitos para este tipo de trabajo.

Y para que conste, firmo el presente, en Sevilla a 05 de Marzo de 2022

Fdo: M<sup>a</sup> Concepción Pérez Guerrero

<b>Código Seguro De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/5qkerxCPD/b2sjcHJBGuPw==">5qkerxCPD/b2sjcHJBGuPw==</a>	<b>Fecha</b>	07/03/2022	
<b>Firmado Por</b>	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO	<b>Página</b>	1/1	
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/5qkerxCPD/b2sjcHJBGuPw==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/5qkerxCPD/b2sjcHJBGuPw==</a>			





**DÑA. MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ,  
PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR”, presentada por Dra. María de las Aguas Robustillo Cortés para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

**Fdo. Prof. María Álvarez de Sotomayor Paz**

**Director de la Tesis**

**Marzo de 2022**

<b>Código Seguro De Verificación</b>	8byUkWoCFdhFH2yaibw4Kw==	<b>Fecha</b>	07/03/2022
<b>Firmado Por</b>	MARIA ALVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ		
<b>Uri De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/8byUkWoCFdhFH2yaibw4Kw==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/8byUkWoCFdhFH2yaibw4Kw==</a>	<b>Página</b>	1/1







**DÑA. ELENA M<sup>a</sup> TALERO BARRIENTOS,  
PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR”, presentada por Dra. María de las Aguas Robustillo Cortés para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

**Fdo. Prof. Elena M<sup>a</sup> Talero Barrientos**

**Director de la Tesis**

**Marzo de 2022**

<b>Código Seguro De Verificación</b>	qwukO+ooTuHnw6qwww5aFw==	<b>Fecha</b>	07/03/2022
<b>Firmado Por</b>	ELENA M <sup>a</sup> TALERO BARRIENTOS		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/qwukO+ooTuHnw6qwww5aFw==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/qwukO+ooTuHnw6qwww5aFw==</a>	<b>Página</b>	1/1





## AGRADECIMIENTOS

Durante este largo camino, muchas son las personas que han estado apoyándome y dándome fuerzas para continuar a pesar de las adversidades.

Gracias a las directoras de tesis, María Álvarez de Sotomayor y Elena Talero, por su ayuda inestimable y su paciencia durante todos estos años. Parecía que este momento nunca fuera a llegar y sin vuestro empuje esto no hubiera sido posible.

A todos y cada uno de los compañeros que me he cruzado en el camino de la farmacia hospitalaria y han creído en mí. En especial al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Valme, a donde llegué siendo residente y donde he podido formarme, a todos los niveles, hasta poder llegar a presentar esta Tesis Doctoral. Especialmente a ese grupo de resis que tantas ganas tenía de investigar, de formarse y de aprender y tanto me ayudaron en lo profesional y en lo personal, formando la farmacéutica de hospital que soy hoy y reforzando mi desarrollo personal, gracias chicas (Patri, Rocio, Yoli, Encarni, Elena, Angy, Rosa, Mer, Carmen, Marisilla, Reyes).

A todos los resis de los que he podido aprender y a los que os haya podido enseñar alguna cosa valiosa desde mi puesto de técnico de investigación o como adjunta, no perdáis la ilusión por la farmacia hospitalaria.

Mención especial al Dr Ramón Morillo, por adentrarme en el apasionante mundo de la investigación, por incluirme en este y en otros tantos proyectos que me han enriquecido como profesional y persona. Gracias por ser tan generoso conmigo todos estos años y gracias por confiar en mí y valorarme haciéndome crecer como persona y superar mis límites.

A la Dra. Carmen Almeida, siempre rodeada de números al principio indescifrables, gracias por acercarme al mundo de la estadística y por colaborar en el desarrollo de esta Tesis doctoral y en otros tantos proyectos de investigación.

A mis padres, gracias a vuestra educación, valores y cariño he podido llegar hasta aquí y conseguir finalizar la tesis de una vez por todas. Gracias a toda mi familia y en especial a mi abuela Aguita que tanta ilusión tenía por tener una nieta doctora y lo estará disfrutando desde el cielo.

A Alfonso, mi pareja inseparable en estos 16 años que me ha acompañado y animado en todo momento, tanto en los buenos como en los malos. Gracias por tu apoyo, confianza y amor, sin ti no hubiera llegado al final.



# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	11
<b>ÍNDICE TABLAS</b> .....	17
<b>ÍNDICE FIGURAS</b> .....	19
<b>ÍNDICE ANEXOS</b> .....	21
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE FÁRMACOS</b> .....	23
<b>LISTADO DE OTRAS ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	25
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	29
<b>1.- VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</b> .....	<b>31</b>
1.1 GENERALIDADES .....	31
1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	31
1.2.1 ESCENARIO GLOBAL .....	32
1.2.2 SITUACIÓN EN EUROPA.....	36
1.2.3 SITUACIÓN EN ESPAÑA .....	39
1.3 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS.....	44
1.3.1 ORIGEN Y TIPOS.....	44
1.3.2 ESTRUCTURA GENERAL DEL VIH-1 .....	46
1.3.3 CICLO VITAL DEL VIH-1 .....	48
1.3.4 VARIABILIDAD DEL VIH-1.....	51
1.4 FISIOPATOLOGÍA.....	51
1.4.1 DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS CD4.....	51
1.4.2 RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA INFECCIÓN VIH .....	55
1.4.3 CICLO DE INFECCIÓN DEL VIH IN VIVO .....	56
1.5 MECANISMOS DE TRASMISIÓN .....	56
1.6 DIAGNÓSTICO .....	56
1.6.1 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS.....	57
1.6.2 DETECCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO VIRAL .....	58
<b>2.-TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL</b> .....	<b>59</b>
2.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	59
2.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL.....	61
2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.....	61

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

2.2.1.1	<i>Inhibidores de transcriptasa inversa análoga de nucleósidos/nucleótidos.</i>	62
2.2.1.2	<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.</i>	65
2.2.1.3	<i>Inhibidores de la Proteasa</i>	66
2.2.1.4	<i>Inhibidores de la Integrasa</i>	68
2.2.1.5	<i>Inhibidores de la entrada</i>	70
2.2.2	TRATAMIENTO EN EL PACIENTE NAIVE	71
2.2.2.1	<i>Inicio del TAR</i>	71
2.2.2.2	<i>Elección del TAR</i>	73
2.2.3	TRATAMIENTO EN EL PACIENTE PRETRATADO	75
2.2.3.1	<i>Fracaso Viroológico Inicial</i>	75
2.2.3.2	<i>Fracaso Viroológico Multi-Resistente</i>	76
2.2.3.3	<i>Cambio para mejorar tolerancia o adherencia</i>	78
2.2.3.4	<i>Simplificación</i>	78
2.2.4	TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES	80
2.2.4.1	<i>Enfermedades Oportunistas Definitivas de SIDA</i>	80
2.2.4.2	<i>Coinfección VIH/VHC</i>	82
2.2.4.3	<i>Embarazo</i>	84
2.3	SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	85
2.3.1	ESTUDIOS PREVIOS AL INICIO DEL TAR	85
2.3.2	ASPECTOS RELEVANTES DURANTE EL TAR	86
2.3.2.1	<i>Carga Viral</i>	87
2.3.2.2	<i>Recuento de Linfocitos CD4</i>	87
2.3.2.3	<i>Perfil de resistencias</i>	87
3.-	ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE EXTERNO	89
3.1	CONCEPTOS CLAVES	89
3.2	EVOLUCIÓN DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE EXTERNO	90
3.2.1	LEGISLACIÓN Y ORGANIZACIÓN	90
3.2.2	FÁRMACOS SUJETOS A DISPENSACIÓN HOSPITALARIA	90
3.2.3	PERFIL DE LOS PACIENTES ATENDIDOS	92
3.2.4	COSTES	93
4.-	ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH	94
4.1	EVOLUCIÓN DEL PACIENTE VIH	94
4.1.1	VIH Y ENVEJECIMIENTO	94
4.1.2	PACIENTES JÓVENES Y VIH	96

4.2 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO .....	98
4.2.1 ADHERENCIA .....	99
<b>4.2.1.1 Concepto de adherencia.....</b>	<b>99</b>
<b>4.2.1.2 Medida de la adherencia.....</b>	<b>100</b>
4.2.2 INTERACCIONES.....	104
4.2.3 MANEJO DE LA TOXICIDAD.....	107
<b>4.2.3.1 Manejo de la toxicidad a corto plazo.....</b>	<b>107</b>
<b>4.2.3.2 Manejo de la toxicidad a largo plazo.....</b>	<b>110</b>
4.2.4 PERSISTENCIA .....	111
4.3 INDICADORES DE CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA .....	112
4.3.1 INDICADORES. CARACTERÍSTICAS. ....	113
4.3.2 INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL .....	114
4.3.3 INDICADORES ASISTENCIALES Y DE CALIDAD EN EL ÁMBITO DEL VIH.....	115
4.3.4 INDICADORES ASISTENCIALES Y DE CALIDAD EN LA AF .....	118
<b>5.- NUEVOS MODELOS DE AF AL PACIENTE EXTERNO.....</b>	<b>120</b>
5.1 METODOLOGÍA CMO .....	121
5.2 PROYECTO MAPEX .....	122
<b>6.- COHORTES DE SEGUIMIENTO AL PACIENTE VIH .....</b>	<b>124</b>
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>125</b>
<b>1.- JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>127</b>
<b>2.- HIPÓTESIS .....</b>	<b>128</b>
<b>3.-OBJETIVOS .....</b>	<b>128</b>
3.1 OBJETIVO GENERAL .....	128
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	128
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>129</b>
<b>1.- DISEÑO .....</b>	<b>131</b>
<b>2.- POBLACIÓN .....</b>	<b>131</b>
2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	132
2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	132
<b>3.- FUENTES DE INFORMACIÓN .....</b>	<b>132</b>
<b>4.- VARIABLES .....</b>	<b>135</b>
4.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....	135
4.2 VARIABLES ANALÍTICAS y RELACIONADAS CON VIH.....	135

4.3 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS .....	135
<b>5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>140</b>
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	140
5.2 ANÁLISIS INFERENCIAL.....	140
5.3 TAMAÑO MUESTRAL .....	141
<b>6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS, FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES.....</b>	<b>142</b>
6.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	142
6.2 FINANCIACIÓN .....	142
6.3 CONFLICTO DE INTERESES .....	142
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>143</b>
<b>1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....</b>	<b>145</b>
1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANALÍTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN .....	145
1.2 TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	146
1.3 COMPLEJIDAD DEL TAR.....	148
1.4 ADHERENCIA Y PERSISTENCIA.....	149
1.5 CUMPLIMIENTO DE LOS INDICADORES DE GESIDA.....	149
1.5.1 ADECUACIÓN DE LAS PAUTAS INICIALES DE TAR A LAS GUÍAS ESPAÑOLAS (GESIDA/Plan Nacional del Sida) .....	151
1.5.2 CARGA VIRAL INDETECTABLE (< 50 COPIAS/ML) EN LA SEMANA 48 DE SEGUIMIENTO .....	152
1.5.3 TRATAMIENTO CON ABACAVIR (ABC) SIN HLA-B*5701 PREVIO.....	152
1.5.4 CAMBIOS DE TRATAMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO .....	152
1.5.5 REGISTRO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO .....	153
1.5.6 ESTUDIO DE RESISTENCIA EN EL FRACASO VIROLÓGICO .....	153
1.5.7 GASTO MEDIO POR PACIENTE EN EL PRIMER TRATAMIENTO .....	153
1.5.8 COMPARATIVA DE INDICADORES DE CALIDAD ENTRE CENTROS .....	154
<b>2.- ANÁLISIS INFERENCIAL .....</b>	<b>156</b>
2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	156
2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	164
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>166</b>
<b>1.- PRINCIPALES APORTACIONES.....</b>	<b>168</b>
<b>2.- COMPLEJIDAD DEL TAR .....</b>	<b>169</b>
<b>3.- ADHERENCIA AL TAR.....</b>	<b>172</b>

4.- PERSISTENCIA Y FACTORES ASOCIADOS .....	174
5.- CUMPLIMIENTO DE LOS INDICADORES GESIDA .....	177
6.- LIMITACIONES.....	182
7.- FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	183
<b>CONCLUSIONES</b> .....	185
CONCLUSIONES.....	187
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	189
<b>ANEXOS</b> .....	213
ANEXO 1. CRITERIOS DE SEGURIDAD PLATAFORMA PSITAR.....	215
ANEXO 2. HERRAMIENTAS DE CÁLCULO DE COMPLEJIDAD DEL TAR .....	216
ANEXO 3. CERTIFICADO APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.	217
ANEXO 4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	218
ANEXO 5. CÁLCULO DE GASTO MEDIO POR PACIENTE PRIMER TRATAMIENTO ...	219
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</b> .....	225
PUBLICACIONES .....	227
COMUNICACIONES A CONGRESOS .....	227



## ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Evolución de la incidencia de infección por VIH por regiones (2005,2016).

Tabla 2. Porcentaje de adultos, niños y mujeres embarazadas con VIH que recibieron tratamiento antirretroviral en 2016.

Tabla 3. Evolución de la mortalidad por infección por el virus del VIH por regiones (2005,2016).

Tabla 4. Tasa de Incidencia de infección por VIH de las regiones europeas (2016).

Tabla 5. Tasa de SIDA en los países europeos 2016.

Tabla 6. Distribución de nuevos diagnósticos de infección por VIH por CC. AA. de notificación y categorías de transmisión (2016).

Tabla 7. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los ITIAN.

Tabla 8. Resumen de las principales características de tenofovir.

Tabla 9. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a los ITINN.

Tabla 10. Resumen de las principales características de los fármacos pertenecientes a la familia de los IP.

Tabla 11. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los IP.

Tabla 12. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los InIn.

Tabla 13. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los Inhibidores de la entrada.

Tabla 14. Evolución de las recomendaciones sobre el inicio del tratamiento antirretroviral.

Tabla 15. Pautas Preferentes y alternativas del documento de consenso de GESIDA/PNS en 2011, 2015, y 2020.

Tabla 16. Comparación de los terceros fármacos disponibles para la formación del TAR.

Tabla 17. Interacciones entre el TAR y los fármacos para el tratamiento de la Hepatitis C.

Tabla 18. Categoría FDA en el embarazo de los fármacos antirretrovirales.

Tabla 19. Pruebas analíticas al inicio del TAR.

Tabla 20. Principios activos incluidos en la resolución SC 0403/10 de 22 de diciembre 2010.

Tabla 21. Características de los métodos de medida de la adherencia.

Tabla 22. Metabolismo y eliminación de los fármacos antirretrovirales.

Tabla 23. Características de las reacciones de hipersensibilidad provocadas por los fármacos antirretrovirales.

Tabla 24. Efectos gastrointestinales del tratamiento antirretroviral y su manejo.

Tabla 25. Conjunto de información de un indicador.

Tabla 26. Relación de indicadores de calidad GESIDA considerados relevantes.

Tabla 27. Estándares de calidad en la Atención Farmacéutica al paciente VIH.

Tabla 28. Datos recogidos en la plataforma PSITAR.

Tabla 29. Combinaciones preferentes y alternativas de inicio del tratamiento antirretroviral de los años 2011 y 2012 según los documentos de consenso de GESIDA/PNS.

Tabla 30. Indicadores de calidad de la actividad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA.

Tabla 31. Características basales demográficas y analíticas

Tabla 32. Características basales demográficas y analíticas según el centro de procedencia.

Tabla 33. Resumen cumplimiento indicadores de calidad GESIDA en la cohorte estudiada.

Tabla 34. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función del sexo.

Tabla 35. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la edad.

Tabla 36. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la carga viral basal.

Tabla 37. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la cifra de linfocitos CD4.

Tabla 38. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la familia TAR.

Tabla 39. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función del régimen STR.

Tabla 40. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de adherencia al TAR.

Tabla 41. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la complejidad del TAR.

Tabla 42. Variables introducidas en el análisis multivariante y su codificación.

Tabla 43. Variables introducidas en el análisis multivariante y su significación estadística.

## ÍNDICE FIGURAS

- Figura 1. Evolución de la prevalencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2016).
- Figura 2. Evolución de la incidencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2016).
- Figura 3. Evolución de la mortalidad debidas al VIH a nivel mundial (2000-2016).
- Figura 4. Evolución de las tasas de incidencias en las regiones europeas (2004-2016).
- Figura 5. Evolución de los casos de SIDA en las regiones europeas (2004-2016).
- Figura 6. Evolución de la mortalidad debidas al VIH en las regiones Europeas(2004-2016).
- Figura 7. Evolución de la tasa de incidencia de infección por VIH en España. (2003-2016).
- Figura 8. Casos de SIDA registrados por Comunidad Autónoma (1981-30 junio 2017).
- Figura 9. Tasa de Mortalidad por infección VIH por sexo y grupo de edad.
- Figura 10. Evolución de la tasa de Mortalidad por infección VIH por sexo.
- Figura 11. Clasificación cepas VIH-1.
- Figura 12. Distribución mundial de los subtipos y recombinantes de VIH-1.
- Figura 13. Distribución geográfica de los subtipos y recombinantes de HIV-1: 2004-2007.
- Figura 14. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1.
- Figura 15. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana.
- Figura 16. Mecanismos responsables de la linfocitopenia de células CD4.
- Figura 17. Mecanismos de destrucción de CD4.
- Figura 18 Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH-1.
- Figura 19. Curso clínico de los marcadores CD4 y CVP durante la infección por VIH.
- Figura 20. Fecha de aprobación de los fármacos antirretrovirales por la FDA.
- Figura 21. Incremento número de pacientes externos en Hospital de Valme (2005-2014).
- Figura 22. Evolución del consumo destinado a pacientes externos en un Hospital de Especialidades y del porcentaje respecto al consumo total destinado a Farmacia (2005-2014).
- Figura 23(a/b/c). Modelo predictor de la edad y comorbilidades de los pacientes VIH en los próximos años.
- Figura 24. Distribución por edad y sexo de los nuevos diagnósticos de pacientes VIH (Año 2017).

Figura 25. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH en HSH anuales por grupos de edad (2009-2016).

Figura 26. Definición de adherencia y persistencia.

Figura 27. Distribución de indicadores de calidad GESIDA.

Figura 28. Hospitales pertenecientes a la cohorte PSITAR.

Figura 29. Imagen de la pantalla inicial de acceso a la plataforma de recogida de datos de la cohorte PSITAR.

Figura 30. Vista de una de las pantallas de la plataforma PSITAR.

Figura 31. Ejemplos de informes y gráficos que se pueden obtener con la plataforma.

Figura 32. Cuestionario SMAQ.

Figura 33. Distribución de pacientes según el centro al que pertenecen.

Figura 34. Distribución de pacientes según la familia de TAR prescrito.

Figura 35. Distribución de pacientes según la combinación de fármacos que componen el TAR.

Figura 36. Distribución del Índice de complejidad del TAR en los diferentes apartados.

Figura 37. Causas de discontinuación del TAR en la población estudiada (Cohorte A+B).

Figura 38. Cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA.

Figura 39. Adecuación del TAR prescrito a las guías vigentes (2011).

Figura 40. Causas de discontinuación del TAR en la población estudiada.

Figura 41. Coste TAR por paciente de la cohorte estudiada.

Figura 42. Comparativa de los indicadores de calidad en los centros pertenecientes a la cohorte.

Figura 43. Comparativa de indicador de coste en los diferentes centros de la cohorte.

Figura 44. Curva de persistencia al TAR en función del sexo.

Figura 45. Curva de persistencia al TAR en función de la edad.

Figura 46. Curva de persistencia al TAR en función de la carga viral basal.

Figura 47. Curva de persistencia al TAR en función de la cifra de Linfocitos CD4.

Figura 48. Curva de persistencia al TAR en función de la familia TAR.

Figura 49. Curva de persistencia al TAR en función de regimen STR/no STR.

Figura 50. Curva de persistencia al TAR en función de la adherencia al TAR.

Figura 51. Curva de persistencia al TAR en función de la complejidad del TAR.

## ÍNDICE ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DE SEGURIDAD PLATAFORMA PSITAR.

ANEXO 2. HERRAMIENTAS DE CÁLCULO DE COMPLEJIDAD DEL TAR.

ANEXO 3. CERTIFICADO APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.

ANEXO 4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

ANEXO 5. CÁLCULO DE INDICADOR GASTO MEDIO POR PACIENTE PRIMER TRATAMIENTO.



## LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE FÁRMACOS

**3TC:** Lamivudina

**AAD:** Antivirales de acción directa

**ABC:** Abacavir

**ARV:** Antirretroviral (fármaco)

**ATV:** Atazanavir

**AZT:** Zidovudina

**BIC:** Bictegravir

**COBI:** Cobicistat

**d4T:** Estavudina

**ddC:** Zalcitabina

**ddI:** Didanosina

**DRV:** Darunavir

**DTG:** Dolutegravir

**EFV:** Efavirenz

**ETV:** Etravirina

**EVG:** Elvitegravir

**FPV:** Fosamprenavir

**FTC:** Emtricitabina

**GLE/PIB:** Glecaprevir/pibrentasvir

**GZR/EBR:** Gazoprevir/elbasvir

**IDV:** Indivinar

**InIn:** Inhibidores de la integrasa

**IP:** Inhibidores de la proteasa

**ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

**ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

**LPV:** Lopinavir

**MVC:** Maraviroc

**NVP:** Nevirapina

**OBV/PTV/r +DSV:** ombitasvir/ paritaprevir+ ritonavir +dasabuvir

**r:** Ritonavir

**RAL:** Raltegravir

**RPV:** Rilpivirina

**SOF:** Sofosbuvir

**SOF/LDV:** Sofosbuvir/ Ledipasvir

**SOF/VEL:** Sofosbuvir/velpatasvir

**SOF/VEL/VOX:** Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

**SQV:** Saquinavir

**T-20:** Enfuvirtida

**TAF:** Tenofovir alafenamida

**TAR:** Tratamiento antirretroviral

**TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad

**TDF:** Tenofovir diproxil fumarato

**TPV:** Tipranavir

## LISTADO DE OTRAS ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**ACTG:** *AIDS Clinical Trials Group*

**ALDH:** Aldehído deshidrogenasa

**ALT:** Alanina Aminotransferasa

**AST:** Aspartato Aminotransferasa

**ATP:** Adenosina trifosfato

**BCRP:** *Breast cancer resistance protein*

**BID:** Dos tomas al día

**CC. AA:** Comunidades Autónomas

**CD4:** Linfocito T portador de receptores CD4

**CD8:** Linfocitos T portadores de receptores CD8

**CDF:** Combinación de dosis fijas (Combo)

**CVP:** Carga viral Plasmática

**CYP:** Citocromo P450

**DHHS:** *Department of Health and Human Services de EE.UU*

**DRESS:** *Drug rash with eosinophilia a sistemic symptoms*

**EE. UU:** Estados Unidos

**ELISA:** *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)

**ETS:** Enfermedad de Transmisión Sexual

**FGe:** Filtración glomerular estimada

**GALT:** *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (Tejido linfoide asociado al intestino)

**GESIDA:** Grupo Español para el estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

**GGT:** Gamma-glutamyl transpeptidasa

**GRADE:** Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones.

**HBsAg:** Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad

**HLA:** Antígeno leucocitario Humano

**HSH:** Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres

**HTX:** Relaciones Heterosexuales

**IAS-UP:** *International AIDS Society-Usa panel*

**IBP:** Inhibidor de la bomba de protones

**IMC:** Índice de masa corporal

**IN:** Enzima Integrasa

**INH:** Isoniazida

**ITS:** Infecciones de transmisión sexual

**LDH:** Lactato deshidrogenasa

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**LDR:** *Less Drug Regimen*

**MEMS:** *Medication Event Monitoring System (monitores electrónicos de control de la medicación)*

**MRP:** *Multidrug resistant protein*

**NC:** No Conoce/No contesta

**OAT:** Ornitina aminotransferasa

**OCT:** Ornitin carbamil transferasa

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONUSIDA:** Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**P-gp:** Glucoproteína p

**PNS:** Plan Nacional del SIDA

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

**PR:** Enzima Proteasa

**PrEP:** Profilaxis Pre-Exposición

**QD:** Una toma al día

**RCI:** Rango Intercuartílico

**RHS:** Reacción de Hipersensibilidad

**RT:** Enzima Retrotranscriptasa

**SEFH:** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

**SIRI:** Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

**SNC:** Sistema nervioso central

**STR:** *Single-tablet regimen*

**TACs:** Tecnologías del Aprendizaje y el conocimiento

**TB:** Tuberculosis

**TICs:** Tecnologías de la información y la comunicación

**UDPGT (UGT):** Uridinofosfato-glucuroniltransferasa

**UDPV:** Usuario de drogas por vía parenteral

**UNICEF:** Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

**UNODC:** Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

**VHB:** Virus de la hepatitis B

**VHC:** Virus de la hepatitis C

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana



# INTRODUCCIÓN



# 1.- VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

## 1.1 GENERALIDADES

En el año 1981 se comunicaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Este hito es considerado por la comunidad científica como el inicio del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque el agente causal ya estaba presente con anterioridad. En 1983, Montagnier y en 1984, Gallo aislaron el virus responsable del SIDA, denominado posteriormente Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) por su ataque al sistema inmune.

A partir de estos primeros casos, comenzaron a multiplicarse las notificaciones de la enfermedad, todas con el denominador común de la homosexualidad. Los casos relacionados con transfusiones de hemoderivados, usuarios de droga por vía parenteral (UDPV) y relaciones heterosexuales de riesgo aparecieron sucesivamente hasta tal punto que en 1985 se habían producido 22.996 casos de SIDA en Estados Unidos (EE.UU.) y 1.617 en Europa. La pandemia se instauró con rapidez hasta alcanzar cifras alarmantes en 1988 con 96.443 casos de SIDA en todo el mundo, considerándose como la pandemia más importante de todo el siglo XX.

El descubrimiento del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en el año 1996 provocó una revolución en el VIH, cambiando drásticamente la morbimortalidad de esta patología.

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Desde el principio, se ha dado gran importancia a la vigilancia epidemiológica, lo que ha permitido cuantificar la situación de la pandemia y conocer las características epidemiológicas de los pacientes afectados. Por otro lado, la vigilancia ha permitido visualizar los cambios epidemiológicos que han sucedido en esta patología en los diferentes ámbitos geográficos debido a cambios socioeconómicos y culturales.

### 1.2.1 ESCENARIO GLOBAL

Según el informe del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), el número estimado de personas infectadas en el mundo en 2016 era de 36,7 millones (RIC 30.8–42.9 millones) (ONUSIDA, 2017a).

Desde el año 2000, la prevalencia se ha incrementado en aproximadamente ocho puntos pasando de 28.6 millones (RIC 26.4-31.2) a las cifras actuales (Figura 1).

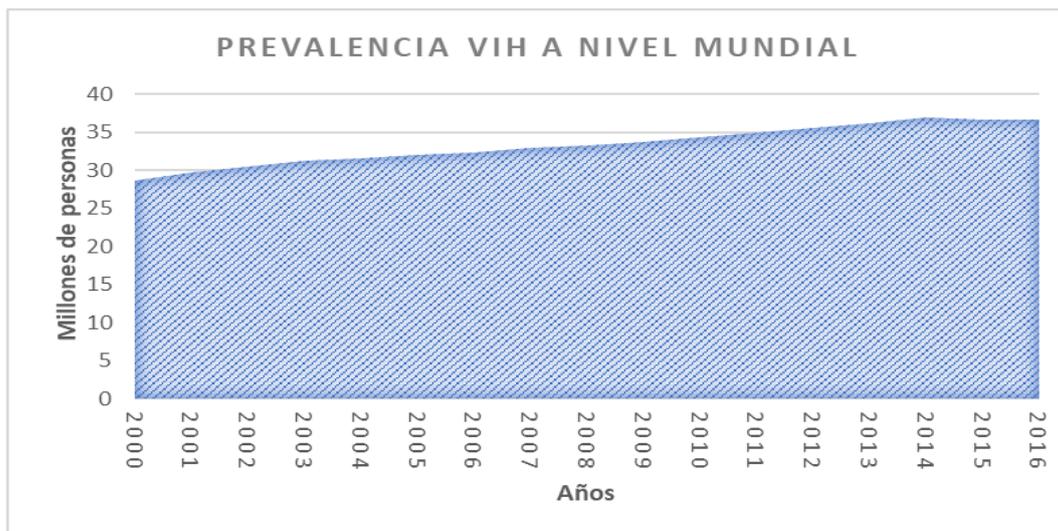


Figura 1. Evolución de la prevalencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2016) (ONUSIDA 2017a).

Este incremento se debe fundamentalmente a dos factores: por un lado, al aumento de la incidencia de nuevos casos en algunas regiones de áreas poco desarrolladas, a pesar de las estrategias mundiales. Por el otro, el acceso a los fármacos antirretrovirales de más personas implica una disminución de la mortalidad y una cronificación de la patología, contribuyendo al aumento de la prevalencia. No obstante, a pesar del aumento de la prevalencia, la incidencia de nuevas infecciones por VIH, de forma general, presenta una tendencia descendente que se ha estabilizado en los últimos años (Figura 2).

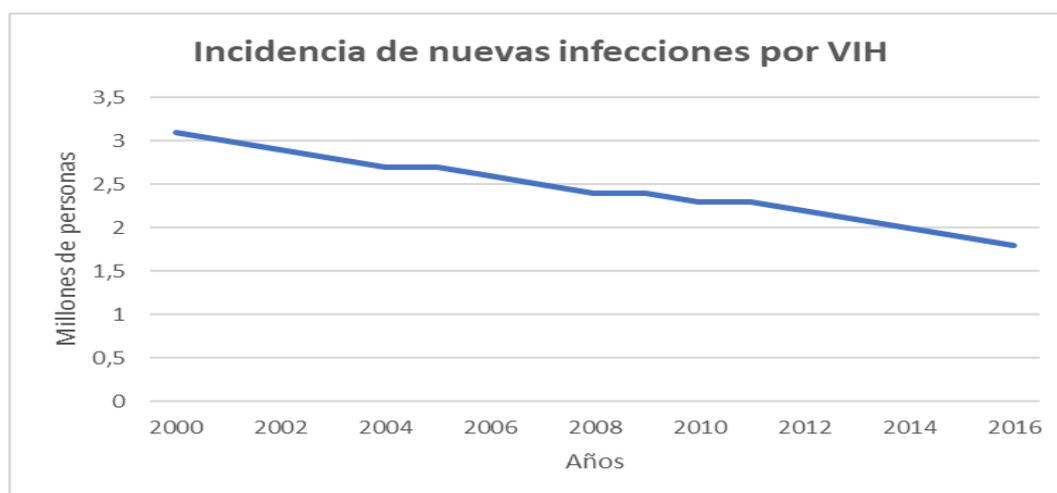


Figura 2. Evolución de la incidencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2016) (ONUSIDA 2017a).

Las nuevas infecciones por el VIH han descendido más de un 50% desde el año 2000. A escala mundial, 1,8 millones (RIC: 1,6–2,1 millones) de personas se infectaron con el VIH en 2016, un importante descenso respecto a los 3,1 millones (RIC: 3,0–3,3 millones) del año 2000.

Es necesario tener en cuenta que la distribución de las nuevas infecciones no responde a un patrón homogéneo. De hecho, el 43% de las nuevas infecciones se producen en África Oriental y Meridional. Además, el descenso de la incidencia tampoco es homogéneo y en algunas zonas se ha producido incluso un aumento (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución de la incidencia de infección por VIH por regiones (2005,2016).

ÁREA	CASOS 2005	CASOS 2016	CAMBIO PORCENTUAL
Asia y Pacífico	370.000	270.000	↓27.0%
Oriente Medio y África Septentrional	23.000	18.000	↓21.7%
América Latina	97.000	97.000	0%
Caribe	19.000	18.000	↓5.26%
Europa Oriental y Asia Central	100.000	190.000	↑90.0%
África Oriental y Meridional*	2.200.000	790.000	↓47.3%
África Occidental y Central*		370.000	
Europa Occidental y Central y América del Norte	95.000	73.000	↓23.1%
Global	2.900.000	1.800.000	↓37.9%

\*Antigua África Subsahariana

Como se observa en la tabla, los cambios producidos en las diversas regiones son variables. Los mayores descensos en el número de nuevas infecciones se produjeron en África Subsahariana (África Oriental y Meridional + África Occidental y Central) y en la zona Asia y Pacífico y en menor medida en el Caribe, África Septentrional y Oriente

Medio y Europa Occidental y Central y América del Norte. No se produjeron modificaciones importantes en la zona de América Latina. Sin embargo, en la región donde se ha producido un incremento espectacular ha sido en Europa Oriental y Asia Central. Estos datos recogen la tendencia general en las diferentes zonas, pero hay que tener en cuenta que los datos facilitados por los países no son todos de la misma calidad y esto puede influir en los resultados expuestos.

Como se ha mencionado anteriormente, el aumento de la prevalencia discordante con los datos de incidencia puede deberse a una mayor cobertura del tratamiento antirretroviral (TAR). A pesar de los enormes esfuerzos, existe un amplio núcleo poblacional sin acceso al TAR. En junio de 2017, 20.9 millones de personas que vivían con el VIH tenían acceso al tratamiento, frente a los 17.7 millones de 2015.

Los datos de 2017 confirman que aproximadamente un 53% (RIC: 39-65) de pacientes adultos VIH+ reciben tratamiento y el porcentaje en niños ha mejorado en los últimos años con coberturas cercanas al 43% (RIC: 30-54). En el caso de mujeres embarazadas, el 76% (RIC: 60-88) tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales para prevenir la transmisión del VIH a sus hijos; las nuevas infecciones por el VIH entre los niños se redujeron en un 47% entre el 2010 y el 2016 (Tabla 2).

**Tabla 2. Porcentaje de adultos, niños y mujeres embarazadas con VIH que recibieron tratamiento antirretroviral en 2016 (ONUSIDA 2017a).**

ÁREA	Porcentaje estimado de adultos con el VIH que recibieron tratamiento antirretroviral	Porcentaje estimado de niños con el VIH que recibieron tratamiento antirretroviral	Porcentaje estimado de mujeres embarazadas VIH+ que recibieron tratamiento antirretroviral para evitar la transmisión materno-infantil
<b>Asia y Pacífico</b>	<b>47</b> [31-68]	<b>40</b> [25-64]	<b>35</b> [17-59]
<b>África del Norte y O. Medio</b>	<b>24</b> [15-45]	<b>27</b> [18-48]	<b>20</b> [15-41]
<b>América Latina</b>	<b>58</b> [42-72]	<b>54</b> [39-67]	<b>75</b> [64-88]
<b>El Caribe</b>	<b>52</b> [41-60]	<b>52</b> [40-63]	<b>74</b> [65-84]
<b>Europa Oriental y Asia C.</b>	<b>27</b> [21-31]	-	-
<b>África oriental y meridional</b>	<b>61</b> [49-69]	<b>51</b> [37-63]	<b>89</b> [71->95]
<b>África occidental y central</b>	<b>36</b> [25-46]	<b>22</b> [13-29]	<b>50</b> [36-64]
<b>Europa Occidental, Central y América del Norte</b>	<b>78</b> [64-87]	-	-
<b>Global</b>	<b>54</b> [40-65]	<b>43</b> [30-54]	<b>76</b> [60-88]

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Por último, el SIDA y las enfermedades relacionadas con el VIH continúan siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. No obstante, gracias al acceso más amplio al TAR, el número de muertes relacionadas con la infección VIH/SIDA está disminuyendo (Figura 3).

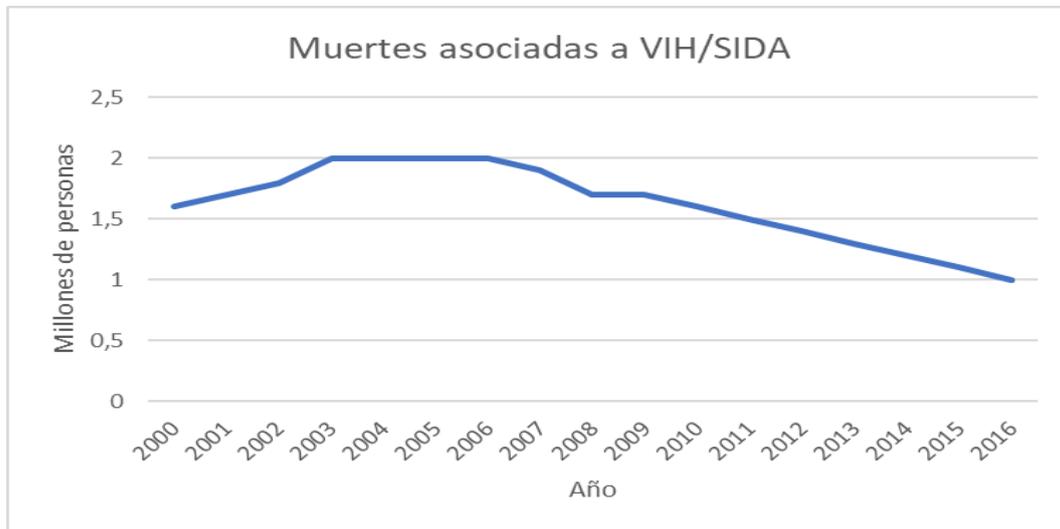


Figura 3. Evolución de la mortalidad debidas al VIH a nivel mundial (2000-2016) (ONUSIDA 2017a).

En 2016, el número de muertes asociadas a VIH/SIDA fue de 1.000.000 personas. África Oriental y Meridional y la zona Occidental y Central presentan los mayores porcentajes de muertes asociadas a esta patología con un 42% y un 31% de fallecidos, respectivamente.

Según el informe anual de ONUSIDA del año 2017, las muertes relacionadas con VIH/SIDA se redujeron en un 33.3% desde el año 2000. El área geográfica con una mayor disminución ha sido la zona del Caribe, aunque la distribución geográfica es desigual (Tabla 3). En la mayoría de las zonas se ha producido un descenso importante de la mortalidad, incluyendo Europa Oriental y Asia Central que había incrementado las tasas de mortalidad en los últimos años. En contraste, en la zona de África del Norte y Oriente medio se ha producido un reseñable aumento de la mortalidad.

Tabla 3. Evolución de la mortalidad por infección por el virus del VIH por regiones (2005,2016).

ÁREA	CASOS 2005	CASOS 2016	CAMBIO PORCENTUAL
Asia y Pacífico	340.000	170.000	↓50.0%
África Septentrional y Oriente Medio	8.800	11.000	↑25.0%
América Latina	68.000	36.000	↓47.1%
Caribe	23.000	9.400	↓59.1%
Europa Oriental y Asia Central	51.000	40.000	↓21.6%
África Oriental y Meridional*	1.800.000	420.000	↓59.4%
África Occidental y Central		310.000	
Europa Occidental, Central y América del Norte	28.000	18.000	↓35.7%
Global	2.400.000	1.000.000	↓58.3%

\*Antigua África Subsahariana

### 1.2.2 SITUACIÓN EN EUROPA

Los datos más exhaustivos disponibles de esta zona geográfica son del año 2016 y fueron publicados por el *European Center Diseases Control (ECDC)* (ECDC, 2017). En Europa se notificaron un total de 160.453 casos de infección por VIH, situando la tasa en 18.2 casos por 100.000 habitantes con grandes diferencias en las áreas geográficas.

En Europa se distinguen tres grandes áreas: Oeste, Centro y Este. Evidentemente, la diferencia en las tasas de estas regiones se produce por diferencias en las tasas de los países que las componen y en sus diferencias socioeconómicas y culturales, como lo demuestran las grandes diferencias en la vía de adquisición entre unas regiones y otras. La inclusión o no de los datos de Rusia en la zona Este puede crear gran confusión y no está claramente definida ya que no son recogidos por el sistema europeo sino directamente de la Federación Rusa. Los datos de la zona Este con Rusia se muestran entre paréntesis en la Tabla 4.

Tabla 7. Tasa de incidencia de infección por VIH de las regiones europeas (2016) (ECDC, 2017).

	OESTE	CENTRO	ESTE	TOTAL
Casos	26.602	5.772	24.641 (128.079)	57.015 (160.453)
Tasa x 100.000 habitantes	6.2	2.9	22.1 (50.2)	7.7 (18.2)
Porcentaje Edad 15-24 años	10.2	14.8	7.1	9.4
Relación hombre:mujer	3.1	5.9	1.5	2.3
TRANSMISIÓN				
Heterosexual	32.9%	27.0%	<b>66.4%</b>	46.8%
Homosexual	<b>41.3%</b>	29.9%	3.7%	23.9%
UDPV	2.9%	2.7%	<b>25.2%</b>	12.5%
Vertical	0.5%	0.5%	0.9%	0.7%
Otros /Desconocido	22.1%	<b>39.7%</b>	3.8%	16.0%

\*No se incluye información de Liechtenstein, Turkmenistán, Uzbekistán

UDPV: Usuario de drogas por vía parenteral

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

La tasa de incidencia del 7.7 se modifica en función del sexo (8.9 en hombres y 2.6 en mujeres) y las regiones. La tasa más elevada fue en Europa del Este con 22.1 casos por 100.000 habitantes, frente a 6.2 y 2.9 en Europa del Oeste y Central, respectivamente. En relación con la edad, el 11.1% de las nuevas infecciones se produjo en la franja de 15 y 24 años y la mayoría, el 32% entre la de 30 y 39 años.

La evolución de la tasa de nuevas infecciones en las diferentes regiones europeas se muestra en la Figura 4. La tasa se mantiene estable en el Oeste y Centro de Europa mientras aumenta en Europa del Este.

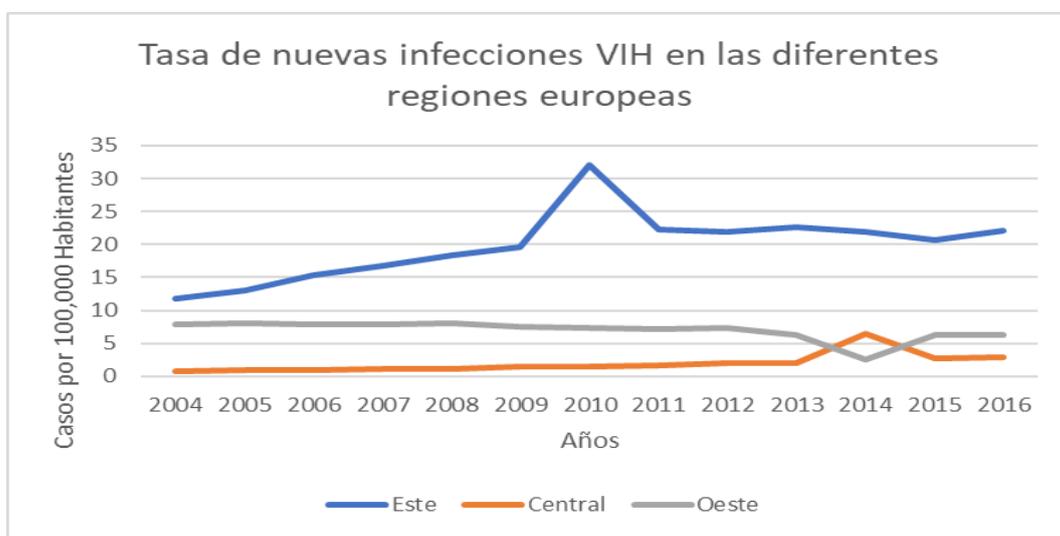


Figura 4. Evolución de las tasas de incidencias en las regiones europeas (2004-2016) (ECDC, 2017).

El número de casos de SIDA notificados por 48 países en 2016 fue de 14.897, lo que representó una tasa de 2.1 casos de SIDA por cada 100.000 habitantes. Estas tasas varían ampliamente entre unos países y otros. Las más elevadas fueron las de Ucrania (20.8), Moldavia (9.0), Georgia (6.8), Letonia (5.8), Armenia (5.4) y Bielorrusia (5.4). Los datos de Rusia no están incluidos en este informe. Las más bajas se notificaron en Alemania, Turquía, Bosnia Herzegovina, Polonia e Irlanda. Andorra, Mónaco y San Marino no notificaron ningún caso (Figura 5).

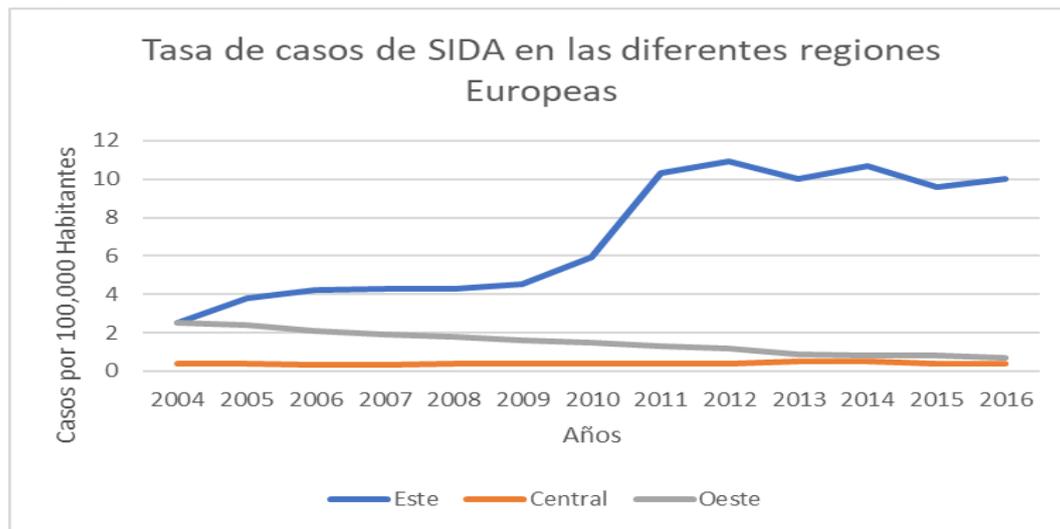


Figura 5. Evolución de los casos de SIDA por cada 100.000 habitantes en las regiones europeas (2004-2016) (ECDC, 2017).

La diferencia de las tasas de la región de Europa del Este se debe a un cambio en el sistema de notificación de casos de SIDA de Ucrania en 2011 (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de SIDA en los países europeos 2016 (ECDC, 2017) (VERDE: Disminuye, AMARILLO: Mantiene, ROJO: Aumento).

EUROPA OCCIDENTAL			
PAÍS	Tasa año 2016	PAÍS	Tasa año 2016
Alemania	0.1	Islandia	1.2
Andorra	0.0	Italia	1.3
Austria	0.7	Liechtenstein	0.0
Bélgica	-	Luxemburgo	1.6
Dinamarca	0.4	Malta	1.2
<b>España</b>	1.2	Mónaco	0.0
Finlandia	0.5	Noruega	0.4
Francia	0.7	Portugal	2.5
Grecia	1.2	Reino Unido	0.5
Holanda	0.9	San Marino	0.0
Israel	0.4	Suecia	-
Irlanda	0.3	Suiza	0.5
EUROPA CENTRAL			
PAÍS	Tasa año 2016	PAÍS	Tasa año 2016
Albania	2.0	Hungría	0.5
Bosnia-Herzegovina	0.2	Macedonia	0.4
Bulgaria	0.6	Montenegro	1.9
Rep. Checa	0.4	Polonia	0.2
Chipre	1.2	Rumanía	1.5
Croacia	0.5	Serbia	0.7
Eslovaquia	0.2	Turquía	0.1
Eslovenia	0.5		
EUROPA DEL ESTE			

PAÍS	Tasa año 2016	PAÍS	Tasa año 2016
Armenia	5.4	Lituania	1.7
Azerbaiyán	1.6	Moldavia	9.0
Bielorrusia	5.4	Rusia	-
Estonia	3.1	Ucrania	20.8
Georgia	6.8	Tayikistán	2.4
Kazajstán	1.9	Turkmenistán	-
Kirguistán	1.2	Uzbekistán	-
Letonia	5.8		

En 2016 se produjeron 4.779 muertes lo que supuso un descenso del 9.0% en relación con el año 2007 en el que se produjeron 5.253 muertes. En estas diferencias influyen las tendencias de notificación de los diversos países (Figura 6).

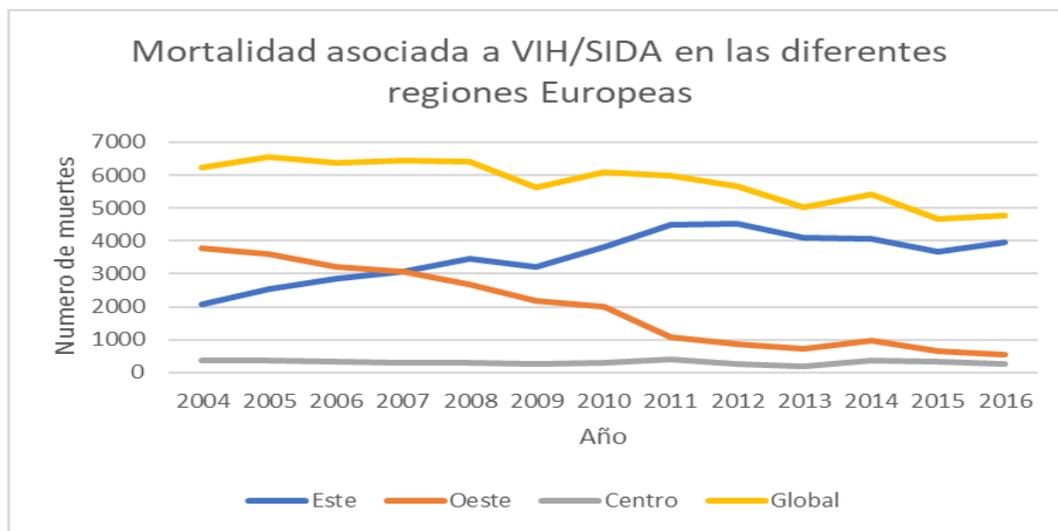


Figura 6. Evolución de la mortalidad debidas al VIH en las regiones Europeas (2004-2016) (ECDC, 2017).

### 1.2.3 SITUACIÓN EN ESPAÑA

Los datos sobre infección por VIH de España son obtenidos de los diferentes sistemas de vigilancia que se han ido instaurando desde el año 2003. Los datos de casos de SIDA se han recogido de una forma sistemática desde el inicio de la epidemia.

En relación con la implantación de los sistemas de vigilancia de las diferentes Comunidades Autónomas (CC. AA.) para la recogida de incidencia de casos de VIH en nuestro país, los pioneros fueron Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Navarra, País Vasco, Asturias y la ciudad autónoma de Ceuta, que en el año 2003 comenzaron la recogida de datos. Progresivamente, se han ido incorporando las CC. AA. restantes (incluyendo la Ciudad autónoma de Melilla). La última CC. AA. en incorporarse

al registro nacional ha sido Andalucía en el año 2013. La población cubierta por el sistema de vigilancia se ha incrementado en una década desde un 32% en el año 2003 hasta el 100% de la población (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

Con esta limitación, los casos notificados desde 2003 en España han sido 44.066. La tasa de infección por 100.000 habitantes ha sido descendente. Si bien en un primer momento se situaba en torno a 7.22 casos por 100.000 habitantes y supondría unos 3.353 nuevos diagnósticos, tras la corrección por retrasos se estima que la tasa real es 8.60 casos por 100.000 (Figura 7).

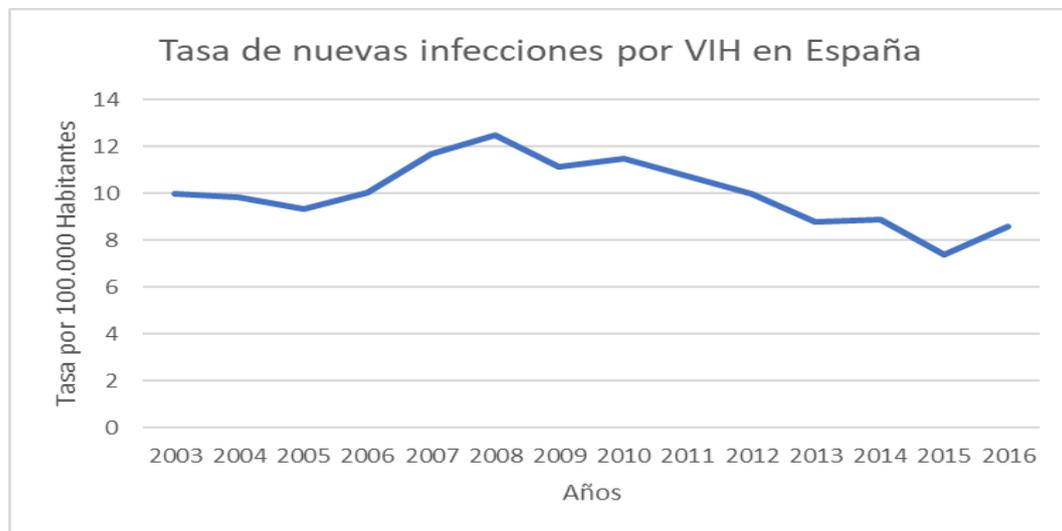


Figura 7. Evolución de la tasa de incidencia de infección por VIH en España (2003-2016) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

Hay que destacar que aproximadamente el 83.9% de los nuevos casos se producen en hombres jóvenes con una mediana de edad de 36 años (RIC: 29-46) y hasta el 79.6% de los casos se produjeron por transmisión sexual.

La distribución de nuevos diagnósticos de infección por VIH por CC. AA. y mecanismo de transmisión se exponen en la tabla 6.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 6. Distribución de nuevos diagnósticos de infección por VIH por CC. AA. de notificación y categorías de transmisión (2016) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

CC. AA.	HSH	UDPV	Vertical	HTX	Otros	Desconocido NC
Andalucía	48.8	2.3	-	22.0	1.0	25.8
Aragón	24.6	7.6	-	39.8	-	28.0
Asturias	48.5	1.5	-	42.4	-	7.6
Baleares	60.1	4.4	-	32.3	-	3.2
Canarias	64.5	2	-	22.5	-	11.1
Cantabria	34.1	2.4	2.4	36.6	-	24.4
Castilla Mancha	38.2	1.5	-	20.6	2.9	36.8
Castilla León	37.9	4.6	-	40.2	-	17.2
Cataluña	64.6	5.3	-	23.8	-	6.3
C. Valenciana	45.3	4	0.2	18.9	4.0	27.5
Extremadura	21.7	4.3	-	17.4	8.7	47.8
Galicia	49.6	5.0	-	42.9	-	2.5
Madrid	60.6	2.0	0.5	26.2	-	10.8
Murcia	63.7	2.5	-	23.8	-	10.0
Navarra	68.6	2.9	-	28.6	-	0.0
País Vasco	43.9	6.4	1.3	42.7	1.2	4.5
La Rioja	56.3	5.6	-	43.8	-	-
Ceuta	-	-	-	100.0	-	-
Melilla	-	33.3	-	66.7	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>53.1</b>	<b>3.6</b>	<b>0.2</b>	<b>26.5</b>	<b>0.9</b>	<b>15.6</b>

CC. AA: Comunidades Autónomas; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; UDPV: Usuarios de droga por vía parenteral; HTX: Heterosexual; NC: No Consta.

En general, se aprecian diferentes tendencias en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH según mecanismo de transmisión: en UDPV la tendencia es descendente, en heterosexuales los casos descienden en ambos sexos y en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) las tasas descienden ligeramente. Como resultado de estas tendencias las tasas globales muestran un ligero patrón descendente en los últimos años.

Como se comentó anteriormente, los datos de casos de SIDA se han recogido de manera sistemática desde el inicio de la epidemia a través del Centro Nacional de Epidemiología suponiendo hasta el 30 de junio de 2016, 86.663 casos (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a). En un principio, el número de casos se incrementó de forma dramática. Sin embargo, desde el año 1995 la tendencia ha sido claramente descendente pasando de 7.196 casos en ese año hasta los 412 casos de 2016, lo que supone un descenso del 94.3% (No se incluyen los casos de la Comunidad

Valenciana a partir de 2014, ni los de Cataluña desde 2015). Los datos globales de diagnóstico de casos de SIDA por CC. AA. son dispares como se muestra en la Figura 8.

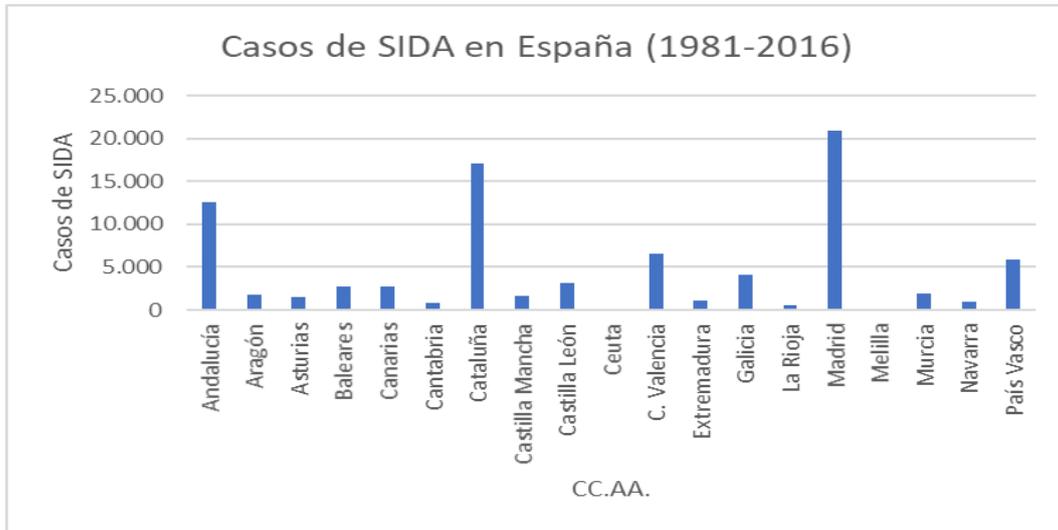
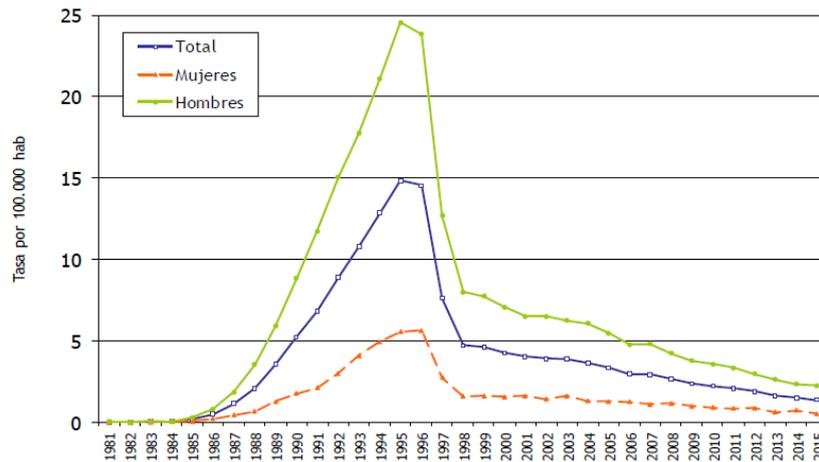


Figura 8. Casos de SIDA registrados por Comunidad Autónoma (1981-30 junio 2017) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

En 2016 se notificaron 412 casos de SIDA que, tras la corrección por el retraso en las notificaciones, se estima que serán 607 casos. El 80.8% eran varones con una mediana de edad de 44 años (RIC: 36-51). Los casos en relaciones heterosexuales suponen el 39.6% del total, los HSH el 32.0%, y los UDPV el 12.6%. Esto confirma la tendencia en las nuevas infecciones por VIH, en la que pierde peso como vía de adquisición ser UDPV y aumentan espectacularmente los casos de transmisión sexual.

Por otro lado, desde que existen registros oficiales (1981-2015) se han contabilizado en España 58.162 fallecimientos por VIH/SIDA. La tasa de mortalidad ha sido, de forma continuada, más alta en hombres que en mujeres. El pico máximo de defunciones se registró en 1995, con 5.857 muertes, con una tasa de mortalidad global de 14.9 fallecimientos por 100.000 habitantes (Figura 9). Desde entonces el descenso ha sido acusado, especialmente en los primeros años. Con respecto al año previo, el número de fallecimientos en 2015 se redujo un 9.6%.

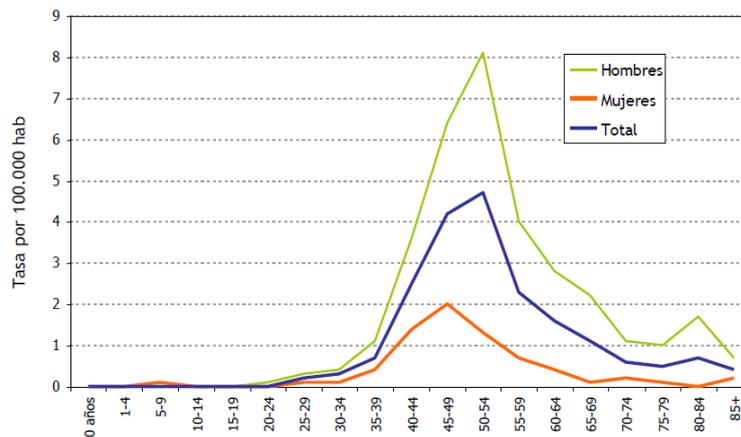
## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR



Fuente: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de Estadística

Figura 9. Evolución de la tasa de mortalidad por infección VIH por sexo (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017b).

Finalmente, si analizamos la mortalidad asociada a VIH/SIDA, de los 422.568 fallecimientos por cualquier causa que se produjeron en España en 2015, 633 (1.5 por 1.000) fueron por VIH/SIDA, con una proporción hombre/mujer de 81/19. La tasa de mortalidad global por VIH/SIDA fue de 1.4 por 100.000 habitantes (Figura 10) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017b).



Fuente: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de Estadística

Figura 10. Tasa de mortalidad por infección VIH por sexo y grupo de edad. (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017b).

La edad media de los fallecidos por VIH/SIDA fue de 51.3 años (DE: 10.3), siendo superior en los hombres (51.9 años  $\pm$ 10.2) que en las mujeres (48.5 $\pm$ 10.0). Según grupos de edad, más de la mitad de las defunciones, 318 (50.2%), se produjeron en la franja de edad entre 45-54 años. Este patrón se repite tanto en hombres como en mujeres.

En España, al igual que en otros países de nuestro entorno, la situación de la infección por VIH ha cambiado drásticamente en la última década ya que no es considerada por la población como una enfermedad “mortal” y ha provocado que se baje la guardia por parte de la población, especialmente dentro de algunos grupos como los HSH y los jóvenes.

## **1.3 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS**

### ***1.3.1 ORIGEN Y TIPOS***

El VIH se descubrió en 1983, a los dos años de la comunicación de los primeros casos de SIDA, por el grupo de Barré-Sinoussi y Montagnier en el Instituto Pasteur de París (Barré-Sinoussi et al., 1983) y posteriormente, en 1984 por el grupo de Gallo en EE. UU. (Popovic et al., 1984). En ese momento el virus era un total desconocido y eran inimaginables las repercusiones que su descubrimiento tendría en el futuro.

El VIH pertenece a la familia de los lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. Ambos proceden de saltos inter-especies de virus que afectan a poblaciones de simios en África (Delgado, 2011).

El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patógeno, menos transmisible y está confinado principalmente en África Occidental.

Existen distintos tipos, grupos y subtipos del VIH. La variabilidad genética del VIH es enorme debido a las altas tasas de mutación y recombinación, y a su enorme capacidad de replicación.

Las cepas del VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes saltos inter-especies. Estos son el grupo M (*main* o principal), el grupo O (*outlier*), y el grupo N (no M, no O). El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes) (Delgado, 2011) (Figura 11).

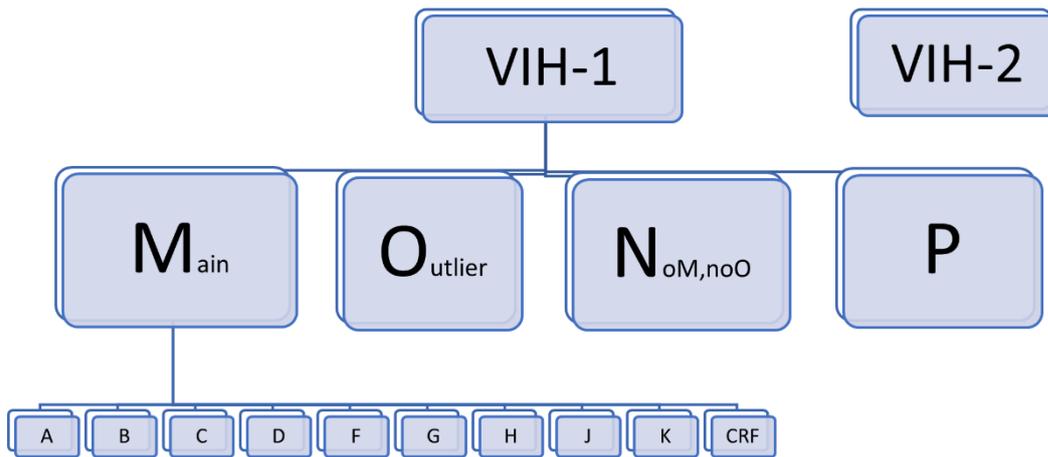


Figura 11. Clasificación de las cepas VIH-1 (Adaptado de Delgado, 2011).

La distribución de los subtipos ha evolucionado en los últimos años como se muestra en el trabajo de Hemelaar et al., en el que analiza la distribución de los subtipos de VIH-1 y cepas recombinantes en dos periodos de tiempo (Hemelaar et al., 2011) (Figura 12). Este estudio afirma que no ha habido grandes cambios en la distribución geográfica de los diferentes subtipos, pero sí que se ha producido un aumento de las formas recombinantes (CRFs).

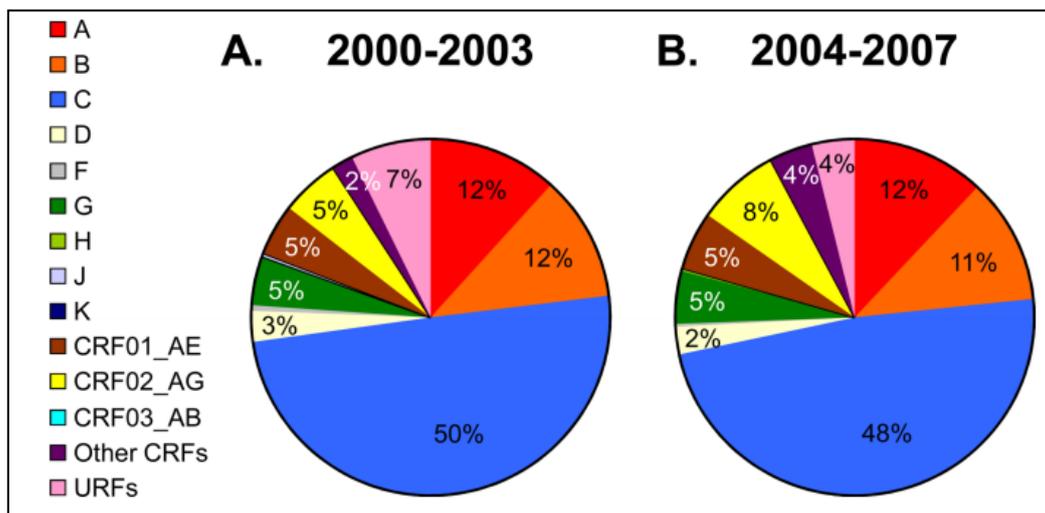


Figura 12. Distribución mundial de los subtipos y recombinantes de VIH-1 en los periodos 2000-2003 y 2004-2007. (Adaptado de Hemelaar et al., 2011).

Entre los años 2004 y 2007, el subtipo C fue responsable de cerca de la mitad de las infecciones por VIH, seguido del subtipo A (12%) y B (11%). Los subtipos F, H, J y K son responsables de menos del 1% de las infecciones.

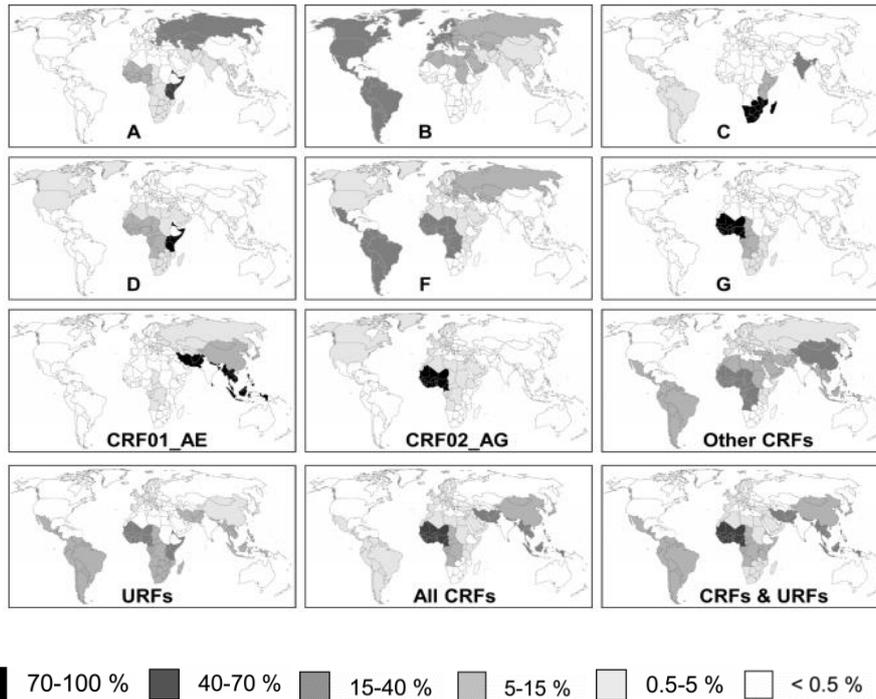


Figura 13. Distribución geográfica de los subtipos y recombinantes de HIV-1 entre los años 2004-2007 (Adaptado de Hemelaar et al., 2011).

El VIH-1 grupo M es el responsable principal de la pandemia de SIDA. Dentro de este grupo, las cepas del subtipo B predominan en Europa y América y son poco frecuentes en África. Actualmente, y en relación principalmente con la población migrante, al menos el 25% de las nuevas infecciones en Europa se producen por variantes no-B procedentes de África y Asia, siendo los subtipos A, C y los recombinantes CRF01 AE y CRF02 AG las variantes más frecuentes (Delgado, 2011).

Los virus O, N y P han pasado también a la especie humana, pero no han tenido presencia pandémica. En España, al igual que ocurre en el resto de Europa y América, predomina el subtipo B, aunque se está observando un incremento de formas no-B, como el subtipo G y CRF02 AG en pacientes procedentes de África Occidental y Central.

### 1.3.2 ESTRUCTURA GENERAL DEL VIH-1

El virus del VIH pertenece a la familia *retroviridae*, género *Lenti-virinae* y es considerado como un virus complejo. Está constituido por un núcleo central o *core* donde se encuentra el genoma viral y proteínas accesorias, una cubierta proteica llamada cápside y una envoltura adicional (Delgado, 2011) (Figura 14).

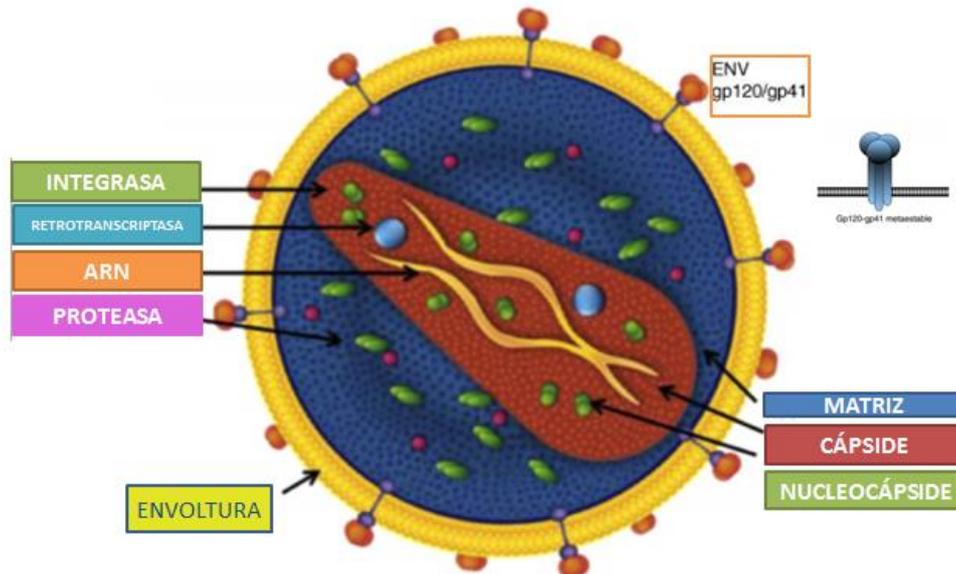


Figura 14. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1 (Adaptado de (Delgado, 2011)).

**Envoltura Vírica:** El VIH tiene forma esférica con un diámetro aproximado de 100 nm. Está rodeado por una envoltura compuesta por una bicapa lipídica que es obtenida de la membrana celular humana durante la etapa de gemación. Incrustadas en la cubierta se encuentran tanto proteínas del huésped como la glicoproteína del VIH conocida como ENV. Esta proteína consiste en un trímero de moléculas formado por la glicoproteína 120 (gp120) en la parte externa y un tronco denominado glicoproteína 41 (gp41) que actúa como anclaje a la envoltura del virus.

**Cápside:** Dentro de la envoltura viral se encuentra esta estructura cónica compuesta por múltiples bloques de proteína viral p24 y que alberga en su interior el genoma vírico.

**Núcleo Viral:** La cápside contiene en su interior dos cadenas de ARN del VIH, cada una de las cuales tiene una copia completa de los genes del virus. El VIH tiene tres genes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) que contienen la información necesaria para codificar y sintetizar las proteínas estructurales necesarias para producir nuevas partículas víricas.

- Gen *ENV*: Este gen codifica la información para sintetizar la glicoproteína 160 (gp160).
- Gen *GAG*: El gen *gag* codifica las principales proteínas estructurales como la transcriptasa inversa p66 (RT).
- Gen *POL*: El gen *pol* codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), RT y la integrasa (IN)

Además, el VIH-1 contiene otros seis genes reguladores: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* y *vpr*, que dan lugar a sus correspondientes proteínas con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus.

### 1.3.3 CICLO VITAL DEL VIH-1

Desde los primeros casos de SIDA se observó la enorme afectación que sufrían los linfocitos CD4 tras la infección por el VIH. Los estudios han corroborado que los CD4 son las células dianas de este virus, principalmente porque en su superficie se encuentran dos moléculas que el virus emplea como receptores: la propia molécula CD4 y un receptor de quimiocinas. En fases tempranas suele ser CCR5, pero en algunos pacientes en fases avanzadas de la infección pueden usar otro receptor denominado CXCR4. Esto es lo que se conoce como cambio de tropismo (Alcamí y Coiras, 2011).

En la Figura 15 se puede observar todo el ciclo biológico del virus de forma conjunta.

El ciclo biológico del VIH comprende 6 fases o etapas de manera general, que se resumen a continuación:

**Enlace y Fusión:** La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción secuencial con los receptores CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. La interacción con estas moléculas produce una serie de cambios conformacionales en el exterior de la célula que propician el acercamiento de la membrana plasmática y la membrana viral y la posterior fusión.

Además de estos dos receptores virales, las células dendríticas presentan en su superficie lectinas, que unen de forma inespecífica virus entre los que se incluyen el VIH. La unión del virus a estas lectinas facilita e incrementa enormemente la infección de los linfocitos circundantes.

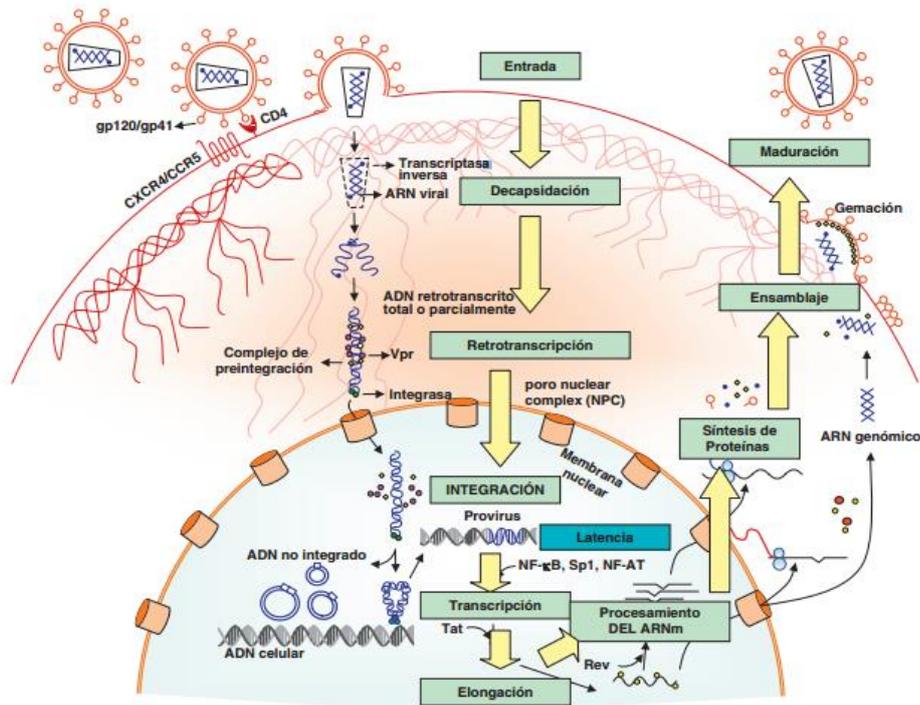


Figura 15. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (Tomado de Alcamí y Coirás, 2011).

**Decapsidación:** Una vez fusionadas las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside y la decapsidación del genoma vírico. En este proceso, las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral.

**Transcripción Inversa:** El proceso de síntesis de ADN a partir del ARN viral o retrotranscripción es realizado por el complejo enzimático de la TI. En un linfocito “en reposo” la retrotranscripción se produce de forma incompleta y es necesario “activar” la célula infectada para que lo finalice, ya que este proceso depende de los niveles de nucleótidos y la acción de factores celulares que se inducen en el curso de los procesos de activación y proliferación celular. Si la activación no se produce, el ARN y el ADN incompletamente retrotranscritos son degradados por las nucleasas celulares.

**Integración:** Una vez sintetizado el pro-virus, se une a unos factores celulares y virales. Este complejo es transportado al núcleo donde podrá integrarse en el ADN de las células del hospedador, constituyendo la forma proviral del VIH.

En este punto, una vez integrado el material genético viral, puede ocurrir que el virus permanezca en estado latente, o bien que se replique de forma controlada o de forma masiva, lo que implicará la destrucción celular.

**Transcripción:** La replicación viral comienza mediante la transcripción del genoma viral. El pro-virus actúa como molde regulando la transcripción y en el proceso post-transcripcional.

La parte inicial de este proceso, denominada iniciación de la transcripción depende sólo de factores celulares. El principal factor celular que interviene en el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación es el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB). Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en estado de reposo y es inducido en el curso de los procesos de activación inmunológica (Alcamí et al., 1995). Esto explica por qué es necesaria la activación previa de los linfocitos para que se produzca la replicación viral.

El segundo paso es la elongación del ADN viral. Para ello, incrementa la expresión de la proteína Tat, que aumenta la tasa de transcripción del genoma vírico y permite el proceso de elongación.

Una vez se ha sintetizado el ARNm en forma de un único transcrito, debe ser trasladado fuera del núcleo para fragmentarlo en diferentes tamaños. Tanto el transporte como el posterior procesamiento son regulados por la proteína viral Rev. Por otro lado, Rev también participa en el acoplamiento de los distintos ARNm a los ribosomas que sintetizarán finalmente las proteínas virales. Estas proteínas, una vez sintetizadas, necesitan un proceso de maduración antes de proceder a su ensamblaje. En este proceso participan proteínas del virus como Vif, Vpu y la proteasa viral.

**Ensamblaje y Gemación:** La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se producen durante el proceso de gemación a través de la membrana celular mediante la acción de la proteasa viral que procesa las poliproteínas gag y gag-pol y permite formar las partículas virales maduras.

Una vez que se produce la gemación de los viriones, éstos son liberados al espacio extracelular. La proteína Vpu del VIH disminuye la expresión de los niveles de esta proteína y por tanto permite la liberación de los viriones al medio extracelular (Coiras et al., 2010; Neil et al., 2008).

### **1.3.4 VARIABILIDAD DEL VIH-1**

Una de las principales características del VIH es su gran capacidad de variabilidad, la cual se debe a la conjunción de varios factores. El primero de ellos es que el proceso de transcripción inversa tiene una tasa de error bastante elevada (1 de cada  $10^4$  nucleótidos). El segundo es la facilidad para la recombinación de los fragmentos genómicos si varias partículas diferentes infectan la misma célula. Si alguna de estas recombinaciones le confiere al virus una ventaja selectiva sufrirá el proceso de selección positiva. Este hecho es el responsable de la resistencia a antirretrovirales o de la evasión de la respuesta inmune y de que la elaboración de una vacuna sea todo un reto.

## **1.4 FISIOPATOLOGÍA**

Como se señala en el apartado del ciclo biológico del virus, este presenta un tropismo muy elevado por las células linfocitarias. Esto provoca una profunda inmunosupresión debida tanto a la destrucción propia de los linfocitos como a la interferencia en los mecanismos de activación inmune. Además de afectar al sistema inmune, la infección por el VIH puede originar manifestaciones a nivel neurológico y manifestaciones tumorales. Por tanto, la fisiopatología de esta infección es un proceso complejo en el que participan mecanismos patogénicos muy diversos.

### **1.4.1 DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS CD4**

La disminución de linfocitos CD4 representa el marcador más importante de la infección por el VIH y no sólo se debe a la citólisis directa, sino que intervienen múltiples mecanismos como se aprecia en la Figura 16.

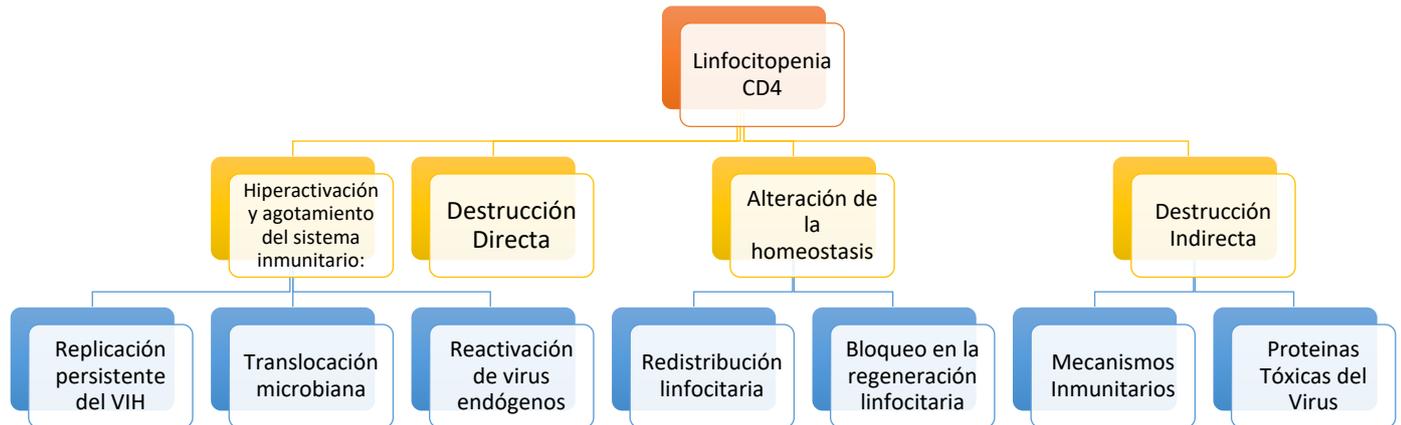


Figura 16. Mecanismos responsables de la linfocitopenia de células CD4.

### MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN DIRECTA

La agresiva replicación viral en el interior de los linfocitos CD4 y la destrucción de estos juega un papel fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad. Según modelos matemáticos, se estima que diariamente se producen en un paciente infectado del orden de  $10^9$  a  $10^{10}$  partículas virales, lo que implica la destrucción directa de entre  $10^7$  a  $10^8$  linfocitos CD4 (García et al., 1999). Esta destrucción se produce de manera preferente en linfocitos activados, ya que estos son especialmente susceptibles a la infección y replicación viral (Coiras et al., 2009).

Este hecho tiene dos consecuencias muy importantes en el curso de la infección. Por un lado, la mayoría de los linfocitos CD4 en tejido linfoide asociado al intestino (GALT) se encuentran activados, ya que el intestino delgado es la parte de mayor interacción con los microorganismos externos y se trata de un entorno sometido a una enorme sobrecarga antigénica.

Por otro lado, la mayor susceptibilidad a la infección de las células activadas explica que los linfocitos más afectados por la infección y la destrucción sean los linfocitos de memoria. Esto conlleva una disminución de las células especializadas en el reconocimiento de antígenos extraños y agrava cualitativamente la inmunodeficiencia.

### MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN INDIRECTA

Los mecanismos de acción indirecta pueden dividirse en aquellos mediados por la respuesta inmunitaria del paciente, y los que son debidos al efecto “tóxico” de proteínas

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

virales que alteran las vías de transducción linfocitaria y producen la apoptosis celular (Figura 17).

### ➤ Mecanismos inmunitarios:

Los linfocitos CD4 infectados expresan péptidos virales en sus moléculas HLA de clase 1 y se convierten en dianas del sistema inmune pudiendo ser susceptibles de reconocimiento y destrucción por parte de los linfocitos citotóxicos.

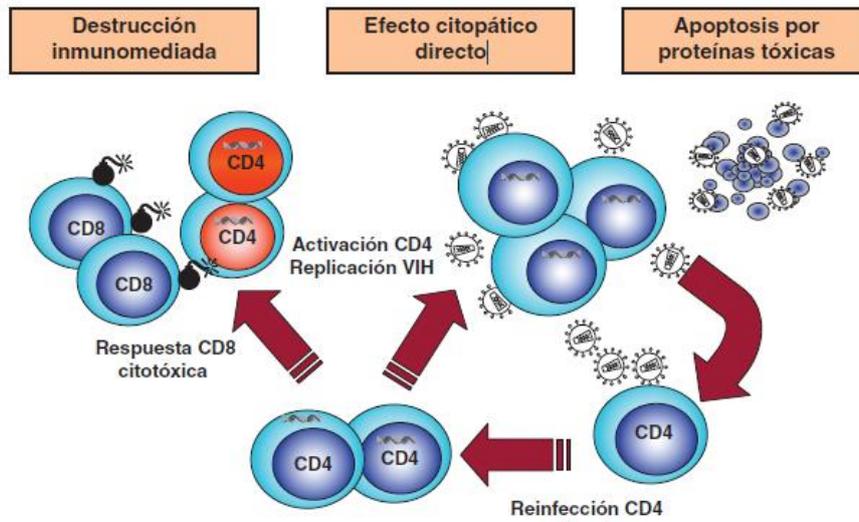


Figura 17. Mecanismos de destrucción de CD4 (Tomado de Alcamí y Coiras, 2011).

### ➤ Proteínas tóxicas del virus y apoptosis:

La apoptosis o muerte celular programada constituye un mecanismo fisiológico mediante el cual la célula "se suicida" de forma controlada (Gil et al., 2004). Los mecanismos de apoptosis se producen de forma natural y ejercen un efecto protector frente al crecimiento celular incontrolado. El VIH puede inducir apoptosis a través de mecanismos muy diferentes: activación crónica del sistema inmunitario, interacción entre los receptores y la envuelta viral, efecto tóxico de proteínas virales, aumento en la expresión de ligandos citotóxicos y síntesis de citocinas por linfocitos y macrófagos (Alcamí y Coiras, 2011).

## ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS DE LOS LINFOCITOS CD4

La alteración en el equilibrio de los linfocitos CD4 puede deberse a una alteración en la redistribución linfocitaria o a una disminución de los linfocitos por bloqueo en su regeneración.

➤ Redistribución linfocitaria:

Este fenómeno se caracteriza por la acumulación de partículas virales en los órganos linfoides, lo que provoca que en esas zonas se acumulen gran cantidad de linfocitos atraídos por estas partículas que están “secuestrados”. Es una respuesta normal del sistema inmune que acumula sus células allí donde hay más CVP.

Tras el inicio del TAR, se produce un rápido descenso del virus extracelular que se asocia con un aumento en el número de linfocitos CD4 de memoria en sangre (Pakker et al., 1998).

➤ Bloqueo en la regeneración linfocitaria:

Una vez que comienza la reconstitución inmunológica tras el inicio del TAR, se produce un incremento en la cinética de división linfocitaria. Esto sugiere que la replicación viral activa bloquea la generación de nuevos linfocitos por los órganos inmunológicos centrales como el timo y la médula ósea, aunque los mecanismos que producen este fenómeno no están claros (Alcamí y Coiras, 2011; McCune, 2001).

### HIPERACTIVACIÓN Y AGOTAMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO

En la fase crónica de la infección existe una activación permanente del sistema inmunitario, que genera continuamente linfocitos con actividad antiviral. Sin embargo, esta activación no es completamente eficaz ya que existen trastornos en la diferenciación final de linfocitos CD8 específicos frente al VIH que carecen de la capacidad citolítica requerida (Alcamí y Coiras, 2011; Douek et al., 2009).

Estos datos sugieren que en la infección por el VIH existe un «envejecimiento» precoz del sistema inmunitario debido a la sobrecarga antigénica extrema a la que se somete el organismo (Appay et al., 2007; Molina-Pinelo et al., 2009). Una de las posibles explicaciones es que exista un aumento de la translocación de productos bacterianos debido a la alteración del GALT producido en la primoinfección (Brenchley et al., 2006). Por otro lado, puede deberse a la replicación de virus endógenos, especialmente herpesvirus, que contribuiría a la activación crónica del sistema y aceleraría la progresión a SIDA (Deayton et al., 2004).

### 1.4.2 RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA INFECCIÓN VIH

**RESPUESTA HUMORAL:** Como se aprecia en la Figura 18, la infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas del virus, tanto las estructurales como las reguladoras. Sin embargo, estos anticuerpos rara vez presentan capacidad neutralizante y si así fuera, el virus rápidamente conseguiría evadir su actividad. Esto se produce porque la parte más inmunógena y expuesta, la formada por las proteínas de gp160, es muy variable (Wyatt y Sodroski, 1998). Por el contrario, los epítomos de interacción con el receptor que se conservan invariables sólo se exponen en la interacción con los CD4.

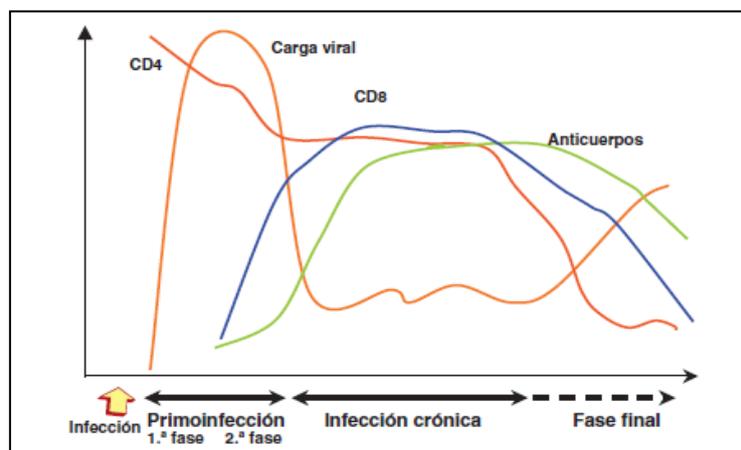


Figura 18. Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH-1 (Alcamí y Coiras, 2011).

**RESPUESTA CELULAR:** Estudios *in vitro* han demostrado la existencia de una expansión clonal de linfocitos CD8, especialmente durante la primoinfección y su actividad se correlaciona con el control virológico (Goulder et al., 2001; Rosenberg et al., 2000). Sin embargo, la respuesta celular no se limita a los linfocitos CD8, sino que se ha demostrado que la respuesta específica de los CD4 es importante no sólo para la puesta en marcha de una respuesta inmune eficaz frente al VIH, sino por su propia actividad antiviral.

**FACTORES SOLUBLES:** Además de su acción citotóxica, los linfocitos CD8, al activarse, liberan factores solubles como quimiocinas. La actividad supresora corresponde sobre todo a CCR5 y CXCR4, aunque pueden estar implicados otros factores como RANTES o MIP-1 $\alpha$  (Cocchi et al., 1995).

### **1.4.3 CICLO DE INFECCIÓN DEL VIH IN VIVO**

Todos los mecanismos descritos hasta ahora participan en la disminución de linfocitos CD4, que representa el marcador esencial de la infección por VIH. Una vez la respuesta inmunitaria celular se establece, a estos mecanismos se añade la destrucción inmunomediada de los linfocitos infectados por los clones CD8 específicos y el proceso de agotamiento inmunitario, que predomina a medida que la infección progresa. El secuestro en órganos linfoides y el bloqueo tímico se producirían preferentemente en las fases de viremia elevada, ya que el control de la replicación viral se asocia a una redistribución rápida de linfocitos de memoria a sangre periférica. (Alcamí y Coiras, 2011; Franco et al., 2002).

### **1.5 MECANISMOS DE TRASMISIÓN**

Los tres principales mecanismos de transmisión de la infección por el VIH son por contacto sexual, exposición a sangre (ocupacional, accidental, uso compartido de material de inyección) y transmisión vertical de madres a hijos. Ninguna otra vía ha sido considerada trascendente. Para que pueda ocurrir la transmisión y se produzca la infección, debe ponerse en contacto un líquido contaminado (sangre, semen, líquido preseminal, secreciones anales y vaginales o la leche materna) de una persona infectada por el VIH con una membrana mucosa o un tejido dañado, o inyectarse directamente en el torrente sanguíneo (con una aguja o jeringa). Las membranas mucosas se pueden encontrar en el interior del recto, la vagina, el orificio del pene y la boca.

Una característica del virus es que no sobrevive fácilmente en el medio ambiente y tampoco se reproduce ni sobrevive en insectos como mosquitos. La transmisión por mordedura no es frecuente, aunque puede producirse en casos con gran cantidad de sangre, desgarros y lesiones extensas.

### **1.6 DIAGNÓSTICO**

Los métodos de laboratorio que se aplican en la infección por VIH pueden dividirse en aquellos cuyo fin es la detección de anticuerpos, identificación de antígenos y la detección o cuantificación del material genético del virus. Las técnicas de detección de anticuerpos son las más empleadas en el momento del diagnóstico, mientras que la

cuantificación del ARN viral se utiliza durante el seguimiento y es fundamental para la monitorización del TAR. Las pruebas de detección poseen un alto grado de sensibilidad, al contrario que las pruebas de confirmación que tienen una alta especificidad para, en su conjunto, aportar resultados muy precisos y fiables respecto al diagnóstico del VIH.

### **1.6.1 DETECCIÓN DE ANTICUERPOS**

Dentro de las pruebas de detección de anticuerpos pueden identificarse las pruebas de detección, diseñadas para detectar a personas infectadas, y pruebas de confirmación, diseñadas para excluir de forma segura a la pequeña proporción de personas que, teniendo una prueba de screening positiva, no está infectada por el virus. Es importante tener en cuenta el periodo ventana de 3-4 semanas donde no existen concentraciones suficientes de anticuerpos para ser detectados tras la primoinfección. En estos casos se emplean técnicas de detección de antígeno o de ARN viral.

La técnica más empleada para las pruebas de detección o screening es la técnica ELISA, ya que presenta una metodología simple, con una alta sensibilidad y puede aplicarse a un gran número de muestras.

Independientemente del método usado en las pruebas de detección, un resultado positivo siempre debe ser confirmado en una muestra independiente. La prueba más empleada para la confirmación es el Western Blot que es muy específica, pero mucho más costosa y complicada que las de detección (Lopez-Bernaldo De Quiros et al., 2007).

Actualmente en nuestro país contamos con un auto-test diagnóstico disponible en las oficinas de farmacia y en centros de cribado de enfermedades de transmisión sexual. Se trata de un método rápido y sencillo que se puede realizar en el domicilio basado en técnicas inmunocromatográficas con elevada especificidad y sensibilidad. Es importante tener en cuenta el periodo ventana y realizar una prueba confirmatoria en un centro sanitario si el resultado es positivo.

### 1.6.2 DETECCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO VIRAL

La determinación de la carga viral plasmática (CVP) es una de las técnicas que más ha evolucionado en los últimos años. Su utilización rutinaria es básica para el control del TAR.

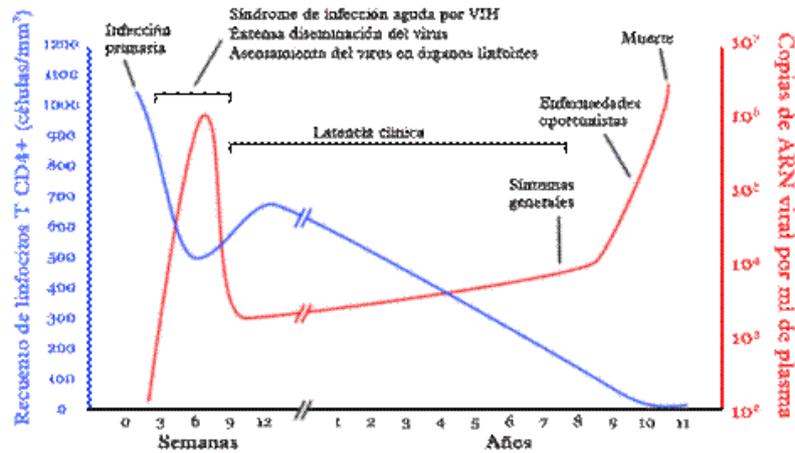


Figura 19. Curso clínico de los marcadores CD4 y CVP durante la infección por VIH (Tomado de Cuantificación de la CVP de VIH. Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. Consultado el 06/11/2019).

En la Figura 19 se muestra la evolución de los linfocitos CD4 y la CVP durante la infección por VIH sin tratamiento. Una vez instaurado el TAR, la CVP disminuye rápidamente en las primeras semanas y algo más lentamente a partir del primer mes de tratamiento. Lo recomendable es realizar una determinación basal y evaluar de nuevo en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento. La técnica más empleada es la RT-PCR en tiempo real que permite la detección de hasta 20 copias de ARN por mililitro de plasma .

## 2.-TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

### 2.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Tras el descubrimiento del VIH en 1981 comenzó una contrarreloj para conocer la fisiopatología y el ciclo reproductivo del virus y así encontrar un tratamiento que impidiera la replicación viral y frenara el daño provocado al sistema inmune.

A finales de 1986 la colaboración entre científicos de los Institutos Nacionales del Cáncer de EE.UU. y de la compañía farmacéutica *Burroughs Wellcome* aportó los primeros resultados positivos en un ensayo clínico con pacientes con SIDA que recibían tratamiento con zidovudina (AZT).

Este fármaco se había sintetizado por primera vez en 1964 para su uso en oncología, pero no había resultado efectivo. AZT se convirtió en marzo de 1987 en el primer fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes con SIDA por parte de la Agencia Americana del Medicamento (*Food and Drugs Administration, FDA*). Estos resultados positivos impulsaron gran cantidad de estudios clínicos en pacientes VIH. Los resultados del estudio ACTG 019, a pesar de no mostrar beneficios en supervivencia, trajeron apareada la recomendación del tratamiento con AZT para todos los pacientes con VIH y menos de 500 linfocitos CD4 (Vella et al., 1994).

En 1993 y 1994, el ensayo anglofrancés Concorde mostró, que el tratamiento temprano con AZT no ofrecía beneficios clínicos a los pacientes, ya que al cabo de tres años de seguimiento, un 18% de los pacientes estaba muerto o tenía SIDA, tanto si había tomado el fármaco como si no (Cohen, 1993).

A final de la década de los 80 y principios de los 90 la aceleración de los procedimientos de la FDA permitió la aprobación, o la autorización para su uso precoz, de varios fármacos antirretrovirales contra el VIH: didanosina (ddI) a finales de 1989 se autoriza para el tratamiento de pacientes con SIDA que no toleraban AZT y posteriormente en 1991 recibió la aprobación plena de la FDA. En el verano de este mismo año un tercer fármaco anti-VIH, zalcitabina (ddC), también se autoriza. Aunque los tres (AZT, ddI y ddC) son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósido (ITIAN), la

disponibilidad de más de un fármaco permitió el uso de otras monoterapias, así como de los primeros ensayos clínicos con combinaciones de dos fármacos, que se esperaba pudieran ser menos tóxicas y más eficaces. Los primeros resultados de ensayos clínicos con biterapias del VIH se publicaron en 1993, y ese mismo año la FDA dio su visto bueno al uso de la combinación de AZT y ddC para el tratamiento de personas con SIDA. A pesar de los esfuerzos, ninguna de las monoterapias o biterapias probadas hasta entonces conseguía mostrar beneficio clínico para los pacientes (Fischl et al., 1995).

La aparición de los primeros informes sobre los beneficios del uso del TARGA, empezando con la introducción del inhibidor de la proteasa (IP) saquinavir en 1995, y poco después con la de los también IP ritonavir e indinavir y la del inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) nevirapina (NVP), instalaron el optimismo entre los expertos; sin embargo estos fármacos llevaban apareados gran cantidad de efectos adversos. Desde entonces, el desarrollo de nuevos fármacos tanto de manera individual como en combinación no ha cesado. La aparición de nuevas familias de fármacos como los inhibidores de la integrasa o los inhibidores de la entrada, o nuevos fármacos como la segunda generación de IP o los ITINN más novedosos han permitido: mejorar de manera espectacular el perfil de efectos adversos; aumentar la comodidad de los pacientes con una reducción en el número de tomas y comprimidos, siendo habituales los regímenes en comprimido único; ampliar el abanico de tratamientos disponibles para los pacientes pre-tratados y resistentes, gracias al desarrollo de fármacos con alta barrera genética y sin resistencias cruzadas (Figura 20).

Desde mediados de la década de los 90, las curvas de mortalidad por SIDA en los países donde el uso del TAR está disponible, han descendido muy significativamente, como lo ha hecho el número de hospitalizaciones por complicaciones asociadas al SIDA y el número de nuevos diagnósticos de SIDA en sí mismo. Sin duda, estos descensos tienen que ver con la mejoría del tratamiento y la prevención de las enfermedades oportunistas. Sin embargo, en estos años también se ha evidenciado que el TARGA no ha conseguido los objetivos más optimistas planteados por algunos científicos en su día, como la eliminación completa o erradicación del virus.

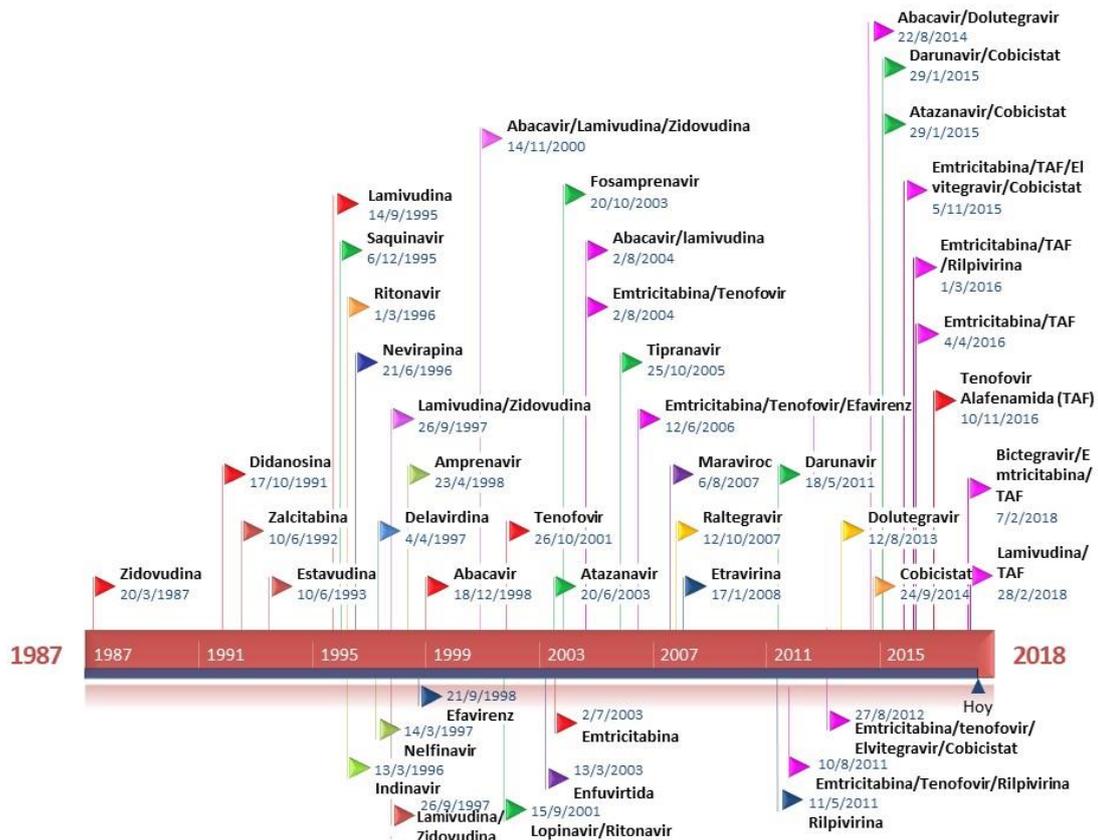


Figura 20. Fecha de aprobación de los fármacos antirretrovirales por la FDA. Rojo: ITIAN; Azul: ITINN; Verde: IP; Amarillo: InIn; Morado: Inh. Entrada; Naranja: Potenciador; Rosa: Combinaciones.

## 2.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL

El desarrollo de los fármacos antirretrovirales ha sido uno de los hitos en la medicina moderna. Actualmente disponemos de un arsenal de fármacos eficaces, seguros, cómodos y que permiten adaptarse a la vida del paciente en un alto grado, lo que implica una mejora en la adherencia y en los objetivos claves de supresión virológica y restablecimiento del sistema inmune. Sin embargo, el problema de las resistencias y la disminución de la adherencia en una enfermedad crónica supone un escollo importante.

### 2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

En la actualidad los fármacos antirretrovirales se clasifican según la etapa del ciclo celular en la que actúan. Tenemos los ITIAN, ITINN, los IP, los InIn y los inhibidores de la entrada. A continuación, describimos brevemente las características más relevantes de cada familia de fármacos.

### ***2.2.1.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análoga de nucleósidos/nucleótidos.***

Una de las dianas terapéuticas más importantes y más estudiada es la TI. Esta ADN polimerasa dependiente de ARN es la encargada de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN viral.

En España están comercializados cuatro ITIAN: AZT, emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, Tenofovir, en dos formatos de sales diferentes, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Todo el desarrollo clínico de tenofovir disoproxilo se ha realizado utilizando la sal de fumarato, aunque en la actualidad existe como fármaco genérico como otras sales (maleato, fosfato, succinato). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye al TDF y al TAF.

Estos fármacos de manera general presentan similitud a los nucleósidos naturales y compiten con las bases purínicas o pirimidínicas. Al incorporarse a la hebra de ADN en formación bloquean la elongación de la cadena de ADN.

Son la base del TAR actual, ya que los nuevos fármacos presentan un buen perfil de eficacia, son bien tolerados y, frecuentemente, se presentan co-formulados, lo que facilita la toma del tratamiento. Además, no interaccionan con la mayoría de los fármacos ya que no se metabolizan a través del citocromo P450.

La salida al mercado de TAF, con una dosis menor, pero con mayores concentraciones en las células dianas, permite obtener iguales resultados de eficacia y mejoras en la seguridad, ya que los datos de los estudios sugieren que induce menos nefrotoxicidad y reducción de la densidad mineral ósea que TDF. En las Tablas 7 y 8 se recogen las principales características de los fármacos de esta familia.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 7. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los ITIAN.

Fármaco	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ABACAVIR	EMTRICITABINA
<b>Mecanismo de Acción</b>	Análogo de timidina. Actúa en linfocitos T activados	Análogo de la citosina. Actividad en linfocitos, monocitos y macrófagos en estado latente. También activo frente a virus de la Hepatitis B	Análogo de un derivado carbocíclico de la guanina. PROFÁRMACO	Análogo fluorado de la citosina. Muy similar a 3TC
<b>Indicación Aprobada</b>	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y niños. En monoterapia en mujeres embarazadas VIH positivos (> 14 semanas de gestación) y en sus hijos recién nacidos para profilaxis primaria de la transmisión materno-fetal	En combinación con otros fármacos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos, adolescentes y niños	En dosis fija con TDF/TAF está indicado en el tratamiento de pacientes > 18 años infectados con VIH
<b>Posología y Administración Adultos</b>	500 o 600 mg/día divididos en dos o tres dosis	300mg/24h	600 mg /24h (QD) o 300 mg/12h (BID) (solo o en combinación)	A dosis fija de 200 mg junto con 245 mg de TDF, administrar cada 24h con alimentos.
<b>Farmacocinética</b>	BD: 60-70% UPP:34-38% Metabolismo por glucuronidación y excreción renal	BD: 80-85% UPP: <16-36% Albumina Excreción renal	BD:83% UPP: 49% Alcohol deshidrogenasa y glucuronidación. Metabolito eliminado por orina	BD: Elevada UPP: < 4% Glucuronidación y excreción renal
<b>IR/IH</b>	IR : Ajuste de dosis ClCr ≤10mL/min 300-400mg al día. IH: no hay recomendaciones precisas	IR: ClCr ≥50mL/min: DI 150mg; DM: 150mg (BID) ClCr 30-50: DI: 150mg;DM: 150mg (QD) ClCr <30: Contraindicado	IH: A pesar de su elevado metabolismo hepático no existen recomendaciones de ajuste.	IR: ClCr 50-80 mL/min: 1/24h ClCr 30-49mL/min 1/48h <30mL/min Contraindicado.
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	Gilead 934 ACTG 5142 CNA30024	Heat ACTG A5095	Heat CNA30024 ACTG5095	GS-01-934 M02-418
<b>Resistencias</b>	NAM o TAMS Complejo Q151M Complejo 69	M184V K65R	NAM o TAMS Complejo Q151M M184V	M184V K65R
<b>RAM</b>	Toxicidad mitocondrial Lipoatrofia Anemia	Toxicidad mitocondrial	Riesgo cardiovascular Reacción de hipersensibilización	Riesgo bajo de alteraciones metabólicas. Alteraciones gastrointestinales
<b>Interacciones</b>	Probenecid Estavudina Antiepilépticos Benzodiazepinas Procinéticos Ribavirina	Emtricitabina Ganciclovir Valganciclovir Fármacos nefrotóxicos	Alcohol Metadona Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Ribavirina	Lamivudina Fármacos nefrotóxicos
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	C	C	C	B

BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; ClCr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis inicial; DM: Dosis de mantenimiento; IH: Insuficiencia hepática; IR: Insuficiencia renal; QD: Toma única diaria; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

Tabla 8. Resumen de las principales características de tenofovir

Fármaco	TENOFOVIR DISOPROXILO	TENOFOVIR ALAFENAMIDA
<b>Mecanismo de Acción</b>	Nucleótido acíclico, análogo de la adenosina monofosfato. PROFÁRMACO	
<b>Indicación Aprobada</b>	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos y pacientes pediátricos con resistencias o toxicidad a otros fármacos.	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos y adolescentes
<b>Posología y Administración Adultos</b>	245 mg/24h (Sólo o en combinación )	10 mg/24 h En combinación con EVG 25 mg/24 h en otras formulaciones a dosis fijas
<b>Farmacocinética</b>	BD: Elevada UPP: Baja Excreción renal	BD: Elevada UPP: Alta Excreción renal y fecal
<b>IR/IH</b>	IR: CICr 50-80 mL/min: 1/24h CLCr 30-49mL/min 1/48h <30mL/min Contraindicado	Seguro en pacientes con FGe ≥30 ml/min. FGe <30 ml/min: No hay recomendaciones disponibles sobre ajuste de dosis para estos pacientes
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	GS-01-934 M02-418	GS-US-292-0104 GS-US-292-0111 GS-US-292-0109 GS-US-292-0112 GS-US-292-1249
<b>Resistencias</b>	NAM o TAMS K65R	K65R K70E
<b>RAM</b>	Alteraciones renales Alteraciones osteoarticulares	Efecto adversos gastrointestinales
<b>Interacciones</b>	Didanosina Atazanavir/Darunavir Fármacos nefrotóxicos Probenecid Simeprevir	Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina Oxcarbamazepina Hierba de San Juan Saquinavir Rifampicina/Rifabutina
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	B	B

BD: Biodisponibilidad; CICr: Aclaramiento plasmático de creatinina; FGe: Filtrado glomerular; IH: Insuficiencia hepática; IR: Insuficiencia renal; UPP: Unión a proteínas plasmáticas

Según las guías de GESIDA del año 2020 (GESIDA/PNS, 2020) las combinaciones de ITIAN de elección son FTC/TAF y por ABC/3TC, siempre que sea posible en preparados co-formulados. La utilización de tenofovir como TDF puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se descarte la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC. La mayor toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddl y d4T no permite recomendar su uso en ninguna pauta de inicio.

**2.2.1.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.**

Los ITINN han sido muy utilizados en las terapias iniciales de la infección por VIH. Actualmente en España se encuentran comercializados 4 fármacos de esta familia: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETV) y rilpivirina (RPV). Doravirina (DOR) acaba de ser recientemente comercializada en España.

Son fármacos eficaces y con un perfil de reacciones adversas variable, entre las que destacan los efectos neuropsiquiátricos de efavirenz, por lo que su uso ha disminuido en los últimos años en favor de rilpivirina en combinación con 2 ITIAN. Además, se caracterizan por poseer una baja barrera genética para las resistencias y pueden interactuar con los fármacos metabolizados por el citocromo P450. En la Tabla 9 se describen brevemente las principales características de estos fármacos.

Tabla 9. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a los ITINN.

Fármaco	NEVIRAPINA	EFAVIRENZ	ETRAVIRINA	RILPIVIRINA
<b>Mecanismo de Acción</b>	Inhibición no competitiva reversible de la TI	Inhibición no competitiva reversible de la TI	Unión directa a la TI bloqueando las actividades de la polimerasa del ADN.	Inhibición no competitiva reversible de la TI
<b>Indicación Aprobada</b>	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños infectados por VIH-1	Tratamiento antiviral combinado del VIH-1 en adultos infectados, adolescentes y niños mayores de 3 años	En combinación con un IP potenciado y con otros fármacos para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pretratados	En combinación con otros antirretrovirales, tratamiento en pacientes VIH-1 adultos naive con carga viral $\leq 100.000$ copias/mL
<b>Posología y Administración Adultos</b>	Un comprimido diario de 200 mg durante los primeros 14 días. Después 400 mg/24h comprimido	Un comprimido de 600 mg/24h preferentemente antes de acostarse	Un comprimido de 200 mg BID. Estudio SENSE: 400 mg QD	1 comprimido de 25 mg QD con alimentos.
<b>Farmacocinética</b>	BD: 90% UPP: 60% Metabolismo y excreción hepática	BD: Dosis dependiente. $\uparrow$ Comida grasa UPP: 99% Metabolismo hepático Eliminación 30% Orina	BD: $\uparrow$ Comida UPP: 99,9% Metabolismo hepático Excreción fecal T1/2: 30-40h	BD: $\uparrow$ Comida UPP: 99,7% Metabolismo hepático Excreción fecal (25%) T1/2: 45h
<b>IR/IH</b>	IR: No ajuste de dosis IH: Precaución en pacientes con disfunción hepática moderada. Contraindicado en grave	IR: No ajuste de dosis IH: Precaución en pacientes con disfunción hepática moderada. Contraindicado en grave	IR: No ajuste de dosis IH: Precaución en pacientes con disfunción hepática moderada. Contraindicado en grave	IR: No ajuste de dosis IH: Precaución en pacientes con disfunción hepática moderada. Contraindicado en grave
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	NAIVE: Estudio 2NN, Combine y ARTEN Pretratados: NEFA	Comparador InIn: STARMARK, GS-US-236-0102, SINGLE Comparador IP: ACTG 5202, 5142, DMP-006, FOCUS, CLASS, BMS-034 Comparador 3 ITIAN: ACTG A5095.	DUET-1 y DUET-2 TMC125-C227	TMC278-C209 (ECHO) TMC278-C215 (THRIVE) STAR (Naive) SPIRIT (Pretratados IP)

<b>Resistencias</b>	Resistencia cruzada ITINN	L100;K103N. Resistencia cruzada con ITINN	No afectado por resistencias frente a EFV o NVP al ser de segunda generación	E138K; K103N Resistencia cruzada con otros ITINN. Barrera genética más elevada
<b>RAM</b>	Reacciones cutáneas graves Acontecimientos hepáticos y reacciones de hipersensibilidad	El trastorno más frecuente y molesto son los efectos sobre el SNC. (50%). RHS Alteraciones lipídicas	Exantema, diarreas y náuseas y cefalea.	> Efectos secundarios sobre el SNC. Perfil lipídico más favorable Depresión, cefalea, insomnio
<b>Interacciones</b>	Inductor CYP3A y CYP2B6	Inductor de CYP3A4 e inductor de algunas isoenzimas de CYP450	Metabolismo a través de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 Glucuronidación	Metabolismo a través de CYP3A4 pueden afectar inhibidores e inductores. Fármacos ↑pH gástrico
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	B	D	B	B

BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; CICr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis inicial; DM: Dosis de mantenimiento; EFV: Efavirenz; IH: Insuficiencia hepática; InIn: Inhibidor de la integrasa; IP: Inhibidor de la proteasa; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo; IR: Insuficiencia renal; NVP: Nevirapina; QD: Toma única diaria; RHS: Reacción de hipersensibilidad; T<sub>1/2</sub>: Semivida biológica; TI: Transcriptasa Inversa; SNC: Sistema nervioso central; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

Según las guías de GESIDA del año 2020, no se recomiendan como régimen preferente.

- Se consideran una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio DOR+FTC/TAF o DOR/3TC/TDF.
- En pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/mL RPV/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio. En pacientes con CVP >100.000 copias/mL RPV no debería utilizarse.

### 2.2.1.3 Inhibidores de la Proteasa

La comercialización de esta familia de fármacos supuso un antes y un después en el TAR ya que permitió la supresión de la replicación viral a niveles indetectables y evitó el avance de la enfermedad. Actualmente en España se encuentran comercializados seis fármacos que se emplean habitualmente potenciados con ritonavir o cobicistat (COBI). Los fármacos son atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FSV), lopinavir (LPV), tipranavir (TPV) y ritonavir (RTV), este último solo se emplea como potenciador.

Presentan un buen perfil de eficacia y efectos adversos principalmente gastrointestinales, aunque depende del fármaco. Son inhibidores potentes del citocromo P450 por lo que producen interacciones fármaco-fármaco con relativa frecuencia. La descripción más detallada se encuentra en las Tablas 10 y 11.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 10. Resumen de las principales características de los fármacos pertenecientes a la familia de los IP.

Fármaco	ATAZANAVIR	DARUNAVIR	FOSAMPRENAVIR
<b>Mecanismo de Acción</b>	Azapéptido que inhibe selectivamente el proceso específico de las proteínas víricas gag-pol	Inhibición selectiva de las proteínas gag-pol del VIH	Profármaco de amprenavir con una actividad potente de inhibición de la proteasa del virus
<b>Indicación Aprobada</b>	Pacientes adultos y pacientes pediátricos $\geq 6$ años infectados por el VIH (Potenciado con una dosis baja de RTV)	Infección por VIH en combinación con otros antirretrovirales en pacientes adultos naive y pretratados y en niños y adolescentes $> 6$ años	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños $> 6$ años infectados por el VIH en combinación con otros fármacos.
<b>Posología y Administración Adultos</b>	ATV/r 300 mg/100 mg QD con comidas ATV 400 mg QD con comidas	Adultos naive: DRV/r 800/100 mg QD Pretratados, sin resistencias y con $< 100.000$ copias y $CD4 \geq 100$ cel./mL 800/100 QD Otros pretratados 600/100 mg BID	FPV/r: 700/100 mg BID con o sin alimentos
<b>Farmacocinética</b>	BD: 68% dependiente del pH gástrico Metabolismo CYP3A4 Excreción en heces	BD: $\uparrow$ Alimentos Metabolismo oxidativo en CYP3A4 Excreción en heces y orina	BD: Comprimidos independiente de alimentos Metabolismo CYP3A4 Excreción en heces
<b>IR/IH</b>	IH leve: ATV/r 300 mg/100 mg QD o ATV 300 mg QD IH moderada-grave: Contraindicado	Con alteración hepática leve o moderada usar con precaución. Grave: Contraindicado	IH leve: 700 BID/100 QD IH moderada: 450 BID/100 QD IH grave: 300 BID/100 QD
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	BMS089 CASTLE Estudio 103 Estudio I424-034 AI424-045 Estudio 114	POWER TITAN ARTEMIS ODIN	Naive: NEAT SOLO KLEAN ALERT Pretratados: CONTEXT
<b>Resistencias</b>		V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L	
<b>RAM</b>	Efectos gastrointestinales Alteraciones perfil lipídico. Bilirrubinemia indirecta	Efectos gastrointestinales Alteraciones perfil lipídico	Problemas digestivos Rash
<b>Interacciones</b>	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4 UGT1A1 Fármacos que $\uparrow$ pH gástrico	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4. Maraviroc	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4. Simvastatina/Lovastatina Etravirina
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	B	C	C

ATV: Atazanavir; BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; ClCr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis inicial; DM: Dosis de mantenimiento; DRV/r: Darunavir/ritonavir; FPV/r: Fosamprenavir/ritonavir; IH: Insuficiencia hepática; IR: Insuficiencia renal; RTV: ritonavir; QD: Toma única diaria; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

Tabla 11. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los IP.

Fármaco	LOPINA VIR/RITONAVIR	TIPRANA VIR
<b>Mecanismo de Acción</b>	Inhibidor de la proteasa por escisión de la poliproteína gag-pol	Inhibidor potente y no peptídico de la proteasa del virus VIH-1 y VIH-2.
<b>Indicación Aprobada</b>	Tratamiento de adultos y niños $> 2$ años infectados por el VIH	EL tratamiento antirretroviral de adultos y adolescentes $> 12$ años ampliamente pretratados o con virus resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa
<b>Posología y Administración</b>	LPV/r: 400/100 mg BID con o sin alimentos. Dosificación alternativa para pacientes con pocas mutaciones: 800/100 mg QD	TPV/r: 500/200 mg BID
<b>Farmacocinética</b>	BD: Comprimidos no influenciados por alimentos. Metabolismo oxidativo a través del CYP3A4 Excreción renal y en heces	BD: No modifica con alimentos Metabolismo hepático por CYP3A4 (auto inhibición)) Excreción heces

<b>IR/IH</b>	No datos Contraindicado en pacientes con IH grave.	Precaución en pacientes con IH leve. Contraindicado en IH moderada-grave
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	M97-720 M02-418 M05-730 M98-863	Estudio 1182.33 RESIST-1 y 2
<b>Resistencias</b>		
<b>RAM</b>	Efectos gastrointestinales Alteraciones perfil lipídico	Efectos gastrointestinales Descompensación Hepática
<b>Interacciones</b>	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4.	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4 ddl
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	C	B

BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; ClCr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis inicial; DM: Dosis de mantenimiento; IH: Insuficiencia hepática; IR: Insuficiencia renal; QD: Toma única diaria; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

En las guías de GESIDA 2020 ningún régimen basado en IP/potenciado se considera como pauta preferente. Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF (QD).

#### 2.2.1.4 Inhibidores de la Integrasa

Los InIn se han empleado de forma habitual como segunda línea de tratamiento. Con la aparición de los nuevos fármacos y su equiparación de costes a otras combinaciones, actualmente son considerados como pautas preferentes en todas las guías (GESIDA/PNS, 2020; EACS, 2021; U.S. Department of Health & Human Services 2020). Además, se caracterizan por su rápido descenso de la CVP, lo que puede ser una ventaja en determinadas situaciones, su buen perfil de tolerancia y la baja incidencia de interacciones medicamentosas.

En España se encuentran comercializados cuatro inhibidores de la integrasa: Raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC). EVG está disponible formando parte de combinaciones con FTC/TDF/COBI y con FTC/TAF/COBI. Por otro lado, DTG se encuentra disponible sin combinación o formando pareja con ABC/3TC, RPV o 3TC. BIC se encuentra comercializado en combinación con FTC/TAF. Existe un inhibidor de la integrasa del que ya se han presentado resultados de ensayos en fase III, cabotegravir (GSK1265744), de alta barrera genética, que podría ser administrado en forma de inyección intramuscular mensual, cada dos meses e incluso de forma trimestral.

En la Tabla 12 se describen las características de los fármacos comercializados actualmente en España.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 12. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los InIn.

Fármaco	RALTEGRAVIR	DOLUTEGRAVIR	ELVITEGRAVIR	BICTEGRAVIR
<b>Mecanismo de Acción</b>	Inhibición de la transferencia de hebras mediada por la integrasa del VIH. Impide la integración del genoma vírico.	Inhibición de la transferencia de hebras mediada por la integrasa del VIH. Impide la integración del genoma vírico.	Inhibición de la transferencia de hebras mediada por la integrasa del VIH. Impide la integración del genoma vírico.	Inhibición de la transferencia de hebras mediada por la integrasa del VIH. Impide la integración del genoma vírico.
<b>Indicación Aprobada</b>	En combinación con otros agentes antirretrovirales para tratamiento de adultos con VIH tanto naïve como pretratados	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes > 12 años con VIH	Tratamiento de adultos con VIH en combinación con IP	Tratamiento de adultos infectados por VIH sin resistencia viral actual o previa a InIn, a FTC o a TDF
<b>Posología y Administración Adultos</b>	RAL: 400mg BID Nueva presentación 600 mg; 1200mg/24h.	DTG: 50 mg QD sin resistencias DTG: 50 mg BID con resistencias	Se administra en combinación con FTC/TDF/COBI a dosis de 150 mg QD.	Se administra en combinación con FTC/TAF a dosis de 50 mg
<b>Farmacocinética</b>	BD: Buena UPP: 83% Metabolismo a través de glucuronidación Excreción renal y en heces	BD: 33-66% según la grasa del alimento. UPP: > 99% Metabolismo a través de glucuronidación. Excreción en heces	BD: ↑ con alimentos Metabolismo a través del CYP3A4.	BD: No alterada por alimentos. UPP:99% Metabolismo por CYP3A y UGT1A1. Excreción en heces
<b>IR/IH</b>	Precaución en IH grave	Precaución en pacientes con IH grave.	Uso limitado en pacientes con CLCr < 70mL/min Contraindicado < 50mL/min debido al COBI. Contraindicado en IH grave	Precaución en pacientes con IR/IH grave
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	Pretratados: BENCHMARK-1 y 2. TRIO, SPIRAL Naïve: STARMRK Libres ITIAN: SPARTAN ACTG A5262, PROGRESS KITE, NEAT 001	SPRING-2 SINGLE VIKIN-3 SAILING FLAMINGO	Naïve: Estudio 0145 Estudio 102 Estudio 103 Pretratados: GS-US-183-0145	GS-US-380-1489 GS-US-380-1490 GS-US-380-1844 GS-US-380-1878
<b>Resistencias</b>	N155, Q148, Y143 No resistencias cruzadas con otras familias	No resistencia cruzada con RAL ni con EVG	Numerosas resistencias. Q148, N155H, E92, T66, S147G, T97A	Alta barrera genética
<b>RAM</b>	Alteraciones gastrointestinales y dermatológicas neoplasias.	Alteraciones gastrointestinales	Alteraciones gastrointestinales Alteraciones dermatológicas	Alteraciones gastrointestinales Cefalea
<b>Interacciones</b>	Fármacos inductores o inhibidores de la enzima UGT1A1 IBP Antiepilépticos Calcio	Fármacos inductores o inhibidores de la enzima UGT1A1 Antiepilépticos Calcio Metformina	Debidas al COBI en su amplia mayoría: Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4.	Fármacos que inhiben o inducen el CYP3A4.
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	C	B	B	-

BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; COBI: Cobicistat; CLCr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis Inicial; DM: Dosis de mantenimiento; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabina; IBP: Inhibidor de la bomba de protones; IH: Insuficiencia Hepática; InIn: Inhibidores de la integrasa; IR: Insuficiencia Renal; QD: Toma única diaria; RAL: Raltegravir; TAF: Tenofovir alafenamida; TDF: Tenofovir dioxopropilo; UPP: Unión a proteínas plasmáticas.

Las recomendaciones sobre el tratamiento con InIn de las guías españolas son las siguientes:

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

- Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF; DTG/ABC/3TC o DTG+FTC/TAF, RAL (400 mg BID o 1200 mg QD) + FTC/TAF o DTG+3TC.
- EVG/COBI/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes de TAR de inicio.

### 2.2.1.5 Inhibidores de la entrada

A pesar de la indudable eficacia de los fármacos actuales, es necesario explorar mecanismos de acción diferentes para pacientes con aparición de resistencias o toxicidades graves a los regímenes comúnmente utilizados dentro del TAR. Los inhibidores de la entrada son una familia de fármacos empleados en estos casos. enfuvirtida se emplea raramente debido a su forma de administración subcutánea, pero maraviroc ( MVC) sí que resulta una opción adecuada en numerosos pacientes con un buen perfil de eficacia y toxicidad (Tabla 13).

Tabla 13. Resumen de las principales características de los fármacos antirretrovirales pertenecientes a la familia de los inhibidores de la entrada.

Fármaco	ENFUVRTIDA	MARAVIROC
<b>Mecanismo de Acción</b>	Inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 al unirse de manera específica y competitiva	Inhibidor selectivo y reversible de CCR5
<b>Indicación Aprobada</b>	Pacientes que han recibido tratamiento previamente y han fallado con al menos un medicamento de las clases: IP, ITIAN E ITINN	Pacientes pretratados con tropismo CCR5
<b>Posología y Administración Adultos</b>	Inyección subcutánea. 90 mg dos veces al día	Ajuste de dosis según medicación concomitante: 150-600/12h
<b>Farmacocinética</b>	BD: 84,3±15,5% UPP:92% Metaboliza catalizándose a sus aminoácidos constituyentes. t1/2: 3,2±0,42h	Absorción: Variable con múltiples picos. UPP: 76% Metabolismo: :CP450 (hepático) Excreción: 76% Heces
<b>IR/IH</b>	No requiere ajuste de dosis	En caso de inhibición del metabolismo hepático valorar IR. Precaución en IH moderada
<b>Eficacia (Ensayos)</b>	TORO 1 y TORO 2	MERIT: Naive MOTIVATE 1,2: Pretratados MODERN: Dosis reducida +IP
<b>Resistencias</b>	Disminución de la susceptibilidad en pacientes con gen <i>ENV</i> .	
<b>RAM</b>	Reacciones en el lugar de inyección, diarrea y náuseas	Diarrea, náuseas, cefalea
<b>Interacciones</b>	Ausencia de interacciones clínicamente relevantes	Interacción con los inhibidores de CYP450
<b>Teratogenicidad (Categoría FDA)</b>	B	B

BD: Biodisponibilidad; BID: Dos tomas diarias; ClCr: Aclaramiento plasmático de creatinina; DI: Dosis Inicial; DM: Dosis de mantenimiento; IH: Insuficiencia Hepática; IP: Inhibidores de la proteasa; IR: Insuficiencia Renal; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa no análogos; QD: Toma única diaria; UPP: Unión a proteínas plasmáticas T1/2: Semivida biológica.

Antes de prescribir MVC, antagonista del correceptor CCR5, es imprescindible conocer el tropismo del VIH. MVC se debe prescribir exclusivamente en los pacientes con infección por cepas R5 de VIH.

### **2.2.2 TRATAMIENTO EN EL PACIENTE NAIVE**

Cuando un paciente es diagnosticado de infección por el VIH, se plantean una serie de interrogantes sobre el abordaje del TAR como son: ¿Cuándo debe iniciar el TAR? ¿Qué fármacos son de elección? o ¿Cuánto tiempo debe tratarse? Estas y otras preguntas se han intentado resolver basándose en la evidencia científica y van a ser objeto de estudio en este epígrafe.

En general, actualmente no existe evidencia que apoye las restricciones a la hora del comienzo del tratamiento, siempre que éste se elija de forma individualizada y en consenso con los pacientes.

Los avances realizados en el TAR permiten actualmente numerosas opciones terapéuticas con pautas potentes y bien toleradas que se pueden mantener durante años, lo que se ha asociado con una disminución de los procesos definitorios de SIDA tradicionales, de otras complicaciones no incluidas en la definición y de su mortalidad asociada.

#### **2.2.2.1 Inicio del TAR**

##### **INFECCIÓN AGUDA**

El inicio del TAR en la infección aguda tiene grandes ventajas como acortar la duración y gravedad de los síntomas, suprimir rápidamente la replicación viral, reducir la diversidad viral y el reservorio (ADN proviral), normalizar la cifra de linfocitos CD4 y el cociente CD4/ CD8 (Henn et al., 2017; Robb et al., 2016). Además, se ha demostrado en estudios recientes que el inicio temprano del TAR puede revertir la activación inmunitaria, cosa que no ocurre en etapas más tardías. Por otra parte, se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH-1 y de nuevas infecciones.

Actualmente, las recomendaciones se orientan a que el TAR debe recomendarse en todos los pacientes con infección aguda por el VIH-1 independientemente de los

síntomas, gravedad y duración; para obtener el máximo beneficio debe comenzarse tan pronto como sea posible.

En todas las guías se recoge la importancia de informar al paciente sobre los beneficios y riesgos asociados al inicio del tratamiento y la necesidad de la realización de una prueba de resistencias previa al inicio del TAR, así como de la continuación del tratamiento de forma indefinida con un régimen considerado preferente según el nivel de evidencia (GESIDA/PNS, 2020).

### INFECCIÓN CRÓNICA

Desde la aparición del TARGA las recomendaciones sobre el inicio del tratamiento en pacientes con infección crónica por VIH han variado sustancialmente, como podemos observar en la Tabla 14.

Tabla 14. Evolución de las recomendaciones sobre el inicio del tratamiento antirretroviral.

Periodo	1998-2000	2001-2006	2007-2010	2010-2014	2015-
CD4 (cel./uL)	<500 >500*	<200	<350	<500	>500
CVP (copias/mL)	*>10.000	-	-	-	-

\* Se recomendaba iniciar TAR con cifras mayores de 500 CD4 si presentasen una CVP superior a 10.000 copias/mL.

Se recomienda iniciar el TAR en todas las personas con infección aguda por VIH con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+. En base a la evidencia disponible en ensayos clínicos aleatorizados como el START (Lundgren et al., 2015) o el estudio TEMPRANO (Danel et al., 2015), se relacionó el inicio precoz del tratamiento con una evolución virológica e inmunológica más favorable y un menor riesgo de eventos definitorios de SIDA y otras complicaciones.

Como en el caso de la infección aguda, la eficacia del TAR en la prevención de la transmisión ha sido un factor decisivo para adoptar estas recomendaciones (Cohen et al., 2016).

### 2.2.2.2 Elección del TAR

A pesar de la gran variedad de fármacos de los que disponemos en la actualidad, pertenecientes a seis familias con mecanismos de acción diferentes, las recomendaciones siguen enfocando el TAR en la combinación de dos ITIAN y un ITINN o un IP/r o un InIn. La única pauta doble recomendada en el momento actual como TAR de inicio preferente consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un InIn (DTG).

#### ELECCIÓN DE LOS ITIAN

Las parejas de fármacos clasificadas como de primera línea son FTC/TAF y ABC/3TC. Pocos estudios han comparado las combinaciones básicas o *backbone* con TAF, debido a su reciente comercialización y a su comportamiento teóricamente similar a TDF. En el estudio de Gallant et al., se aprecia no inferioridad con ABC, aunque el perfil de toxicidad es ligeramente diferente (Gallant et al., 2017). En cuanto a la comparación entre TDF y ABC, se han realizado numerosos estudios que presentan resultados de eficacia y toxicidad similares (Clotet et al., 2014; Cruciani et al., 2014; Post et al., 2010; Raffi et al., 2013; Sax et al., 2009).

En el caso de la combinación FTC/TDF, puede utilizarse como alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas.

#### ELECCIÓN DEL “Tercer fármaco”

El desarrollo de los nuevos InIn ha revolucionado las recomendaciones respecto al tercer fármaco a utilizar junto con los dos ITIAN (Tabla 15) (GESIDA/PNS 2011; GESIDA/PNS, 2015; GESIDA/PNS, 2020). La elección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta la coexistencia de comorbilidades, las potenciales interacciones con otros fármacos y el estilo de vida del paciente.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 15. Pautas preferentes y alternativas del documento de consenso de GESIDA/PNS en 2011, 2015, y 2020.

	2011	2015	2020
<b>Preferente</b>	TDF/FTC/EFV TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+RAL* TDF/FTC+NVP* TDF/FTC+LPV/r* ABC/3TC+ATV/r* ABC/3TC+LPV/r* ABC/3TC+EFV*	ABC/3TC+DTG TDF/FTC+DTG TDF/FTC+RAL	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG+FTC/TAF RAL+FTC/TAF DTG/3TC
<b>Alternativas</b>	ABC/3TC+FPV/r TDF/FTC+SAQ/r ddI+3TC+EFV AZT/3TC+EFV AZT/3TC+ABC (c/s TDF) AZT/3TC+MVC	TDF/FTC/RPV TDF/FTC/EFV TDF/FTC/EVG/COBI ABC/3TC+RAL TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI TDF/FTC+ATV/r o ATV+COBI ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG+FTC/TAF RAL+FTC/TAF DTG/3TC

3TC: Lamivudina; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudina; BIC: Bictegravir; COBI: Cobicistat; ddI: Didanosina; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FPV: Fosamprenavir; FTC: Emtricitabina; LPV: Lopinavir; ; MVC: Maraviroc; NVP: Nevirapina; r: ritonavir; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirina; SAQ: Saquinavir; TAF: Tenofovir Alafenamida; TDF: Tenofovir Disoproxil. \*Determinadas condiciones.

Las ventajas e inconvenientes de los “terceros fármacos” considerados como preferentes según las guías de práctica clínica se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Comparación de los terceros fármacos disponibles para la formación del TAR.

	RPV	ATV/p	DRV/p	RAL	EVG	DTG	BIC
<b>Barrera Genética</b>	↓	↑	↑	↓	↓	↑	↑
<b>Interacciones</b>	Frec	Muy Frec	Muy Frec	Poco Frec	Muy Frec	Poco Frec	
<b>Efectos adversos</b>	~	BIL	DIG	~	~	~	~
<b>Perfil lipídico</b>	=	>	>	=	=	=	=
<b>QD</b>	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
<b>Coformulado</b>	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI
<b>Nº comp (mínimo)</b>	1	3	3	3	1	1	1
<b>Comidas</b>	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<b>Limitaciones uso</b>	CPV > 100.000 cop/mL	NO	NO	NO	FGe<70mL/min	NO	NO

ATV: Atazanavir ; BIC: Bictegravir; BIL: Hiperbilirrubinemia; DIG: problemas digestivos; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FGe: Filtrado Glomerular; Frec: Frecuente; RAL: Raltegravir; QD: Administración única diaria; SNC: Sistema nervioso central; >Perfil desfavorable; = Favorable o neutro.

En general se prefieren los regímenes de una sola administración diaria, ya que se ha demostrado que favorecen el cumplimiento terapéutico. También se recomienda el uso de fármacos coformulados que además de aumentar la adherencia al tratamiento,

dificultan el desarrollo de resistencia, incrementan la durabilidad del régimen terapéutico y reducen el riesgo de errores de dosificación (Fabbiani et al., 2014; Hanna et al., 2014; Jiménez-Galán et al., 2016; Sweet et al., 2014).

### **2.2.3 TRATAMIENTO EN EL PACIENTE PRETRATADO**

En los pacientes que sean pretratados, la nueva pauta deberá incluir los fármacos más activos en base a los tratamientos previos, las pruebas de resistencia, las interacciones farmacológicas, la historia de reacciones adversas y la disponibilidad de nuevas clases de fármacos.

#### **2.2.3.1 Fracaso Viroológico Inicial**

Las guías de GESIDA definen el fracaso virológico como CVP >50 copias/mL, confirmada en una segunda muestra consecutiva, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR. Si la CVP basal es muy elevada, pueden ser necesarias más de 24 semanas de TAR para alcanzar la indetectabilidad, particularmente en regímenes con IP/p (GESIDA/PNS, 2020). El fracaso virológico a una pauta inicial se maneja de una manera relativamente sencilla, ya que es fácil construir una nueva pauta activa con tres fármacos. El cambio debe ser inmediato tras la confirmación del fracaso, principalmente para evitar la aparición de resistencias (Hatano et al., 2006; Kantor et al., 2004; Napravnik et al., 2005). Dependiendo de la estrategia inicial empleada habrá que realizar ajustes diferentes.

#### **PAUTAS INICIALES BASADAS EN ITINN**

En el caso del fracaso al tratamiento combinado con dos ITIAN más un ITINN como pauta de inicio es muy frecuente la aparición de resistencia asociada a los fármacos pertenecientes a dicha familia. El cambio debe producirse cuanto antes para disminuir la aparición de estas resistencias, que podrían afectar a fármacos de segunda generación como ETV o RPV.

El tratamiento de elección es con IP/p. Si existe alguna limitación para este cambio como puede ser la toxicidad o la aparición de resistencias, podemos optar por un InIn o más raramente por un inhibidor de CCR5.

### **PAUTAS INICIALES BASADAS EN IP/r**

En general, el fracaso virológico con regímenes de inicio con IP/r no es muy frecuente debido a su alta barrera genética. Suele deberse habitualmente a mala adherencia. Una revisión sistemática en pacientes con fracaso a una pauta de inicio con estos fármacos, sin mutaciones de resistencia, demostró que mantener el mismo TAR es igual de eficaz que cambiar a una pauta de rescate con fármacos de otras familias, especialmente en sujetos sin resistencia a ITIAN y con recuentos elevados de CD4 (Zheng et al., 2014).

### **PAUTAS INICIALES BASADAS EN InIn**

No existen muchos estudios de fracaso virológico con InIn de inicio ya que hasta hace pocos años no estaban recomendadas como pautas preferentes de inicio en las guías internacionales. El DTG es el fármaco más estudiado, teniendo elevada barrera genética y escasa aparición de mutaciones de resistencia. Se conoce la resistencia cruzada completa entre RAL y EVG. Un reciente estudio comparativo en vida real de primer fracaso en pacientes tratados con uno de los tres fármacos no muestra diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fracasos. La adherencia y un recuento de CD4 menor de 200 células/ $\mu$ L fueron los factores que mostraron una asociación con la aparición de mutaciones en el fracaso, independientemente del fármaco empleado (Lepik et al., 2017).

#### ***2.2.3.2 Fracaso Virológico Multi-Resistente***

El fracaso virológico mantenido en el tiempo se ha asociado a un incremento de la mortalidad y un aumento de la aparición de resistencias (Cozzi-Lepri et al., 2008; Lohse et al., 2006; Zaccarelli et al., 2005). Dentro de los diferentes tipos de fracaso virológico destaca el fracaso avanzado y el del paciente sin opciones terapéuticas. Ambos casos pueden encuadrarse en lo que se denomina como multifracaso.

El fracaso avanzado incluye pacientes que han fracasado a al menos dos líneas de tratamiento. La mayoría de los pacientes de este grupo han fracasado a varias líneas de TAR, presentan mutaciones de resistencia a dos o más familias y entrarían dentro del concepto de “multifracaso” que se desarrolla a continuación. Este término, aunque no

está descrito en las guías, se define como aquel paciente que ha fracasado con las tres principales familias de antirretrovirales (ITIAN, ITINN, IP), y cuyo virus albergue varias mutaciones asociadas a timidínicos, mutaciones a los ITINN de primera generación y probablemente también mutaciones a la proteasa. La prevalencia de pacientes con mult fracasado se estima inferior al 10%. En los últimos años la proporción de estos pacientes ha disminuido, en parte debido a la mejora en la potencia y farmacocinética de los fármacos actuales, las mejores estrategias terapéuticas globales y a un mejor seguimiento y control de los pacientes VIH+.

La aparición de nuevas familias de fármacos ha permitido que el objetivo en el paciente mult fracasado sea la supresión completa de la CVP como el resto de los pacientes (GESIDA/PNS, 2020). Para ello, debe instaurarse un TAR con tres, o al menos dos, fármacos activos incluyendo preferentemente al menos un fármaco de una nueva familia. Las estrategias actuales de tratamiento en estos pacientes pasan por los siguientes aspectos claves:

- Facilitar la adherencia y tolerabilidad al TAR. Pautar un TAR cómodo y sencillo, bien tolerado, de escasa toxicidad, teniendo en cuenta las posibles comorbilidades del paciente. Si es posible, elegir siempre una nueva diana.
- Pruebas de resistencia. Mejoran la eficacia del TAR de rescate, siempre que se realicen mientras el paciente recibe el TAR al que ha fracasado o en las 4 semanas posteriores tras el fin del tratamiento.
- Tropismo viral. Siempre que se plantea el uso de MVC o se espera resistencia múltiple.
- Monitorización de la concentración plasmática de fármacos. Se reserva para situaciones especiales, como en pacientes con sospecha de mala adherencia, malabsorción, peso extremo o con insuficiencia hepática o renal.

Las pautas de alta eficacia suelen incluir un IP potenciado con actividad contra cepas resistentes, en general con DRV/r. Pueden combinarse con ETV en función de las mutaciones de ITINN existentes. El tratamiento con InIn puede aportar una alta eficacia en pacientes VIH multirresistentes, especialmente desde la comercialización de DTG y

BIC con una mayor barrera genética que RAL y EVG, aunque es cierto que presenta menos datos dada su reciente aparición en el mercado.

En pautas de rescate puede emplearse Enfuvirtida, pero la presencia de reacciones en la zona de inyección y su forma de administración subcutánea lo relega a casos en los que no exista otra opción. Otro fármaco de rescate es el MVC, siempre en pacientes con tropismo CCR5, combinado con otros fármacos activos o parcialmente activos puede ser una opción útil en el paciente multifracaso.

En el caso de pacientes sin opción de tratamiento con pautas de tres fármacos activos puede administrarse un régimen con dos fármacos activos junto con 3TC o FTC ya que, aunque el virus sea resistente, estos fármacos han demostrado que presentan actividad residual.

#### ***2.2.3.3 Cambio para mejorar tolerancia o adherencia***

La pauta establecida se puede modificar para disminuir la toxicidad, mejorar la adherencia y la tolerabilidad y para evitar posibles interacciones farmacológicas.

Los cambios realizados en previsión de aparición de efectos adversos a medio y largo plazo, como las alteraciones metabólicas, el aumento del riesgo cardiovascular o de alteraciones renales, siempre deben mantener la supresión virológica.

Para mejorar la adherencia se puede optar por regímenes coformulados de administración única diaria, aunque en pacientes multifracaso puede resultar complicado.

Finalmente, en el caso de las interacciones, cada vez es más frecuente que los pacientes tengan gran cantidad de medicación concomitante, especialmente con fármacos complejos como agentes quimioterápicos, fármacos tuberculostáticos o para el tratamiento de patología psiquiátrica.

#### ***2.2.3.4 Simplificación***

Se han investigado diversas estrategias para simplificar los tratamientos en pacientes controlados virológicamente. Lo más usado son las combinación de dosis fijas (CDF) o

la reducción del número de administraciones diarias que han mejorado los datos de adherencia, especialmente el cambio de la administración BID a QD.

En el caso de las biterapias, hasta hace poco solo se empleaban en casos de intolerancias o resistencias a fármacos y los mejores resultados hasta este momento se habían publicado con la combinación ATV/r + 3TC, frente a ATV/r + 2 ITIAN (Pérez-Valero et al., 2018), DRV/r + 3TC frente a DRV/r + 2 ITIAN (Perez-Molina et al., 2018) y DTG+RPV (Aboud et al., 2019; Llibre et al., 2018) frente a triple terapia, que han demostrado la no inferioridad independientemente de la CVP, por lo que podrían considerarse una alternativa a la triple terapia convencional.

Recientemente, se han comercializado dos combos basados en biterapia. El primero de ellos, con DTG/3TC que se ha postulado como preferente en las guías de ámbito nacional en pacientes naive. La eficacia de dolutegravir/lamivudina en pacientes adultos suprimidos virológicamente está respaldada por datos del estudio TANGO (Van Wyk et al., 2020). Un total de 741 adultos infectados con VIH-1, sin ninguna evidencia de resistencia a ITIAN o InIn y que estaban suprimidos con un régimen estable basado en TAF recibieron tratamiento durante el estudio. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con ARN VIH-1 plasmático  $\geq 50$  copias/mL (sin respuesta virológica), según la categoría de Snapshot de la FDA en la semana 48. Los resultados muestran la no inferioridad frente al tratamiento basado en TAF, experimentando  $<1\%$  de los pacientes fracaso virológico en ambos brazos en la semana 48.

La segunda combinación se trata de DTG/RPV en un solo comprimido, y se ha aprobado para la indicación en pacientes previamente tratados. En dos ensayos clínicos, SWORD-1 y SWORD-2, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, abiertos, multicéntricos, paralelos, de no inferioridad, se evaluó la eficacia y seguridad de cambiar de una pauta antirretroviral basada en triple terapia convencional a una pauta de 2 fármacos (DTG 50 mg y RPV 25 mg) (Llibre et al., 2018). Se reclutaron sujetos en su primera o segunda pauta antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, no tenían resistencia sospechada o conocida a ningún antirretroviral y con supresión virológica estable durante al menos 6 meses antes del cribado. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para continuar su tratamiento habitual o cambiar a la pauta de biterapia

una vez al día. La variable principal de eficacia para los estudios SWORD fue la proporción de sujetos con niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 inferiores a 50 copias/mL en la semana 48. El análisis primario agrupado demostró que DTG/RPV era no inferior al TAR actual, y un 95% de sujetos en ambos grupos alcanzaron el objetivo primario.

La evidencia disponible de fármacos en monoterapia como LPV/r, DRV/r o DRV/COBI ha demostrado un mayor riesgo de rebrote virológico (Arribas et al., 2012; Paton et al., 2015). En el caso de DTG en monoterapia se ha asociado a mayores tasas de fracaso virológico y a la selección de mutaciones de resistencia de la integrasa (Blanco et al., 2018; Wijting et al., 2017), por lo que no se recomienda su uso salvo casos excepcionales.

## **2.2.4 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES**

### **2.2.4.1 Enfermedades Oportunistas Definitivas de SIDA**

Las infecciones oportunistas han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH desde el inicio de la epidemia. A pesar del gran avance que ha supuesto el TAR para el pronóstico de la infección por el VIH, las infecciones oportunistas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Ello ocurre en muchos casos debido a la inmunodepresión grave, bien ante la falta de adherencia al TAR, el fracaso de este o el desconocimiento de la existencia de la infección por el VIH en pacientes que debutan con una infección oportunista (GESIDA, Panel enfermedades oportunistas, 2015). Muchos son los microorganismos que pueden estar implicados en una infección oportunista. En general, las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el TAR lo antes posible, coincidiendo con el tratamiento para la patología oportunista. En el caso de la meningitis criptocócica se aconseja esperar, preferentemente hasta que no se aísle el hongo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o haya disminuido considerable la carga fúngica. Con ello se intenta disminuir la aparición del síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica (SIRI) (CDC, *Panel on Opportunistic Infections U.S. Department of Health & Human Services*, 2021; GESIDA Panel enfermedades oportunistas, 2015). Por otro lado, en el caso de los pacientes con tuberculosis, el tratamiento en adultos infectados

por VIH es similar al de los adultos sin infección por VIH, aunque hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas y el momento óptimo para iniciar el TAR en pacientes sin TAR activo. Según las guías más recientes (GESIDA/SEIMC grupo de expertos tuberculosis, 2018), iniciar el TAR durante el tratamiento de la tuberculosis (TB) reduce el riesgo de muerte, siendo el beneficio mayor en aquellos con recuentos de CD4 más bajos. Se recomienda:

- En pacientes con recuentos de CD4+ < 50 cel./ $\mu$ L iniciar el TAR en las cuatro primeras semanas del tratamiento de la TB, ya que reduce el riesgo de muerte.
- En pacientes con cifras de linfocitos CD4+  $\geq$  50 cel./ $\mu$ L iniciar el TAR una vez finalizada la fase de inducción del tratamiento de la TB reduce el riesgo de efectos adversos y SIRS sin comprometer la supervivencia.

En pacientes en tratamiento con Rifampicina, se recomienda como pauta preferente un régimen basado en EFV/FTC/TDF o EFV+ABC/3TC. Como pautas alternativas se puede emplear como tercer fármaco RAL (800 mg cada 12 horas) o DTG (50 mg/12 horas). En situaciones especiales en las que no sea posible utilizar ninguno de los regímenes anteriores, se puede valorar el uso de MVC, NVP o LPV/r.

En pacientes con neoplasias defensoras de SIDA, el tratamiento debe iniciarse cuanto antes, evitando las interacciones e intentando disminuir la toxicidad global del tratamiento. Las combinaciones de TAR basadas en RAL son las más recomendadas debido a su bajo potencial de interacción, su buen perfil de toxicidad y su mayor experiencia en la práctica real. DTG también puede ser una alternativa. Si es necesario emplear otras combinaciones se debe evitar en lo posible el uso de IPs y de COBI por la alta frecuencia de interacciones farmacológicas. También se debe evitar el uso de TDF en pacientes con circunstancias que aumenten el riesgo de toxicidad renal (GESIDA/PETHEMA, 2018).

#### **2.2.4.2 Coinfección VIH/VHC**

Las infecciones crónicas por el virus de la Hepatitis B (VHB) y, sobre todo, por el virus de la Hepatitis C (VHC) son frecuentes en los pacientes VIH+ ya que comparten vía de transmisión (Backus et al., 2005; Konopnicki et al., 2005). En los pacientes coinfectados con supresión virológica del VIH, la principal causa de muerte ha sido la enfermedad hepática (Pineda et al., 2007). Se espera que, en los próximos años, la mortalidad descienda en este subgrupo de pacientes gracias al desarrollo de fármacos frente al VHC que permiten erradicar el virus en casi el 100% de los pacientes. A la hora de abordar el tratamiento conjunto de ambas patologías es necesario puntualizar una serie de peculiaridades que presenta el manejo clínico de este tipo de pacientes, como son las alteración del metabolismo hepático que pueden ocasionar los fármacos del TAR, el posible aumento de la hepatotoxicidad del TAR y la aparición de interacciones farmacológicas con el tratamiento frente al VHC.

En cuanto a las cuestiones básicas del TAR las recomendaciones indican que es aconsejable un inicio precoz debido, en primer lugar, a que el estado de inmunosupresión es un factor de progresión de fibrosis y de muerte por fallo hepático (Benhamou et al., 1999; Graham et al., 2001; Pineda et al., 2005). En segundo lugar, el fenómeno de reconstitución inmune puede provocar aumentos en las lesiones hepáticas (Braitstein et al., 2004). Esto puede minimizarse si los pacientes inician el TAR con niveles de CD4 más elevados. Finalmente, varios estudios han demostrado que los pacientes coinfectados VIH-VHC presentan una recuperación de CD4 menor que un paciente sin infección por el virus C (Miller et al., 2005; Weis et al., 2006).

En cuanto a la elección del TAR en un paciente coinfectado por VIH y VHC, deben considerarse los siguientes aspectos: la hepatotoxicidad potencial de los fármacos antirretrovirales, la existencia de cirrosis hepática, la coinfección por VHB y la necesidad de tratar simultáneamente frente al VHC. Algunos estudios apoyan que el uso de TAR basados en IP se ha asociado con una progresión de la fibrosis menor en los pacientes coinfectados por VIH/VHC (Macías et al., 2006; Mariné-Barjoan et al., 2004). En las guías de TAR actuales, en general se recomienda evitar aquellos fármacos con mayor potencial hepatotóxico como son los dideoxínucleósidos y la NVP. En pacientes con

insuficiencia hepatocelular leve/moderada se priorizaran regímenes que no necesiten ajuste y en aquellos con insuficiencia hepática grave se consideran pautas preferentes las basadas en los ININ RAL, DTG o BIC (GESIDA/PNS, 2020; EACS, 2021; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2021).

Un problema importante en el manejo de estos pacientes son las interacciones con el tratamiento frente al VHC. La guías más actuales de tratamiento de la infección por VHC incluyen entre sus recomendaciones la de revisar las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y los antivirales de acción directa (AAD) antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos (EASL, 2021). Los regímenes de sofosbuvir/simeprevir y paritaprevir/ombitasvir ± dasabuvir/r presentan las interacciones más frecuentes con el TAR (Macías et al., 2017), pero en la actualidad no se emplean en nuestro entorno. La toma conjunta de glecaprevir/pibrentasvir y elbasvir/grazoprevir con IP y con los ITINN está contraindicada. En la tabla 17 se detallan las interacciones más relevantes.

Tabla 17. Interacciones entre el TAR y los fármacos para el tratamiento de la Hepatitis C (Adaptado de EASL, 2021)

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR	GLE/PIB
ITIAN	ABACAVIR					
	EMTRICITABINA					
	LAMIVUDINA					
	TENOFOVIR DISOPROXILO					
	TENOFOVIR ALAFENAMIDA					
ITINN	DORAVIRINA					
	EFAVIRENZ					
	ETRAVIRINA					
	NEVIRAPINA					
	RILPIVIRINA					
IP	ATAZANAVIR/ RITONAVIR					
	ATAZANAVIR/COBICISTAT					
	DARUNAVIR/RITONAVIR					
	DARUNAVIR/COBICISTAT					
	LOPINAVIR/RITONAVIR					
ININ	BICTEGRAVIR					
	DOLUTEGRAVIR					
	FTC/TDF/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT					
	FTC/TAF/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT					
	RALTEGRAVIR					
Otros	MARAVIROC					

Verde: No interacciones relevantes; Naranja: Interacción potencial; Rojo: Fármacos contraindicados; EBR, elbasvir; FTC: emtricitabina; GLE: glecaprevir; GZR: grazoprevir; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo; IP: Inhibidor de la proteasa; ININ: Inhibidor de la integrasa; PIB: pibrentasvir; SOF: sofosbuvir; TDF: tenofovir disoproxilol; TAF: tenofovir alafenamida; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

### 2.2.4.3 Embarazo

El embarazo es una indicación de inicio de TAR independientemente de los niveles de CD4, ya que previene la transmisión de la madre al feto o al recién nacido y mejora la salud de la madre.

Se pueden dar dos circunstancias. La primera es que la madre no esté con TAR activo. En ese caso se recomienda comenzar el TAR de manera precoz, aunque puede ser retrasado al segundo trimestre si la CVP no es muy elevada y la tolerancia a los fármacos es problemática. Por otro lado, si la mujer previamente al embarazo tenía prescrito TAR debe mantenerlo y, si es necesario, adecuarlo para evitar la toxicidad fetal.

Al valorar el TAR en pacientes embarazadas es necesario tener en cuenta una serie de factores como son el estado inmunológico materno, el riesgo de transmisión vertical, el posible riesgo de desarrollo de resistencias y la seguridad de la gestante y el feto. En este último punto es muy importante recordar la clasificación de toxicidad de los fármacos antirretrovirales de la FDA. A pesar de que ningún fármaco del TAR está exento de riesgo de producir teratogenicidad y/o carcinogénesis, la FDA clasifica los fármacos en cinco grupos basándose en la experiencia clínica en gestantes y en investigación en animales. Desde el año 2015 esta clasificación se ha cambiado para hacerla más práctica y comprensible, pero el periodo de adaptación de los fármacos aún está en marcha. Por tanto, en la Tabla 18 se muestra la clasificación tradicional de los fármacos del TAR ya que su amplia mayoría se ha comercializado antes de 2015.

Los criterios para el uso de fármacos del TAR en la mujer embarazada difieren de los del adulto ya que deben asegurar la seguridad de la madre y del feto. A pesar de la evidencia generada en los últimos años, los datos son limitados. El TAR de elección es (TDF o ABC) + (3TC o FTC) + RAL; o ATV/r o DRV/r BID. Se desaconseja actualmente el uso de fármacos tradicionalmente asociados al embarazo como ZDV o LPV/r.

Si por problemas de tolerancia o resistencias no se puede elegir una pauta preferente se utilizará una pauta con fármacos alternativos tras una valoración individualizada. En caso de existir mutaciones de resistencia se debe construir un TAR que tenga como objetivo prioritario conseguir el control del VIH (GESIDA, SEGO y SEIP, 2018)

Tabla 18. Categoría FDA en el embarazo de los fármacos antirretrovirales.

Grupo	Nombre Fármaco	Categoría FDA	Efecto
<b>ITIAN</b>	ABACAVIR	C	Reacciones de hipersensibilidad en pacientes con mutación HLA B5701
	DIDANOSINA	B	En combinación con D4T incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático
	EMTRICITABINA	B	
	LAMIVUDINA	C	
	ESTAVUDINA	C	En combinación con DDI incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático.
	TENOFOVIR	B	Desaconsejado por el riesgo de nefrotoxicidad y alteraciones óseas en el feto
	ZIDOVUDINA	C	Amplio uso en el embarazo. Uso seguro
<b>ITINN</b>	EFAVIRENZ	D	Riesgo de anencefalia y defectos del tubo neural
	ETRAVIRINA	B	Poca experiencia
	NEVIRAPINA	B	Amplia experiencia. Aumento del riesgo de hepatotoxicidad especialmente en mujeres con >250 cel./uL de CD4
	RILPIVIRINA	B	Poca experiencia
<b>IP</b>	ATAZANAVIR	B	Aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal
	DARUNAVIR	C	Poca experiencia
	FOSAMPRENAVIR	C	
	INDINAVIR	C	
	LOPINAVER/R	C	Buena tolerancia
	NELFINAVIR	B	Amplia experiencia en el embarazo
	RITONAVIR	B	
	SAQUINAVIR	B	Buena tolerancia
	TIPRANAVIR	B	
<b>Inh E</b>	ENFUVRTIDA	B	Poca Experiencia
	MARAVIROC	B	Poca Experiencia
<b>InIn</b>	RALTEGRAVIR	C	Poca experiencia, aunque atraviesa adecuadamente la barrera transplacentaria
	ELVITEGRAVIR/COBI	B	No datos
	DOLUTEGRAVIR	B	No datos
	BICTEGRAVIR	B	No datos

D4T: Estavudina; DDI: Didanosina; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo; IP: Inhibidor de la proteasa; ININ: Inhibidor de la integrasa.

## 2.3 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

### 2.3.1 ESTUDIOS PREVIOS AL INICIO DEL TAR

Antes de iniciar TAR es necesario conocer la disposición del paciente frente a su enfermedad y al inicio del tratamiento para poder actuar en consecuencia, apoyándole y ayudándole a superar sus temores y ofertando los diferentes regímenes con sus aspectos positivos y negativos.

Aparte de este aspecto fundamental, es imprescindible conocer una serie de características relacionadas con el paciente como son aspectos genéticos, presencia de comorbilidades y circunstancias que puedan influir en la composición del TAR (Aberg et al., 2014). Las pruebas analíticas recomendadas en el momento del inicio del TAR se recogen en la tabla 19.

Tabla 19. Pruebas analíticas al inicio del TAR.

<b>Relacionadas control VIH</b>	Cifra y porcentaje de linfocitos CD4+.
	Carga viral plasmática
<b>Parámetros bioquímicos plasmáticos</b>	Creatinina, sodio, potasio, calcio y fosfato
	ALT, AST, GGT, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH
	Glucemia basal, colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas
<b>Hemograma</b>	Hemoglobina/hematocrito, fórmula y recuento de leucocitos y plaquetas
<b>Orina</b>	Proteinuria y sedimento
<b>Resistencias y tropismos</b>	Prueba genotípica de resistencia
	HLA-B*5701
	Tropismo del VIH

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil traspeptidasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad LDH: lactaco deshidrogenasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

#### Estimaciones indirectas:

- Filtrado glomerular preferentemente por la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) o MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).
- Riesgo cardiovascular (mediante la ecuación de Framingham, SCORE o D:A:D).

#### Otras pruebas:

- Densitometría ósea en pacientes con factores de riesgo para desarrollar osteoporosis (opcional)

### **2.3.2 ASPECTOS RELEVANTES DURANTE EL TAR**

Una vez instaurado el TAR, es necesario establecer revisiones periódicas para constatar la eficacia del régimen, la aparición de efectos adversos y la adherencia. Para valorar todos estos aspectos se recomienda la medida de la CVP el recuento de CD4 y el perfil de resistencias.

### **2.3.2.1 Carga Viral**

La CVP se debe determinar antes de iniciar el TAR ya que desciende rápidamente tras su inicio (Asboe et al., 2012). El objetivo de supresión de la CVP es conseguir unas cifras inferiores a 20-50 copias/mL. Los pacientes con CVP muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles indetectables.

Es adecuado medir la CVP a las cuatro semanas del inicio del TAR y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TAR y refuerzo de la misma (Bonner et al., 2013). En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras elevadas de linfocitos CD4+ este intervalo de tiempo puede espaciarse hasta 12 meses. Si la medida de la CVP se efectúa tras un proceso infeccioso intercurrente o vacunación puede haber elevaciones transitorias.

### **2.3.2.2 Recuento de Linfocitos CD4**

La cifra de linfocitos CD4 es el principal indicador del estado inmunológico. Se emplea para estadificar la infección por VIH y evaluar la exposición a determinadas infecciones oportunistas y el manejo de su profilaxis (Asboe et al., 2012).

Una vez iniciado el TAR, se determinarán a las cuatro semanas y posteriormente cada 3-6 meses o siempre que cambios en la situación clínica lo hagan aconsejable. Los controles pueden ser más espaciados (hasta 1 año) en los pacientes clínicamente estables, con CVP indetectable y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente mayores de 300-500 células/ $\mu$ L (Gale et al., 2013; Sayana et al., 2011).

La monitorización debe ser más frecuente en las situaciones clínicas que pueden disminuirlos (tratamiento con interferón, fármacos antineoplásicos, uso de corticoides, inmunosupresores, etc.) por riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas.

### **2.3.2.3 Perfil de resistencias**

El conocimiento generado en las resistencias del VIH a los antirretrovirales es un campo complejo en continua evolución. En ocasiones la interpretación de las pruebas de

resistencias es un proceso arduo, por lo que herramientas software, algoritmos o redes neuronales facilitan al clínico su comprensión y fácil interpretación.

La técnica empleada en España se basa en el genotipado, que se obtiene con mayor rapidez y un menor coste y, además permite la detección de mutaciones emergentes previo al desarrollo de resistencia fenotípica.

En los pacientes con fracaso virológico es imprescindible efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo TAR al perfil de mutaciones del VIH (Tang y Shafer, 2012; Wensing et al., 2016) incluyendo resistencias en la integrasa viral si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia. Debido a la capacidad de reversión de las mutaciones a las cepas sensibles, es necesario efectuar el estudio manteniendo el TAR activo.

## 3.- ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE EXTERNO

### 3.1 CONCEPTOS CLAVES

El concepto de paciente externo se define como aquellos pacientes pertenecientes al ámbito poblacional de las zonas básicas de salud asignadas que no estando hospitalizados reciben medicación directamente en el Servicio de Farmacia de Hospital por requerir una especial vigilancia, supervisión y control en el campo de la Atención Sanitaria especializada (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1991a).

De una manera teórica en su definición original, la unidad de dispensación a pacientes externos tiene como objetivo general la dispensación de medicamentos y material sanitario, estableciendo un adecuado seguimiento en cada caso y desarrollando técnicas de educación sanitaria e información sobre los tratamientos y productos dispensados. Asimismo, promoverá la utilización racional de los medicamentos y/o productos sanitarios que deban ser dispensados, siempre de acuerdo a la legislación vigente, de ámbito estatal o autonómico, que le sea de aplicación con el fin de:

- Conseguir la adherencia al mismo.
- Garantizar la correcta conservación de los medicamentos.
- Informar sobre el tratamiento farmacológico al paciente.
- Detectar posibles incidencias o problemas relacionados con el medicamento.
- Evitar los errores asociados al uso de los medicamentos.
- Establecer el seguimiento farmacoterapéutico al paciente.
- Articular la comunicación e intercambio de información entre el farmacéutico y el resto del equipo asistencial.
- Optimizar los recursos sanitarios disponibles.

El farmacéutico tendrá como función prioritaria el establecimiento de una comunicación con el paciente y con el clínico, a través de la prescripción y de la información clínica existente, para mejorar de forma integral la utilización de los medicamentos (indicación, dosis, vía de administración), aumentando la adherencia, evitando reacciones adversas y/o errores de medicación (Boronat, 2002).

## **3.2 EVOLUCIÓN DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE EXTERNO**

### ***3.2.1 LEGISLACIÓN Y ORGANIZACIÓN***

La atención farmacéutica (AF) a los pacientes no hospitalizados ha sufrido un cambio radical en los últimos años. El comienzo de la dispensación de medicamentos en el ámbito hospitalario para pacientes no ingresados se remonta a la Ley General de Sanidad de 1986, la Circular 8/91 del Insalud de 23 de abril de 1991 (donde adjudicaba a los Servicios de Farmacia Hospitalaria la dispensación de medicamentos a los pacientes hemofílicos con marcadores del VIH positivos y a los pacientes aquejados de fibrosis quística) y la Circular 12/91 de 17 de abril de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (en la que se recogía la aplicación práctica del PROSEREME V [fase V del Programa Selectivo de Seguimiento de Medicamentos])(Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1991b). En ese momento se comenzó a emplear los términos “Fármacos de Uso Hospitalario” o “Diagnóstico Hospitalario” y se legisló su dispensación.

La primera legislación acerca de las actividades relacionadas con la dispensación de pacientes externos no se elaboró hasta 2001, en el ámbito de la Comunidad Valenciana (Baldominos y Castillo, 2002), donde se crea el concepto de unidad de atención de pacientes externos y se describen los conceptos básicos tanto logísticos como de funcionamiento, así como se establecen unas funciones claramente definidas.

### ***3.2.2 FÁRMACOS SUJETOS A DISPENSACIÓN HOSPITALARIA***

La actividad asistencial de los farmacéuticos con pacientes externos ha experimentado un crecimiento exponencial, impulsada por la capacidad de la FH de asumir nuevos retos y por el aumento en el número de medicamentos de dispensación hospitalaria.

Existe una gran variabilidad de medicamentos dispensados, dependiendo de la comunidad autónoma. Basándose fundamentalmente en criterios de seguridad y eficiencia, cada comunidad ha determinado qué medicamentos son de dispensación hospitalaria; como ejemplo, la resolución SC/0403 del Servicio Andaluz de Salud de 22

de diciembre de 2010 (“Resolución por la que se incluyen determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios en la dispensación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria por requerir una particular vigilancia, supervisión y control”), con la que se regula la dispensación hospitalaria de citostáticos orales y tratamientos hormonales de la infertilidad. La lista completa de fármacos se recoge en la Tabla 20. En esta resolución se argumenta que estas medidas de dispensación son necesarias para optimizar la efectividad, la seguridad y la adecuación de los medicamentos a las necesidades individuales de los pacientes, y para mejorar la calidad de su prescripción.

Tabla 20. Principios activos incluidos en la resolución SC 0403/10 de 22 de diciembre 2010.

PRINCIPIOS ACTIVOS INCLUIDOS EN LA RESOLUCIÓN SC 0403/10 de 22 de diciembre 2010	
<b>GONADOTROFINAS</b>	GONADOTROFINA CORIONICA
	GONADOTROFINA HUMANA DE MENOPAÚSICAS
	UROFOLITROPINA
	FOLITROPINA ALFA/BETA
	LUTROPINA ALFA
<b>ESTIMULANTES SINTÉTICOS DE LA OVULACIÓN</b>	CLOMIFENO
<b>HORMONAS LIBERADORAS DE ANTIGONADOTROFINAS</b>	GANIRELIX
	CETRORELIX
<b>ANÁLOGOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA</b>	CICLOFOSFAMIDA
	CLORAMBUCILO
	MELFALAN
<b>OTROS AGENTES ALQUILANTES</b>	DACARBAZINA
	TEMOZOLAMIDA
<b>ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS</b>	CITARABINA
	FLUORURACILO
	TEGAFUR
	CAPECITABINA
<b>DERIVADOS DE LA PODOFILOTOXINA</b>	ETOPÓSIDO
<b>ANTRACICLINAS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	DOXORUBICINA
	DAUNORUBICINA
	EPIRUBICINA
	IDARUBICINA
	MITOXANTRONA
<b>OTROS ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS</b>	BLEOMICINA
	MITOMICINA
<b>COMPUESTOS DEL PLATINO</b>	CARBOPLATINO
<b>INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA</b>	IMATINIB
	GEFITINIB
	ERLOTINIB
	SUNITINIB
	SORAFENIB

A partir de ese momento la incorporación de citostáticos orales y fármacos inmunoterápicos a las consultas externas no ha cesado. La llegada de los nuevos fármacos antivirales directos frente al VHC supuso un gran aumento tanto de fármacos como de pacientes. Más recientemente la incorporación de fármacos biológicos para patologías digestivas, reumatológicas, neurológicas y dermatológicas y el avance de la oncología suponen un incremento tanto en número como en la complejidad de los pacientes.

### 3.2.3 PERFIL DE LOS PACIENTES ATENDIDOS

El número de pacientes externos atendidos en las unidades de pacientes externos ha experimentado un incremento espectacular durante los últimos años y previsiblemente esta progresión se mantenga. Esto se debe tanto al incremento del número de pacientes como a la catalogación de medicamentos de uso hospitalario a fármacos de alto coste que se van incorporando a la terapéutica, o que requieren un estricto control hospitalario en su uso. Como se observa en la Figura 21, en el Hospital de Valme, en tan sólo 10 años se ha producido un incremento de aproximadamente 1500 pacientes externos, debido principalmente a la irrupción de los nuevos tratamientos onco-hematológicos orales y a la terapia biológica para enfermedades reumatológicas, digestivas, neurológicas y dermatológicas. Sin embargo, la población VIH atendida se mantiene constante en el periodo estudiado.

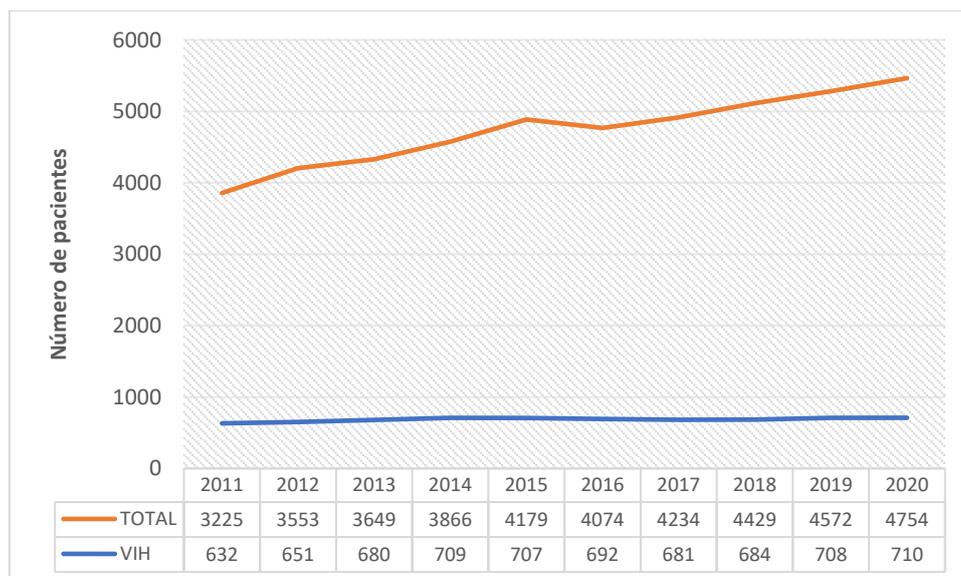


Figura 21. Evolución del número de pacientes externos en el Hospital de Valme (Sevilla) (2011-2020). Elaboración propia.

### 3.2.4 COSTES

Inevitablemente el incremento del número de pacientes ha conllevado un incremento en el gasto destinado al ámbito de pacientes externos, así como el porcentaje respecto al total del gasto de farmacia. Los costes asociados al año 2014 en el Hospital de Valme (Hospital de Especialidades) superan los 14 millones de euros suponiendo un 61% del gasto total de farmacia como se muestra en la Figura 22.



Figura 22. Evolución del consumo destinado a pacientes externos y del porcentaje respecto al consumo total destinado a Farmacia en el Hospital de Valme (Sevilla) (2005-2015). Elaboración propia.

Estos datos concuerdan con la información del Servicio Madrileño de Salud en cuya memoria del año 2016 atribuía un gasto en farmacia del 80.88% del total a pacientes no ingresados (Unidad de día y Externos), destacando que un 64% de este gasto se agrupaba en tres grandes grupos de fármacos: fármacos oncológicos, inmunosupresores y antivirales (SERMAS, 2016).

El impacto de este incremento en el volumen de pacientes externos atendidos en los servicios de farmacia se traduce a su vez en un incremento en los recursos económicos destinados a este grupo, que ya suponen más de un 80% del presupuesto de farmacia frente a menos del 20% del gasto generado en el paciente hospitalizado. Sin embargo, la inversión realizada en recursos humanos y materiales para la dotación de consultas de AF a pacientes externos y en hospital de día no ha sido proporcional a este gran incremento en el coste y en el número de pacientes.

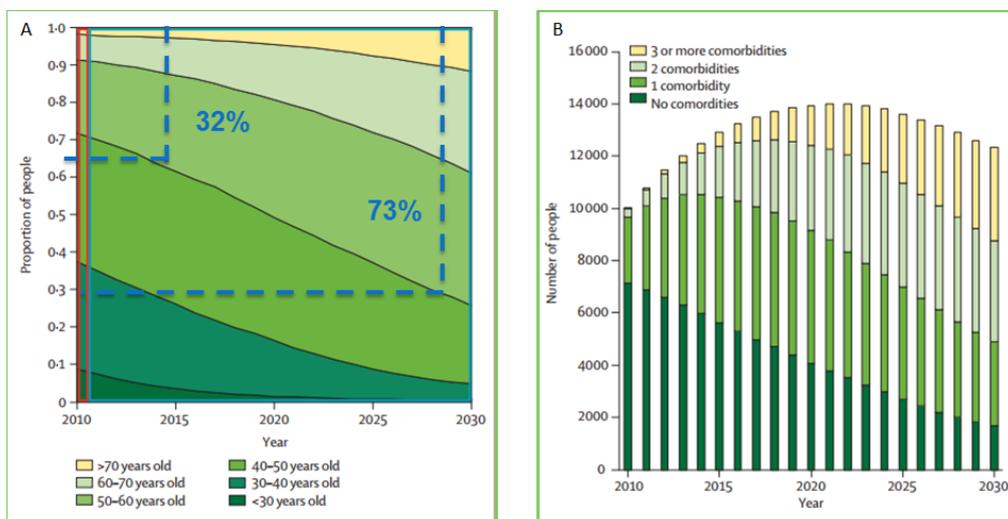
## 4.- ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH

### 4.1 EVOLUCIÓN DEL PACIENTE VIH

El TARGA ha cambiado radicalmente la infección por VIH convirtiéndose en una patología crónica (Palella et al., 1998). En las consultas de AF nos encontramos dos perfiles bien diferenciados de pacientes. El número más importante de pacientes está compuesto por pacientes mayores que han asemejado su esperanza de vida a la población general (Lohse et al., 2007) con la infección controlada, pero con un aumento de las comorbilidades asociadas al envejecimiento (Schouten et al., 2014). Por otro, pacientes naive jóvenes sin comorbilidades ni problemas de salud importantes, con contagio a través de la vía sexual y otra problemática asociada al estigma, la sexualidad y la aceptación de la enfermedad (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

#### 4.1.1 VIH Y ENVEJECIMIENTO

El TAR ha disminuido la morbi-mortalidad de los pacientes con infección por VIH. Los pacientes VIH envejecen de manera similar a la población general presentando, cada vez más frecuentemente, comorbilidades asociadas a la edad. En el modelo estadístico desarrollado en la cohorte athena, se ha estimado que el porcentaje de pacientes VIH+ mayores de 50 años pasará de un 30% actual hasta alcanzar valores cercanos al 75% de los pacientes que acudan a nuestras consultas (Smit et al., 2015) (Figura 23a).



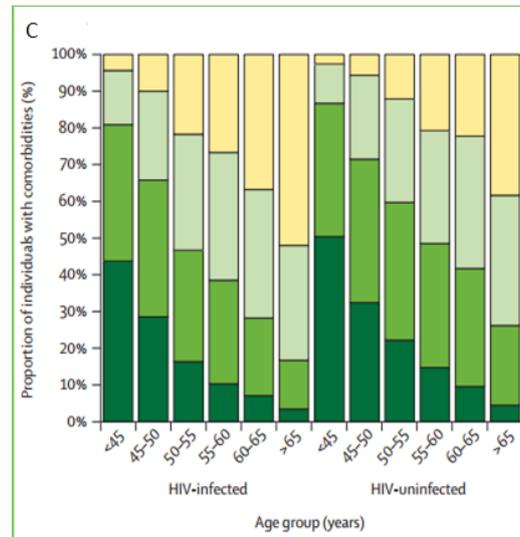


Figura 23. Modelo predictor de la edad (a), y comorbilidades de los pacientes VIH en los próximos años (b) y comparativa de las comorbilidades en pacientes con infección por el VIH y pacientes sin infección (c) (Tomado de Smit et al., 2015).

En la Figura 23b se muestra la estimación del incremento que se producirá en el número de pacientes que presenten dos o más comorbilidades en los próximos años. Comparando los pacientes VIH+ con los pacientes no VIH+, en todos los estratos de edad la probabilidad de que un individuo padezca comorbilidades es mayor en los pacientes portadores del virus (Figura 23c).

Numerosos estudios han abordado el incremento de la edad de los pacientes y del número de comorbilidades, así como su relación con la aparición de interacciones farmacológicas (Holtzman et al., 2013; Marzolini et al., 2011; Tseng et al., 2013). Marzolini et al., (2011), en un estudio donde establecían la prevalencia de comedicación y su influencia en la aparición de interacciones en la cohorte suiza de pacientes VIH, concluyeron que la complejidad del TAR y las comorbilidades son factores a tener en cuenta en la prevención de las interacciones. Por otro lado, en el trabajo de Tseng et al., (2013), donde se analiza la relación de la edad con la polifarmacia y la presencia de interacciones, los hallazgos más destacables demuestran que existen diferencias en el número de fármacos totales, el tratamiento con IP potenciados e InIn y la toma de medicación concomitante en el grupo de edad más avanzada. Además, está relacionado con la presencia de interacciones potenciales moderadas con significación estadística, no siendo así en el caso de las interacciones graves o contraindicadas.

#### 4.1.2 PACIENTES JÓVENES Y VIH

Existe un segundo grupo importante de pacientes que acuden a las consultas de AF de pacientes con infección por VIH: los pacientes jóvenes. En la Figura 24 se muestra la incidencia de VIH por edad en el año 2016 publicado por el Plan Nacional del SIDA y el Instituto de Estadística. Vemos que el 60% de los pacientes con diagnóstico reciente tienen entre 20-40 años y la mayoría presentan como factor de adquisición la transmisión sexual (HSH) aumentando en los últimos años especialmente en la franja de los 25 a los 34 como se muestra en la Figura 25.

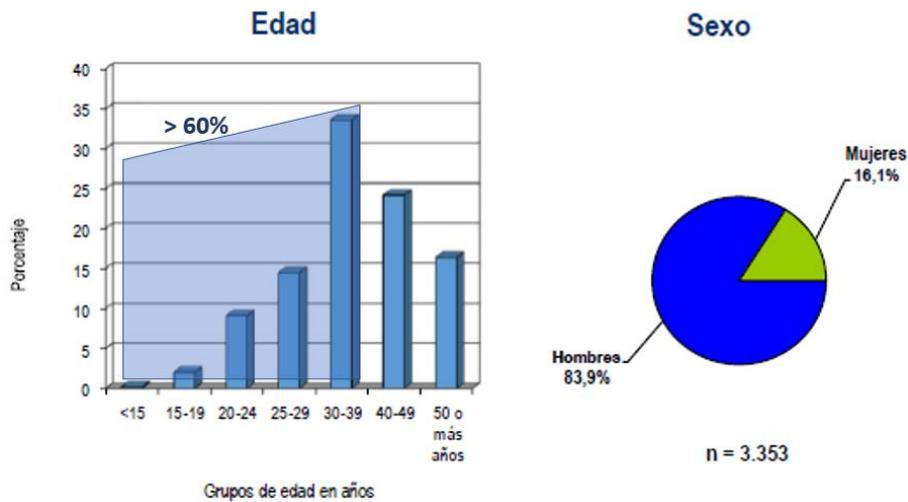
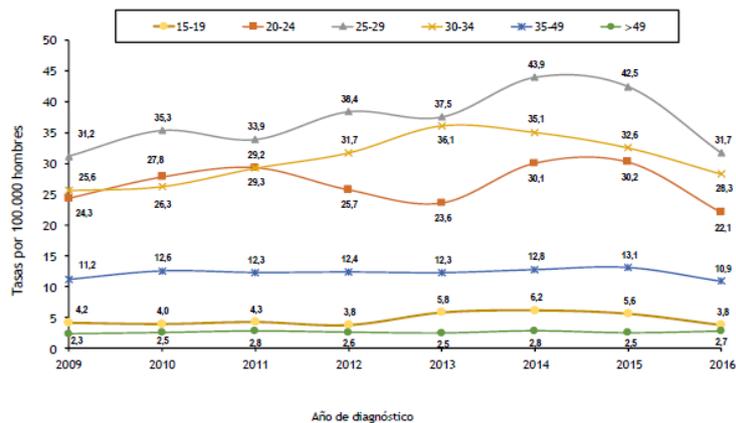


Figura 24. Distribución por edad y sexo de los nuevos diagnósticos de pacientes VIH (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).



\*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

Figura 25. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH en HSH anuales por grupos de edad (2009-2016) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2017a).

Estos pacientes se caracterizan por tener una edad entre 18-35 años, sin comorbilidades asociadas, pero frecuentemente coinfectados con otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) de manera inherente a la vía de contagio, y que han crecido y se han desarrollado de forma paralela a las nuevas tecnologías por los que se pueden considerar “nativos digitales” o pertenecientes a la “generación 2.0”.

Estos pacientes más jóvenes se ven afectados por otra problemática de tipo emocional, relacionada con las inseguridades, el estigma, el uso de drogas recreativas relacionadas con el sexo, el consumo de productos de gimnasio o naturales vendidos por internet, el exceso de información en la red y posibles dudas sobre prevención del VIH y/o ETS y relacionadas con la sexualidad.

El uso de las nuevas tecnologías, aunque puede ser una herramienta clave en la comunicación con el paciente y en el seguimiento farmacoterapéutico, no está exento de riesgos. Los más destacados son la adicción, la infoxicación, problemas con la seguridad/privacidad y falta de calidad de los recursos alojados en las diferentes plataformas:

- **Adicción:** Algunas personas pueden estar obsesionadas con Internet y las redes sociales, se muestran incapaces de controlar su uso y pueden poner en peligro su trabajo y sus relaciones (Echeburua y De Corral, 2010). Puede afectar a cualquier persona incluidos los profesionales de la salud y los pacientes.
- **Infoxicación:** También conocida como sobrecarga informativa que impide seleccionar información de calidad. Es frecuente en los profesionales sanitarios que quieren mantenerse actualizados saturándose de contenido en la red.
- **Seguridad/Privacidad:** Es especialmente sensible en este grupo de pacientes. Se incluyen problemas de confidencialidad, cesión de datos y seguridad, que son aspectos muy importantes y valorados.
- **Falta de calidad:** esto es un problema recurrente que se ha analizado mucho, ya que la información de la red no pasa los habituales filtros de las publicaciones escritas en formato tradicional.

En el estudio de Robustillo y Morillo (2013), la calidad de las páginas web destinadas a pacientes VIH fue muy baja con tan sólo una web con criterios de calidad excelente (Robustillo Cortés y Morillo Verdugo, 2013). Una situación similar ocurre en las aplicaciones móviles destinadas a este colectivo (Robustillo Cortés et al.,2014). Para superar este problema se han desarrollado sistemas de acreditación de web y de aplicaciones que valoran aspectos como el contenido, la autoría, la seguridad y la privacidad. Algunos son HONCODE, Web Médica Acreditada o la acreditación que ofrece la Agencia de Calidad de la Junta de Andalucía (ACSA). En el campo de las aplicaciones móviles encontramos el distintivo *appsaludable* también de la ACSA o el repositorio de la fundación iSys que valora la popularidad, la confianza del usuario y la usabilidad de las aplicaciones.

## 4.2 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Con la aparición del TAR el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, lo que implica la toma del tratamiento de forma indefinida. Existen varios factores que pueden contribuir a una baja adherencia y llegar a repercutir en la obtención de resultados de salud óptimos:

- Complejidad de algunos regímenes
- La aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento., que en ocasiones pueden ser graves.
- Las numerosas interacciones descritas
- El incremento de las comorbilidades

Por todo ello, el seguimiento farmacoterapéutico por parte de los farmacéuticos hospitalarios es esencial para conseguir pacientes adherentes al tratamiento, con un manejo adecuado de la toxicidad y con pautas lo más sencillas posible, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y sus resultados en salud. Los pilares del seguimiento farmacoterapéutico son la adherencia, el manejo de los efectos adversos y las interacciones. Recientemente, se han incorporado conceptos nuevos como la persistencia.

### 4.2.1 ADHERENCIA

La eficacia del TAR está estrechamente relacionada con el grado de adherencia. La falta de adherencia puede acarrear consecuencias muy negativas al paciente VIH. En este sentido, aparte de en el repunte de la CVP (Maggiolo et al., 2005; Martin et al., 2008; Paterson et al., 2000), puede influir en la aparición de resistencias (Bangsberg et al., 2006) y disminuir la eficacia de futuros regímenes terapéuticos, así como aumentar los ingresos hospitalarios (Fielden et al., 2008), la progresión a SIDA (Bangsberg et al., 2001) e incluso la mortalidad (García de Olalla et al., 2002; Lima et al., 2009).

#### 4.2.1.1 Concepto de adherencia.

El concepto de adherencia va más allá del cumplimiento terapéutico. Las recomendaciones GESIDA/PNS/SEFH para mejorar la adherencia al TAR definen la adherencia como “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control de toda la farmacoterapia que tenga prescrita, permitiendo así alcanzar, en la medida de lo posible, los objetivos farmacoterapéuticos planteados en cada momento, acorde a su situación clínica y expectativas de salud” (GESIDA/PNS/SEFH, 2020).

Varios estudios han analizado la cifra de adherencia necesaria para conseguir la supresión virológica eficaz y parece que puede disminuir hasta el 80% aunque depende del tipo de tratamiento y de la situación clínica del paciente (Kobin y Sheth, 2011). Por ello, se sigue recomendando como cifra óptima el 95% de adherencia al TAR, a pesar de que con los nuevos fármacos se podría alcanzar la CVP indetectable con valores inferiores de adherencia (Maggiolo et al., 2005; Martin et al., 2008; Paterson et al., 2000). Además de la percepción tradicional de falta de adherencia, basada en la toma del fármaco y los registros de dispensación, también se considera falta de adherencia la interrupción del tratamiento, la toma incorrecta del mismo, alterar la frecuencia de administración o no seguir las restricciones dietéticas.

#### 4.2.1.2 Medida de la adherencia.

Como se ha comentado en la introducción del apartado 4.2 los pacientes VIH tienen serias dificultades para ser adherentes al TAR, especialmente a largo plazo. Se estima que el cumplimiento medio oscila entre el 50% y el 80% (Gardner et al., 2008; Kleeberger et al., 2004).

Los métodos empleados para el cálculo de la adherencia se han clasificado clásicamente en directos e indirectos. Los primeros no se utilizan prácticamente debido a que la determinación de niveles plasmáticos en sangre es un método complejo, costoso y poco implantado en los hospitales, y la evolución clínica y los datos analíticos no se pueden considerar como un método de medida, sino como información necesaria y complementaria en el seguimiento de los pacientes VIH+.

Entre los métodos indirectos, además de la evaluación subjetiva por parte del clínico, que debe emplearse como último recurso en caso de no existir otros métodos, destacan: los dispositivos electrónicos con sensores *microelectromechanical systems* (MEMS), los registros de dispensación de farmacia, el recuento de medicación sobrante, los cuestionarios y los diarios de los pacientes (Berg y Arnsten, 2006; Hansen et al., 2009). Las características principales de estos métodos se resumen en la Tabla 21.

De forma genérica, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de las farmacias sobreestiman la adherencia, mientras que los sistemas electrónicos proporcionan valores infraestimados. Por todo ello, es necesario combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible (Codina et al., 2002; Llabre et al., 2006). La asociación mínima que se recomienda es la administración de cuestionarios junto con los registros de dispensación con periodicidad trimestral (GESIDA/PNS/SEFH, 2020).

Tabla 21. Características de los métodos de medida de la adherencia

Método de medida	Directo vs Indirecto	Ventajas	Inconvenientes
<b>Determinación plasmática de fármacos</b>	Directo	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Determina directamente la respuesta virológica del fármaco</li> <li>-Permite detectar toxicidades</li> <li>-Es un buen instrumento en pacientes con farmacocinética modificada (IR, IH, embarazo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Costoso</li> <li>-Invasivo</li> <li>-Los niveles de los fármacos pueden modificarse por cuestiones ajenas a la adherencia</li> <li>-No disponible para todos los fármacos</li> <li>-Sólo aporta datos de adherencia reciente</li> <li>-Su uso no está estandarizado</li> </ul>
<b>Evolución clínica y datos analíticos</b>	Directo	Se realiza de manera rutinaria y está muy implantado en la práctica clínica	No se puede considerar como un método de estimación de adherencia sino como información complementaria para el seguimiento clínico
<b>MEMS</b>	Indirecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Objetivo y fiable</li> <li>-Alta correlación con los resultados virológicos</li> <li>-El método que más se acerca al Gold estándar.</li> <li>-Mide adherencia cuali-cuantitativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Especificidad baja</li> <li>-No detecta la causa del incumplimiento</li> <li>-Costoso</li> <li>-Sesgos de información y de interpretación de los datos por mal uso del dispositivo</li> <li>-Vulnerable a fallos técnicos</li> <li>-No disponible en la mayoría de los hospitales</li> </ul>
<b>Registros de dispensación</b>	Indirecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bajo coste</li> <li>-Fácil realización</li> <li>-Correlación moderada con los resultados virológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Especificidad baja</li> <li>-No detecta las causas del incumplimiento</li> <li>-Sesgo de información ( no necesariamente la recogida implica la toma de medicación)</li> <li>-Sobrestima la adherencia</li> </ul>
<b>Recuento de medicación sobrante</b>	Indirecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bajo coste</li> <li>-Fácil realización</li> <li>-Correlación moderada con los resultados virológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Especificidad baja</li> <li>-No detecta las causas del incumplimiento</li> <li>-Sesgo de recogida de datos. Es necesaria la cooperación de los pacientes.</li> <li>-Requerimientos de tiempo y personal elevados</li> <li>-Sobrestima la adherencia</li> </ul>
<b>Cuestionarios y Diarios</b>	Indirecto	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bajo coste</li> <li>-Fácil realización</li> <li>-Correlación moderada con los resultados virológicos</li> <li>-Adherencia cuali-cuantitativa</li> <li>-Evalúa causas de adherencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sensibilidad baja</li> <li>-Poca estandarización</li> <li>-Sólo adherencia reciente</li> <li>-Sobrestima la adherencia</li> </ul>

IR: Insuficiencia renal; IH: Insuficiencia Hepática; MEMS: *microelectromechanical systems*.

#### 4.2.1.3 Factores relacionados con la adherencia

A pesar de que diversos estudios han evidenciado la relación entre la adherencia y el éxito de los tratamientos, la falta de adherencia sigue siendo uno de los principales motivos del fracaso del TAR.

Los factores asociados más claramente a la falta de adherencia son la complejidad del tratamiento, la aparición de efectos adversos, los problemas psicológicos, la adicción activa a sustancias, la falta de soporte sociofamiliar y las actitudes y creencias acerca del tratamiento (GESIDA/PNS/SEFH, 2020; Haro Márquez et al., 2015). Generalmente, se han clasificado en tres grupos: Factores relacionados con el paciente, con el tratamiento y los relacionados con la asistencia sanitaria y el equipo asistencial:

- **Factores relacionados con el paciente:**
  - Sociodemográficos (Edad, género, raza, nivel cultural, situación económica, apoyo familiar, etc.)
  - Psicológicos (Ansiedad, depresión, estrés)
  - Adicción a sustancias
  - Actitudes y creencias de los pacientes
  - Relacionados con la enfermedad (asintomática vs sintomática, aceptación de la enfermedad, expectativas del propio paciente, etc.)
- **Factores relacionados con el tratamiento:**
  - Complejidad del tratamiento
  - Tolerancia al tratamiento
- **Factores relacionados con el equipo asistencial y el sistema sanitario:**
  - Accesibilidad y flexibilidad en la relación con el sistema sanitario
  - Proceso de captación en el sistema sanitario
  - Seguimiento

Para combatir los factores señalados se han diseñado varias estrategias para promover la adherencia basadas en la educación, el apoyo y la toma de decisiones conjuntas con el paciente a lo largo de todo el tratamiento, con ayuda de las nuevas tecnologías en las que debe participar todo el equipo multidisciplinar que atiende al paciente (GESIDA/PNS/SEFH, 2020):

- **Estrategias de apoyo y ayuda.**
  - Valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los fármacos antirretrovirales que deben formar parte del régimen inicial.
  - Informar y consensuar el tratamiento con el paciente.

- Facilitar la comprensión del objetivo del tratamiento y la importancia que tiene la toma de forma correcta y continuada de la medicación.
- Adaptar el tratamiento al estilo de vida de cada paciente.
- Informar sobre reacciones adversas y su manejo.
- Explicar el procedimiento a seguir en situaciones especiales.

Es básico que el paciente sea consciente de su enfermedad y participe de su tratamiento de forma activa. Se debe facilitar la información de forma oral y escrita y es necesario comprobar que el paciente ha entendido las ideas claves para realizar el tratamiento correctamente.

➤ **Estrategias de seguimiento farmacoterapéutico.**

- Implantar la valoración sistemática de la adherencia del paciente a la medicación global.
- Generar vínculos de confianza suficientes para que el paciente exprese sus dudas, dificultades y preocupaciones.
- Individualizar las intervenciones en función de las barreras detectadas.
- Emplear nuevas tecnologías para el seguimiento del paciente a distancia.

➤ **Estrategias de educación**

Las estrategias de intervención psicoeducativas y cognitivo-conductuales han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al TAR. Lo óptimo es adaptar dichas intervenciones al paciente, siendo en la mayoría de los casos necesario emplear más de una intervención de forma conjunta. Se puede producir una pérdida de interés por dichas intervenciones que tendrán que ser mantenidas en el tiempo y desarrolladas por todo el equipo multidisciplinar.

➤ **Estrategias de pauta terapéutica**

Ante la cronificación de la enfermedad y el uso a largo plazo del TAR, es fundamental individualizar y adecuar el tratamiento a las características del paciente y simplificar en lo posible los esquemas de TAR, incluido pacientes con pautas complejas que hayan mantenido la supresión virológica un periodo de tiempo prolongado.

➤ **Estrategia incorporación recursos digitales**

Las herramientas digitales, combinadas con las intervenciones tradicionales pueden ser útiles para mejorar la adherencia. Para ello es importante valorar los perfiles de los pacientes que más se puedan beneficiar y adaptar las plataformas para generar una interacción tanto con el profesional sanitario como entre iguales. Además, la información agregada que comparten los pacientes puede ser muy valiosa para comprender y predecir la adherencia de los pacientes.

➤ **Estrategias Profilaxis Pre-Exposición**

Uno de los aspectos más importante para que las estrategias de Profilaxis pre-exposición (PrEP) tengan éxito es alcanzar una adecuada adherencia. Por ello, es de vital importancia realizar intervenciones adaptadas para abordar, a diferentes niveles, las barreras a las que puedan enfrentarse los usuarios de PrEP para maximizar así la aceptabilidad y adherencia.

#### **4.2.2 INTERACCIONES**

El TAR con frecuencia presenta interacciones con otros fármacos, con productos naturales o con bebidas y alimentos, que pueden tener gran repercusión clínica en los pacientes VIH (Borrego-Izquierdo et al., 2013). El envejecimiento de la población con VIH ha aumentado el diagnóstico y tratamiento de patologías concomitantes y, como consecuencia, se ha incrementado la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales. Este aumento de fármacos, las características farmacocinéticas de los compuestos antirretrovirales y los cambios metabólicos que se producen en los pacientes mayores suponen un mayor riesgo potencial de interacciones (Holtzman et al., 2013; Tseng et al., 2013).

Las interacciones farmacocinéticas pueden afectar a los procesos LADME (absorción, distribución, metabolismo o eliminación), tanto del TAR como del tratamiento concomitante. La mayor parte de interacciones se producen a nivel de citocromo P450, del complejo enzimático de la uridínfosfato-glucuroniltransferasa (UGT), y a nivel de los transportadores como la glicoproteína P o los transportadores de aniones o cationes (OAT y OCT).

Las interacciones que afectan al citocromo P450 son las que presentan mayor repercusión, ya que muchos de los fármacos antirretrovirales actúan como inductores o inhibidores de este complejo, especialmente del CYP34. Si el fármaco produce una inducción del complejo enzimático puede provocar un fracaso terapéutico ya que el metabolismo hepático del fármaco antirretroviral estará aumentado y se producirá su rápida eliminación del organismo. La inducción enzimática es un proceso lento que requiere días o semanas. Por el contrario, si el fármaco produce la inhibición del metabolismo hepático puede provocarse un fenómeno de toxicidad por acumulación del fármaco. Este proceso es inmediato y depende de la concentración del fármaco que actúa inhibiendo, ya que es un mecanismo competitivo.

En la Tabla 22 se muestran las principales vías de metabolismo y eliminación de los fármacos antirretrovirales (Chary et al., 2017; Smith y Flexner, 2017).

Los fármacos responsables de las principales interacciones en pacientes con infección por VIH son los potenciadores del TAR, ya sea RTV o COBI, los IP y los ITINN dentro de los fármacos antirretrovirales, y los agentes del sistema cardiovascular, del sistema nervioso central y la metadona dentro de los fármacos concomitantes (Marzolini et al., 2011). Además, el creciente uso de la medicina alternativa, las plantas medicinales y los complementos alimenticios deben ser tenidos en cuenta ya que pueden ser responsables de interacciones con relevancia clínica (Brooks et al., 2017).

Las principales interacciones de los fármacos antirretrovirales están reflejadas en las tablas dedicadas a cada grupo farmacológico en el epígrafe 2.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 22. Metabolismo y eliminación de los fármacos antirretrovirales (Adaptado de Chary et al., 2017; Smith y Flexner, 2017).

FÁRMACO	METABOLISMO Y EFECTO EN TRANSPORTADORES			ELIMINACIÓN
	INDUCTOR	INHIBIDOR	SUSTRATO	
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos</b>				
ABACAVIR		MRP2		ALDH, UGT (metabolismo hepático, excreción renal)
EMTRICITABINA				Excreción renal
LAMIVUDINA		MRP2		Excreción renal
TENOFOVIR (TDF/TAF)		CYP1A2		Excreción renal
ZIDOVUDINA			CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, OAT3	Excreción renal, UGT
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos</b>				
EFAVIRENZ	CYP3A4, CYP2B6	CYP2C9, CYP2C19	CYP2B6, CYP3A4	Excreción heces, UGT
ETRAVIRINA	CYP3A4	CYP2C19, CYP2C9	<b>CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4</b>	Excreción heces
NEVIRAPINA	CYP3A4, CYP2B6	CYP1A2, MRP2	<b>CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6</b>	UGT
RILPIVIRINA		CYP2C19	CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2	Excreción heces
<b>Inhibidor de la proteasa</b>				
ATAZANAVIR		CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1	<b>CYP3A4</b>	Excreción heces
DARUNAVIR		<b>CYP3A4, CYP2D6, P-gp</b>	<b>CYP3A4, P-gp</b>	Excreción heces
FOSAMPRENAVIR			<b>CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6</b>	Excreción heces
LOPINAVIR			<b>CYP3A4</b>	Excreción heces
TIPRANAVIR	CYP1A2, CYP2C19	CYP2D6, CYP3A4, P-gp	CYP2D6, CYP3A4, P-gp	Excreción heces
<b>Inhibidores de la integrasa</b>				
DOLUTEGRAVIR		OCT2	CYP3A4, <b>UGT1 A1/3/9</b> , P-gp, BCRP	Excreción heces y orina
ELVITEGRAVIR	CYP2C9		<b>CYP3A4, UGT1A1/3</b>	Excreción heces
RALTERGAVIR			UGT1A1	Excreción heces, UGT
<b>Inhibidores de la entrada</b>				
ENFUVRTIDA				
MARAVIROC			<b>CYP3A4, P-gp</b>	Excreción heces
<b>Potenciadores</b>				
COBICISTAT		CYP2B6, CYP3A4, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1	CYP2B6, CYP3A4	Excreción heces
RITONAVIR	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C9, CYP3A4, UGT1A1	CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, P-gp	Excreción heces

Negrita: la principal vía metabólica. ALDH: Aldehído deshidrogenasa; UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa

Entre las estrategias para minimizar el riesgo de interacciones destaca la de concienciar al paciente de que debe informar de cualquier nuevo fármaco o producto de herboristería que vaya a iniciar para comprobar que no existen interacciones, aunque en ocasiones la evidencia disponible es escasa. Durante los ingresos hospitalarios, se debe prestar especial atención a la medicación al ingreso y al alta, y recomendar ajustes posológicos cuando sea necesario. Finalmente, es fundamental reforzar la adherencia ya que puede intervenir en los posibles ajustes realizados.

Para una revisión exhaustiva se recomienda consultar las webs y aplicaciones móviles específicas diseñadas para la detección de interacciones, las fichas técnicas de cada medicamento, y las principales guías de práctica clínica en el tratamiento de estos pacientes. Entre las herramientas de consulta especializadas, aparte de Micromedex® o Lexicomp®, se recomienda consultar <http://www.interaccionesiv.com> del Hospital Clinic de Barcelona o la web <http://www.hiv-druginteractions.org> editada por la Universidad de Liverpool. Ambas páginas webs (la segunda dispone de aplicación móvil) aportan información contrastada sobre interacciones de fármacos antirretrovirales.

### **4.2.3 MANEJO DE LA TOXICIDAD**

A pesar de que la toxicidad de los nuevos antirretrovirales ha disminuido drásticamente, todavía sigue siendo una de las principales causas de discontinuación del TAR. Más de dos tercios de los pacientes que inician TAR modificarán su régimen inicial a lo largo de los años, y casi la mitad de ellos lo harán durante el primer año de tratamiento (Elzi et al., 2010), siendo especialmente importante la toxicidad precoz o los cambios por problemas de tolerabilidad (Arazo Garcés, 2014).

#### **4.2.3.1 Manejo de la toxicidad a corto plazo**

Dentro de los efectos adversos a corto plazo, destacan dos grandes grupos: las reacciones de hipersensibilidad a varios fármacos antirretrovirales y las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) y las alteraciones digestivas, que suelen ser las más frecuentes.

### ➤ REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a fármacos son reacciones idiosincrásicas caracterizadas clínicamente por la presencia de rash cutáneo de tipo morbiliforme que con frecuencia se acompaña de fiebre y síntomas constitucionales (artromialgias, astenia, malestar general), que con menor frecuencia puede provocar afectación sistémica (adenopatías, mucositis, hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis y miocarditis) y alteraciones hematológicas (eosinofilia y linfocitosis atípica), y que ocasionalmente pueden provocar la muerte de los pacientes (Anderson y Adkinson, 1987). Entre los fármacos que producen este tipo de reacciones se encuentran numerosos fármacos antirretrovirales como NVP, EFV, ETV y ABC. En la Tabla 23 se observa el manejo de esta problemática con los diferentes fármacos.

Tabla 23. Características de las reacciones de hipersensibilidad provocadas por los fármacos antirretrovirales.

	NEVIRAPINA	EFAVIRENZ	ETRAVIRINA	ABACAVIR
<b>Incidencia</b>	17% (9-32%)	Variable	14%	0-14%
<b>Presentación Clínica</b>	Rash en forma de erupción maculopapular /urticarial			Fiebre y/o rash y síntomas sistémicos
<b>Instauración de los síntomas</b>	Primeras semanas de tratamiento	Primeras 3 semanas de tratamiento	Primeras 2 semanas de tratamiento	Variable 6 primeras semanas
<b>Formas graves</b>	Hepatitis, Síndrome de Stevens-Johnson o síndrome DRESS	Hepatitis, síndrome DRESS	Muy poco frecuente síndrome de Stevens-Johnson	Hipotensión, shock o muerte
<b>Manejo Clínico</b>				
<b>Exantema grado IIb-III-IV o síntomas sistémicos</b>	Retirada del fármaco			En todos los casos confirmados debe suspenderse el tratamiento. En caso de duda, si las reacciones sistémicas no son graves y no hay alternativas, se puede considerar mantener el tratamiento con estrecha vigilancia
<b>Exantema I-IIa y sin síntomas sistémicos</b>	Continuar el tratamiento, manteniendo estrecha vigilancia y proporcionando soporte al paciente			
<b>Estrategias preventivas</b>	Escalada de dosis inicial	Desensibilizar en pacientes que ya han sufrido una reacción	-	HLA-B5701

DRESS: Drug rash with eosinophilia a systemic symptom.

### ➤ ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Las alteraciones neuropsiquiátricas son una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con infección por VIH. La mayor prevalencia de esta patología se debe, entre otras causas, al mayor consumo de sustancias tóxicas en este grupo poblacional (Himelhoch et al., 2007) y a la infección por el VIH en el sistema nervioso, lo que tiene lugar desde las etapas iniciales de la infección (GESIDA, SEP y SEIP, 2015). Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos derivados del TAR, destacan la neuropatía periférica y la toxicidad sobre el SNC.

EFV es el fármaco más relacionado con este tipo de alteraciones neurológicas. Su espectro es muy amplio, abarcando desde el insomnio a las pesadillas bizarras y desde ligeros cambios de humor hasta cuadros depresivos mayores e ideas suicidas. El efecto de EFV es dosis dependiente y su metabolismo presenta una elevada variabilidad interpersonal debido a polimorfismos que afectan a enzimas implicadas en este proceso. Los síntomas aparecen en la primera semana de tratamiento y habitualmente mejoran a partir de la cuarta, siendo excepcional su aparición más allá del primer año de tratamiento (Staszewski et al., 1999). En cuanto al manejo clínico, se debe evitar en lo posible la administración de este fármaco a aquellos pacientes con trastornos psiquiátricos mayores. Para minimizar la aparición de posibles síntomas, se aconseja su administración nocturna poco antes de dormir. Otra opción es iniciar el tratamiento con dosis escalonadas, ya que disminuye la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos manteniendo una eficacia similar a los pacientes que inician tratamiento con dosis estándar (Gutiérrez-Valencia et al., 2009).

### ➤ ALTERACIONES DIGESTIVAS

Las alteraciones gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, o dolor abdominal constituyen los efectos adversos más prevalentes asociados a los fármacos antirretrovirales (O'Brien et al., 2003), así como una de las causas más frecuentes de discontinuación del tratamiento (Le Moing et al., 2002; O'Brien et al., 2003).

Los antirretrovirales que más producen estos síntomas son los IP siendo su intensidad variable dependiendo del tipo utilizado y de su asociación con ritonavir, así como de la dosis de este último. También algunos ITIAN como TDF o ABC son responsables de estos síntomas.

La anorexia, las náuseas y los vómitos aparecen frecuentemente al iniciar el tratamiento, pero en la mayoría de los casos suelen autolimitarse. La diarrea suele aparecer en la primera o segunda semana tras el inicio del tratamiento y suele resolverse espontáneamente en cuatro o seis semanas. El manejo sintomático se recoge en la Tabla 24.

Tabla 24. Efectos gastrointestinales del tratamiento antirretroviral y su manejo

Efecto Adverso	Clase de Antirretroviral	Fármaco	Manejo de los síntomas
Anorexia	ITIAN, IP		Estimulantes del apetito
Náuseas, Vómitos	ITIAN, IP		Antihistamínicos, benzodiazepinas o fenotiacinas. Anti-5HT <sub>3</sub>
Diarrea	ITIAN, IP	Didanosina Tenofovir	Loperamida o subsalicilato de bismuto. Si no mejora, cambiar el tratamiento
Pancreatitis	ITIAN	Didanosina	Retirar tratamiento y manejo habitual de la patología

#### 4.2.3.2 Manejo de la toxicidad a largo plazo

A pesar de disponer de fármacos eficaces y seguros, que han demostrado su durabilidad, siguen apareciendo efectos adversos a medio-largo plazo que complican el seguimiento del paciente y que constituyen una de las principales causas de suspensión del TAR. Toxicidades clásicas como la distribución anormal de la grasa (lipodistrofia) o toxicidad mitocondrial son cada vez menos frecuentes debido al desuso del tipo de fármacos que las producían. Por el contrario, la toxicidad renal, las alteraciones metabólicas y el incremento del riesgo cardiovascular, la osteoporosis y el riesgo de fracturas óseas adquieren mayor importancia, ya que los pacientes con infección por VIH cada vez son más mayores y por tanto, son aspectos a considerar a la hora de seleccionar el TAR más adecuado en cada paciente.

#### ➤ TOXICIDAD RENAL

La situación actual del paciente con infección por el VIH es de una mayor supervivencia y un aumento de la edad. A esto se debe sumar que precisan un TAR de por vida, por lo que están más expuestos a desarrollar patología renal. Entre los factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia renal crónica (IRC) en los pacientes VIH, además de la edad destacan, entre otros, factores genéticos, la raza negra, historia familiar de IRC, la presencia de hipertensión arterial, diabetes, la coinfección por el VHB y/o VHC, un bajo nadir de linfocitos CD4, la elevada CVP del VIH, haber presentado previamente un evento cardiovascular y el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos (GESIDA, 2020).

Algunos fármacos antirretrovirales pueden producir toxicidad renal debido principalmente a alteraciones funcionales de las proteínas transportadoras en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, toxicidad mitocondrial, lesión vascular y precipitación de cristales a nivel tubular. Los fármacos implicados en la mayoría de los casos son el TDF, sobre todo la formulación disoproxilo y los IP/p. En general, se recomienda una evaluación periódica más frecuente de la función renal en los pacientes en tratamiento con fármacos nefrotóxicos, como el TDF o con factores de riesgo de IRC. En pacientes con alto riesgo de IRC, se recomienda no usar fármacos nefrotóxicos, especialmente TDF. (GESIDA, 2020).

#### ➤ ALTERACIONES METABÓLICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En general los nuevos fármacos antirretrovirales presentan buen perfil metabólico, aunque algunos IP/p aumentan los parámetros lipídicos y los valores de glucosa. Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y la instauración de estrategias de prevención y tratamiento (GESIDA/PNS/GEAM, 2017).

#### ➤ OSTEOPOROSIS Y RIESGO DE FRACTURAS ÓSEAS

La osteoporosis se produce por la suma de factores de riesgo tradicionales inherentes a la edad junto a otros relacionados con la infección por VIH, incluido el TAR (GESIDA et al., 2016). Los regímenes basados en TDF reducen la densidad mineral ósea en mayor medida que los que contienen ABC o que los regímenes sin ITIAN. Es fundamental identificar y modificar los factores de riesgo, incluido el TAR, para reducir el desarrollo de osteoporosis (GESIDA, 2016).

### 4.2.4 PERSISTENCIA

La persistencia al tratamiento se define como la duración del tratamiento farmacológico desde el inicio hasta la discontinuación (Cramer et al., 2008). La fórmula para su cálculo se muestra en la Figura 26.

Las causas que pueden favorecer la falta de persistencia son variadas entre las que se encuentran las reacciones adversas, las interacciones medicamentosas, la poca adherencia y otras razones derivadas de los nuevos fármacos disponibles, como son la simplificación de tratamientos o cambios a fármacos nuevos con mejor perfil de tolerancia (Raffi et al., 2015).

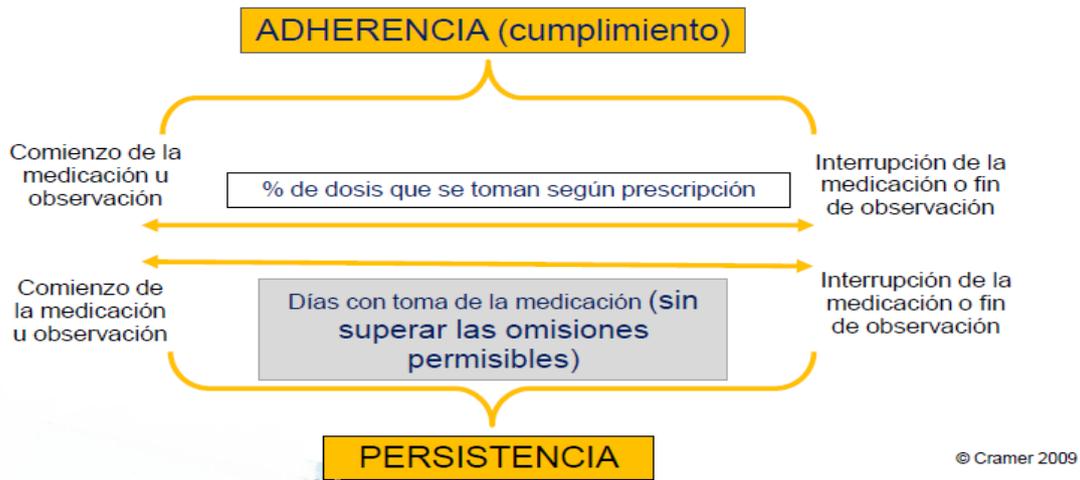


Figura 26. Definición de adherencia y persistencia (Adaptado de Cramer et al., 2008).

A pesar de que la persistencia es un concepto mucho más reciente que la adherencia, la evidencia existente demuestra que los cambios o discontinuaciones en el tratamiento se asocian con resistencias al TAR y con un incremento de la mortalidad (Kavasery et al., 2009; Oyugi et al., 2007; Spacek et al., 2006). Además, varios estudios han asociado la falta de persistencia con un mayor riesgo de fallo del tratamiento (Gwadry-Sridhar et al., 2009; Knobel et al., 2009).

Por todo ello, es necesario redoblar esfuerzos durante el seguimiento farmacoterapéutico para conseguir mejorar los parámetros de adherencia y persistencia.

### 4.3 INDICADORES DE CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

En salud pública y planificación sanitaria, los indicadores de salud son utilizados para poner de manifiesto la magnitud de un problema de salud, para reflejar el cambio en el nivel de salud de una población a lo largo del tiempo, para mostrar diferencias en la salud entre diferentes poblaciones y para evaluar hasta qué punto los objetivos de determinados programas han sido alcanzados (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017). En la sociedad en la que nos encontramos, donde las prestaciones sanitarias son mayoritariamente de titularidad pública y en la que el gasto derivado de estas prestaciones se carga al sistema público, se busca que los procesos sean tan eficientes como sea posible y, además, que estos procesos eficientes se conviertan en un estándar de práctica en la mayor parte del sistema sanitario (Asenjo, 2002).

En este entorno, que requiere una reevaluación de la calidad de la actividad asistencial permanente, aparecen ciertos problemas como el envío de datos duplicados a las diferentes organizaciones sanitarias o la carencia de definiciones consensuadas en muchos de los conceptos incluidos en los indicadores. Este hecho implica que los datos aportados en muchos casos no sean comparables y arrojen más confusión que certeza.

#### 4.3.1 INDICADORES. CARACTERÍSTICAS.

Como instrumento de medida, los indicadores deben reunir una serie de características:

- a. **Validez.** Es el grado en que realmente un indicador mide lo que se pretende evaluar.
- b. **Precisión o fiabilidad.** El grado en que el resultado medido refleja el resultado verdadero, o sea, cuan libre una medida está de la variancia de los errores aleatorios.
- c. **Sensibilidad.** Grado en que el indicador es capaz de detectar todos los casos que se miden (detecta verdaderos positivos).
- d. **Especificidad.** Capacidad para detectar los verdaderos negativos.
- e. **Agilidad,** entendida como la posibilidad de transmitir y compartir información.
- f. **Flexibilidad** para adaptarse a diferentes entornos de medida.
- g. **Relevancia** para valorar los aspectos fundamentales.
- h. **Integración** con los sistemas de información existentes.
- i. **Realismo y sencillez.**

Además deben contener una información básica que permita describir y caracterizar de forma inequívoca el indicador (Tabla 25).

Tabla 25. Conjunto de información de un indicador.

Nombre	Descripción breve de lo que se pretende evaluar
<i>Justificación</i>	Unidad del indicador como medida de calidad. Se relaciona con la validez y la evidencia científica
<i>Dimensión</i>	Aspecto relevante de la asistencia que se valora
<i>Fórmula</i>	Expresión matemática (% , n...)
<i>Explicación de términos</i>	Definir los términos que puedan ser ambiguos o sujetos a interpretación
<i>Población</i>	Descripción clara de la unidad de estudio
<i>Tipo</i>	Característica que se valora: estructura, proceso, resultado, resultados clínicos, humanísticos, económicos, actividad...
<i>Fuente de datos</i>	Ubicación de la información para cuantificar numerador y denominador
<i>Estándar</i>	Nivel deseable de cumplimiento del criterio
<i>Comentarios</i>	Reflexión sobre la validez del indicador. Referencias bibliográficas

### 4.3.2 INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL

La calidad asistencial se define como el grado en que el proceso asistencial incrementa la probabilidad de resultados deseados y reduce la probabilidad de resultados no deseados, con especial énfasis en estos cuatro aspectos:

- Provisión de servicios acordes con el conocimiento profesional actual.
- Deseo y derecho del paciente y de la sociedad a participar en las decisiones relativas a su salud.
- Asistencia integral y multidisciplinar.
- Objetivo de obtener resultados sanitarios.

La evaluación de la calidad de los procesos es la comparación entre situaciones previamente definidas como deseables y la realidad, analizando discrepancias y aportando sugerencias para evitarlas. Para poder realizar estas comparaciones es necesario disponer de patrones de referencia e instrumentos de medida. En el ámbito de la calidad, estos instrumentos y patrones los conforman los criterios, estándares e indicadores (Cueli Rincón y Aguilera Navarro, 2003).

Un criterio de calidad es aquella condición deseable que debe cumplir un aspecto determinado de la asistencia, expresado cualitativamente. Es, por tanto, el componente objetivo de la medida de la calidad. Los criterios pueden ser, según el enfoque, de estructura, proceso o resultado y, según su nivel de especificación, implícitos o explícitos.

Un estándar de calidad es un objetivo de calidad predeterminado que se considera aceptable. Es el componente subjetivo de la calidad que delimita lo que es aceptable y lo que no lo es; el nivel aceptado de cumplimiento del criterio.

Un indicador es una medida cuantitativa de la calidad que se utiliza para monitorizar, evaluar y mejorar la calidad. Es, realmente, el instrumento de medida cuantitativa del criterio de calidad formulado. Los indicadores de calidad se clasifican habitualmente en indicadores de estructura (evaluación de los medios), de proceso (evaluación de los métodos) y de resultado (cuantifican los objetivos). Los indicadores más relevantes son los de resultado, a menudo los más difíciles de medir por cuestiones técnicas y culturales, sobre todo en el ámbito de la

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

farmacia hospitalaria. Los indicadores de resultados deben estar representados con resultados clínicos, humanísticos y económicos.

### 4.3.3 INDICADORES ASISTENCIALES Y DE CALIDAD EN EL ÁMBITO DEL VIH

Hasta hace poco, la implantación de sistemas de garantía de calidad asistencial era escasa en el campo de la infección VIH. Sin embargo, en 2010 GESIDA publicó el documento “Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA”, donde se recogen 66 indicadores (5 de estructura, 45 de proceso y 16 de resultados) (Figura 27), 22 de los cuales son considerados relevantes, de modo que GESIDA recomienda a todas las unidades VIH su monitorización sistemática (von Wichmann et al., 2010) (Tabla 26).

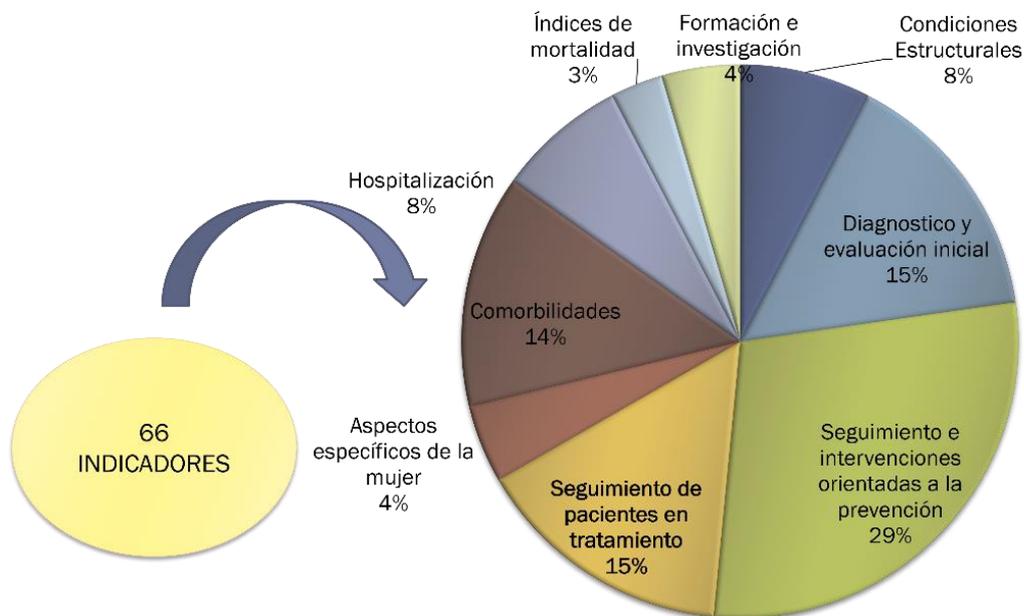


Figura 27. Distribución de indicadores de calidad GESIDA (Von Wichmann et al., 2010).

Estos indicadores considerados como relevantes han sido validados, confirmando su fiabilidad y factibilidad de medida y la utilidad de su medida en todas las unidades que asisten a pacientes con infección por VIH (Riera et al., 2016). En cuanto al cumplimiento de los indicadores, alcanzaron los estándares establecidos los relacionados con la evaluación inicial de los pacientes, indicación y adecuación del TAR a las guías, adherencia al TAR y seguimiento en consultas o alcanzar CV indetectables en la semana 48 del TAR. Respecto a los indicadores de prevención de infecciones oportunistas y control de comorbilidades, no se alcanzaron los estándares establecidos y se observó una heterogeneidad importante entre hospitales

Tabla 26. Relación de indicadores de calidad GESIDA considerados relevantes (Von Wichmann et al., 2010).

Número	Nombre del indicador	Estándar
<b>Indicadores validados del año 2010</b>		
1	Atención por médico especializado	100%
11	Carga viral plasmática del VIH al inicio	100%
12	Determinación de subpoblaciones linfocitarias (CD4) al inicio	100%
13	Educación sanitaria en la valoración inicial	95%
15	Indicación de tratamiento con < 350 linfocitos CD4 y sin TAR	< 10%
25	Tratamiento y prevención del tabaquismo	90%
31	Pérdidas de seguimiento	< 5%
35	Adecuación de pautas iniciales de TAR a las guías españolas	95%
38	Carga viral indetectable (< 50 copias) en la semana 48 de TAR	85%
41	Valoración de la adherencia al tratamiento	95%
45	TAR en mujer gestante con VIH	100%
<b>Indicadores validados del año 2011</b>		
20	Detección ITL	90%
22	Vacunación frente a VHB	85%
42	Estudio de resistencias en el fracaso virológico	90%
50	Evaluación del paciente coinfectado por VHC	90%
56	Valoración de riesgo cardiovascular al menos una vez al año	90%
<b>Indicadores validados del año 2013</b>		
9	Contenidos relevantes de la valoración inicial	90%
10	Pruebas complementarias en la valoración inicial	95%
21	Vacunación frente a hepatitis A	85%
23	Vacunación frente a infección neumocócica	85%
24	Profilaxis frente a <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>Toxoplasma</i> en pacientes con < 200 linfocitos CD4 células/ul	100%
52	Tratamiento específico de la hepatitis crónica por VHC	25%

En otro estudio reciente, se han identificado varios de estos indicadores de calidad que pueden estar relacionados con el ingreso hospitalario y la mortalidad (Delgado-Mejía et al., 2017). Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron casi 2000 pacientes. A través de una regresión logística se calcularon los índices predictores de mortalidad e ingreso para pacientes en seguimiento y en tratamiento. De los indicadores de calidad propuestos, los que parecen ser claramente predictores de mortalidad y riesgo de ingreso hospitalario en el global de pacientes en seguimiento mediante el análisis multivariante ajustado a edad y UDVP son: el indicador 7 (Diagnóstico tardío de VIH en atención especializada), el 16 (Periodicidad de las visitas) y el 20 (Detección de infección tuberculosa latente).. En los pacientes que inician TAR, además de los indicadores antes mencionados, también fueron predictivos de mortalidad e ingreso los indicadores 35 (Adecuación de las pautas iniciales TAR a las guías españolas de TAR de GESIDA) y 38 (Carga

viral indetectable en la semana 48); también fue predictor de ingreso el indicador 40 (Cambios de tratamiento durante el primer año).

En el año 2012 el *British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS* desarrolló y validó la escala *Programmatic Compliance Score*, basada en las guías de tratamiento americanas (*IAS-USA treatment guidelines for HIV-infected adults*). En este trabajo se validó dicha escala como predictora de mortalidad por cualquier causa en pacientes que estaban recibiendo TAR (Lima et al., 2012). Posteriormente, un estudio de más de 7000 participantes ha confirmado la relación entre esta escala y la mortalidad por cualquier causa (Kesselring et al., 2017).

Por otra parte, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Washington también ha desarrollado una serie de indicadores de calidad asistencial para monitorizar la atención clínica relacionada con prevención, tratamiento y servicios clínicos de pacientes VIH+.

En el año 2014, la Administración de Recursos y Servicios de Salud amplió la lista de indicadores en la atención a pacientes VIH/SIDA, incluyendo aspectos como la CVP de los pacientes, la inmunización frente a gripe o Hepatitis B a las medidas ya existentes como la supresión de la CVP, el TAR prescrito, el número y espacio entre visitas médicas y la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. En esta nueva relación de indicadores de calidad se quiso medir la prevención de enfermedades que afectan a la población general como la valoración del perfil lipídico en todos los pacientes con TAR activo, la vacunación preventiva y el cribado de patologías más prevalentes en la población VIH como los screening de cáncer de cérvix, enfermedades de transmisión sexual, Hepatitis B o C y de tuberculosis (HRSA, 2019; Landovitz et al., 2016).

Finalmente, la cohorte *Veterans Aging Cohort Study* (VACS) ha realizado un índice pronóstico que ha añadido a los indicadores pronósticos de mortalidad de VIH unos marcadores analíticos relacionados con eventos no SIDA, demostrando su utilidad como predictores de mortalidad y de ingresos hospitalarios y en unidades de cuidados intensivos (Akgün et al., 2013; Bebu et al., 2014; Korthuis et al., 2016).

Todos estos documentos que reflejan indicadores pueden servir de referencia en el campo de la calidad asistencial en la infección VIH/SIDA, si bien apenas contempla aspectos relacionados con la AF a estos pacientes.

#### 4.3.4 INDICADORES ASISTENCIALES Y DE CALIDAD EN LA AF

La AF a pacientes externos en general y a pacientes VIH en particular, se ha consolidado a lo largo de los años en los servicios de Farmacia de los hospitales como un proceso asistencial que tiene cada vez más relevancia, por lo que debe incluirse en los programas de garantía de calidad y debe ser monitorizado y evaluado de forma continua. Teniendo en cuenta que la AF a pacientes externos es uno de los procesos que influye de forma directa sobre la percepción del paciente sobre el servicio de farmacia o del propio hospital, es necesario conocer hasta qué punto la calidad de la asistencia que se presta satisface sus expectativas.

En el trabajo de Martin-Conde et al. (2013) se identifican y promueven mejoras en la calidad de la atención sanitaria que reciben los pacientes VIH y SIDA en las Unidades Clínicas de los hospitales en nuestro país, incluyéndose y reforzando la perspectiva de la AF. Los criterios de calidad en el procedimiento de la atención al paciente VIH considerados por los expertos como prioritarios se clasificaron de manera clásica en criterios de estructura, procesos e indicadores de resultados y se incluyen en la Tabla 27 (Martín Conde et al., 2013).

Tabla 27. Estándares de calidad en la Atención Farmacéutica al paciente VIH (Martin-Conde et al., 2013).

N.º	Nombre	Medición	Estándar
<b>Indicadores de Estructura</b>			
1	Disponibilidad de consulta de atención farmacéutica al paciente VIH	Anual	100%
2	Disponibilidad de fármacos suficientes en número y competencia para realizar correctamente el proceso de atención farmacéutica	Anual	100%
3	Disponibilidad de un horario de dispensación adaptado a las necesidades del paciente	Anual	100%
4	Existencia de un plan de coordinación entre la Unidad de Enfermedades Infecciosas y la unidad de Farmacia de atención a pacientes externos	Anual	100%
5	Disponibilidad de un sistema de control de caducidades	Anual	<5%
6	Disponibilidad de prescripción electrónica para la medicación de uso hospitalario	Anual	100%
<b>Indicadores de Procesos</b>			
7	Pacientes que inician o cambian de tratamiento atendidos por un farmacéutico	Trimestral	98%
8	Pacientes con informes de monitorización de la adherencia en la historia clínica	Trimestral	>90%
9	Pacientes con monitorización de la adherencia	Trimestral	100%
10	Adecuación de las pautas iniciales de TAR a las guías españolas de tratamiento antirretroviral (GESIDA/Plan Nacional del SIDA)	Anual	95%
11	Existencia de un sistema de identificación de los pacientes con un mayor riesgo de problemas relacionados con la medicación	Anual	100%
12	Correcta disponibilidad de medicación	Trimestral	<1*

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

13	Adecuación en la selección del tratamiento antirretroviral de inicio entre la guía farmacoterapéutica y las guías nacionales (GESIDA/PNS)	Anual	< 1%
14	Disponibilidad de procedimientos normalizados de trabajo	Anual	100%
15	Pacientes que inician o cambian de tratamiento a los que se les da información escrita	Anual	100%
16	Pacientes con registro de la medicación concomitante	Semestral	>80%
17	Intervenciones farmacéuticas realizadas	Trimestral	>95%
18	Pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml)	Semestral	>90%
<b>(*) Faltas de existencias que impliquen no poder realizar la dispensación</b>			
<b>Indicadores de Resultados</b>			
19	Pacientes naive con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 48 de tratamiento	Semestral	>80%
20	Errores de dispensación	Trimestral	<5%
21	Prescripciones validadas por el farmacéutico en inicios y cambios de tratamiento	Trimestral	98%
22	Pérdidas de seguimiento	Semestral	<10%
23	Pacientes con problemas relacionados con la medicación evitables	Trimestral	<10%
24	Satisfacción del paciente	Anual	>8 <sup>‡</sup>
25	Intervenciones farmacéuticas aceptadas	Trimestral	>90%
26	Formación continuada	Anual	>1 <sup>&amp;</sup>
27	Satisfacción del paciente (Quejas/Reclamaciones)	Anual	<1 <sup>#</sup>
28	Participación en proyectos de investigación en VIH	Anual	≥1
29	Publicaciones y comunicaciones a congresos relacionadas con el VIH	Anual	≥1
<b><sup>‡</sup>Medición con encuesta de satisfacción (escala de 1 a 10); <sup>&amp;</sup>Número de cursos realizados durante el último año relacionados con la atención al paciente VIH; <sup>#</sup>Número de reclamaciones x 100/Número de pacientes atendidos</b>			

## 5.- NUEVOS MODELOS DE AF AL PACIENTE EXTERNO

La repercusión que actualmente tienen las áreas de consultas externas dentro de los Servicios de Farmacia, junto con la incorporación de nuevas opciones de tratamiento para las patologías habitualmente seguidas desde estas consultas, hacen cada vez más necesaria la permanente actualización de conocimientos y habilidades por parte de los profesionales que realizan su actividad en este entorno asistencial.

En los últimos años, la estrategia seguida para dar respuesta a este reto se basa en la superespecialización del farmacéutico de hospital y en la creación de consultas de AF monográficas con magníficos resultados, como es el caso de las consultas de patologías víricas, enfermedades inmunomediadas o las de onco-hematología. En el campo de las patologías víricas, las consultas monográficas son todavía una minoría como demuestra el proyecto Origen, que describía la situación actual de la estructura, procesos y resultados de la AF al paciente VIH en España (Morillo-Verdugo et al., 2014). Esta publicación muestra que en el 93.3% de los servicios de farmacia encuestados se disponía de una consulta compartida donde se atendían a pacientes con diferentes patologías tanto víricas como no víricas.

Por otro lado, no debemos olvidar que se está produciendo un incremento brutal en el número de pacientes atendidos y los costes asociados a estos. Se estima que el 80% del gasto asociado a medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria se destina a la atención de los pacientes externos, especialmente desde la incorporación de los nuevos agentes antivirales para el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, los recursos a nivel personal y material se sitúan en torno al 20%, centrándose mayoritariamente los recursos en los pacientes ingresados. Por todo ello, es imprescindible el diseño de herramientas de selección y estratificación de los pacientes externos para centrar nuestros esfuerzos en los pacientes que más lo necesitan. Además, resulta imprescindible un cambio en el paradigma de la AF al paciente externo que se está llevando a cabo a través del desarrollo e implantación de la metodología CMO y del proyecto MAPEX.

## 5.1 METODOLOGÍA CMO

El modelo de AF que nos ha acompañado los últimos años ha quedado obsoleto debido a las nuevas necesidades y el nuevo entorno profesional en el que nos encontramos. El modelo original estaba basado en lograr un adecuado control clínico, a través del uso correcto de los medicamentos. Básicamente, esto debía de hacerse en base al control económico, la información y refuerzo de la adherencia y la integración en el equipo multidisciplinar (Codina y Delgado, 2010).

La adaptación permanente que se ha debido llevar a cabo a lo largo de estos últimos años ha tenido como consecuencia un modelo de AF al que podíamos bautizar como el “Modelo CMO”. Básicamente, porque esas 3 siglas se corresponden con las tres cualidades básicas que han definido al modelo.

**-Control económico:** Los indicadores económicos y la derivación de la actividad farmacéutica hacia la aportación de valor en el ámbito del gasto en medicamentos.

**-Medicamento:** El eje principal de nuestra actuación ha sido el medicamento, priorizando el inicio y los cambios de tratamiento como el criterio fundamental a la hora de determinar sobre qué pacientes se iba a llevar a cabo con más énfasis la actividad farmacéutica.

**-Organización:** En general, la dispensación de medicamentos se realiza con una periodicidad acorde a la disponibilidad de las presentaciones comerciales de los medicamentos dispensados y no acorde a las necesidades de los pacientes ni la potenciación del acto único asistencial y la coordinación con el resto del equipo multidisciplinar.

Una profunda reflexión y análisis sobre las evidencias disponibles en otros entornos de la profesión farmacéutica a nivel mundial y la idea fundamental de aportar valor tanto a los pacientes, como al sistema sanitario y a la sociedad, han dado como resultado el planteamiento de un nuevo modelo asistencial: el nuevo “Modelo CMO” (Calleja-Hernández y Morillo-Verdugo, 2016). Las 3 grandes ideas fuerza de este modelo son:

**-Capacidad:** Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de AF a todos ellos, siempre en función de sus necesidades.

**-Motivación:** La capacidad que tenemos de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, en relación a la farmacoterapia, es el motor fundamental de nuestra relación con los pacientes. Si el paciente y su motivación van a ser el pilar fundamental de actuación en el nuevo modelo, la herramienta básica de trabajo en la interacción con los pacientes debe ser la entrevista motivacional.

**-Oportunidad:** Llevar a cabo AF más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas externas de los hospitales. Dicho de otra manera, consiste en tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil, que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. El uso de las Tecnologías de la información y la comunicación (TICs) y las del Aprendizaje y el conocimiento (TACs) nos van a conectar directamente con los pacientes en este nuevo modelo.

## 5.2 PROYECTO MAPEX

La inquietud y la permanente necesidad de mejorar la calidad de la atención prestada a los pacientes externos ha llevado a la proyección y desarrollo del proyecto Mapex: Mapa estratégico para la Atención al paciente externo dentro de la SEFH.

Este proyecto, colaborativo y con una visión anticipatoria y de planificación, ha generado ya una visión diferente de la actividad del farmacéutico en consultas externas: ser el puente que une al paciente con sus resultados farmacoterapéuticos y al sistema sanitario con la mayor eficiencia posible (Morillo Verdugo et al., 2015).

Este proyecto liderado por la SEFH pretende replantear la AF al paciente externo, elaborando unas recomendaciones a considerar y las actuaciones a desarrollar para evolucionar el modelo de atención al paciente externo desde la farmacia Hospitalaria, en base a los retos presentes y futuros de estos pacientes y del sistema sanitario.

Entre otros de sus objetivos se encuentran:

- Definir las actuaciones a impulsar y desarrollar por parte de la SEFH a todos los niveles para establecer un marco que propicie y ponga en valor la contribución de la farmacia hospitalaria a la obtención medible de resultados en salud, particularmente en cuanto a las necesidades derivadas del incremento del número de pacientes externos.

- Facilitar al farmacéutico de hospital el desarrollo de su papel de manera excelente, evolucionando de manera que se anticipe a los retos que suponen las necesidades presentes y futuras de los pacientes externos.
- Desarrollar modelos de actuación para patologías concretas estableciendo indicadores homogéneos y consensuados que permita medir los resultados en salud.
- Diseñar un observatorio que permita hacer seguimiento del desarrollo de las iniciativas surgidas del proyecto, así como de los resultados de salud obtenidos.

## 6.- COHORTES DE SEGUIMIENTO AL PACIENTE VIH

Los grandes avances en el conocimiento sobre el VIH y la efectividad de los tratamientos han venido de estudios de amplias cohortes multicéntricas nacionales. Ejemplos de ello son las reconocidas cohorte MACS de Estados Unidos (Kaslow et al., 1987), la cohorte suiza (Ledergerber et al., 1994), EuroSIDA (Mocroft et al., 2000) o la cohorte ICONA en Italia (Lepri et al., 2001). En nuestro entorno la cohorte más representativa es la cohorte CORIS (Caro-Murillo et al., 2007).

CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva, y multicéntrica de pacientes adultos con infección por el VIH confirmada, naives al inicio del estudio al TAR, y que son reclutados en Unidades de Atención del VIH de centros públicos. Se creó en 2004 y se ha desarrollado hasta alcanzar los más de 40 centros asistenciales y hospitales de toda España y realizar seguimiento a más de 13.000 personas que viven con VIH. Además, cuenta con un repositorio asociado de muestras biológicas o biobanco.

Los cambios que se han producido en el VIH han propiciado que, con el paso de los años, se hayan creado cohortes más específicas como la D.A.D que registra efectos adversos del TAR (Friis-Møller et al., 2010) o la cohorte italiana GEPPPO, centrada en el envejecimiento de los pacientes con VIH (Nozza et al., 2017).

No existen cohortes de seguimiento farmacoterapéuticos específicas donde se aborden de forma integral los aspectos más importantes de la farmacoterapia del paciente.

## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 1.- JUSTIFICACIÓN

El TARGA ha disminuido drásticamente la morbi-mortalidad de la infección por el VIH. Tanto el tratamiento como el control de los pacientes infectados por el VIH han ido tornándose progresivamente más complejos, lo que, junto al hecho de que ésta haya pasado a ser una enfermedad crónica, requiere una atención de mayor calidad y complejidad por parte de los profesionales sanitarios. El papel del farmacéutico hospitalario como un mero “dispensador de fármacos” ha quedado relegado en nuestro ámbito de trabajo y ha sido sustituido por un rol mucho más activo y dinámico. El farmacéutico se ha convertido en co-responsable, junto con el resto del equipo multidisciplinar, de los resultados clínicos de la farmacoterapia prescrita a cada paciente, demostrando que los farmacéuticos dedicados a la atención de los pacientes VIH+ son una pieza clave en el seguimiento farmacoterapéutico y en el uso racional del medicamento.

Con la intención de facilitar la labor del seguimiento farmacoterapéutico y obtener indicadores de resultados útiles como efectividad y seguridad de los fármacos, se creó la cohorte PSITAR (**P**rescripción y **S**eguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que **I**nician **T**ratamiento **A**nti**R**etroviral) y su herramienta específica de registro.

La línea de investigación en la que se enmarca la presente Tesis Doctoral pretende conocer las características demográficas y clínicas de la población de esta cohorte, así como su TAR, adherencia y efectos adversos relacionados. Además, se pretende conocer el cumplimiento de los indicadores de calidad relacionados con la AF al paciente VIH. Finalmente, se estudiará la adherencia y persistencia al TAR en esta cohorte y se analizarán factores asociados a no persistencia al régimen antirretroviral.

## 2.- HIPÓTESIS

- Las características demográficas, clínicas y relacionadas con la farmacoterapia de los pacientes de la cohorte PSITAR son similares a las del resto de la población española.
- Los indicadores de calidad de GESIDA relacionados con la AF se cumplen en esta cohorte.
- El principal factor asociado a la falta de persistencia es el tipo de TAR.

## 3.-OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GENERAL

- Analizar la adecuación del TAR en la cohorte PSITAR para implementar estrategias de mejora en la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos de los pacientes de dicha cohorte.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el perfil de prescripción y la complejidad del TAR en la cohorte.
- Determinar la adherencia y persistencia al TAR en la cohorte.
- Determinar factores predictivos de no persistencia al TAR en los pacientes con VIH+ naive incluidos en la cohorte PSITAR.
- Determinar el porcentaje de cumplimiento de los indicadores de calidad de la actividad asistencial GESIDA en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## 1.- DISEÑO

Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo. Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a la cohorte multicéntrica PSITAR. Esta cohorte fue creada para la realización del “Estudio de la Prescripción y Seguimiento Farmacoterapéutico de los pacientes que iniciaron TAR en el año 2011”. Es la primera cohorte destinada exclusivamente al seguimiento farmacoterapéutico liderado por los servicios de farmacia de los hospitales pertenecientes al estudio. Los pacientes incluidos en el estudio se incorporaron a la cohorte en los años 2011 y 2012.

## 2.- POBLACIÓN

Con la creación de la cohorte de seguimiento farmacoterapéutico PSITAR se ha pretendido solucionar uno de los mayores problemas al que tienen que hacer frente los profesionales sanitarios: programas informáticos de registros de dispensación heterogéneos y poco orientados al seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes. Esta plataforma permite, de manera sencilla, introducir y explotar parámetros demográficos, analíticos y farmacológicos de los pacientes al inicio del tratamiento y observar su evolución a lo largo de este.

La cohorte de pacientes naive VIH+ está formada por ocho hospitales pertenecientes al Servicio Andaluz de Salud con un total de 736 pacientes repartidos mayoritariamente entre los tres hospitales fundadores del proyecto: el Hospital Costa del Sol (Marbella), el Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz) y el Hospital Universitario Valme (Sevilla) (Figura 28).

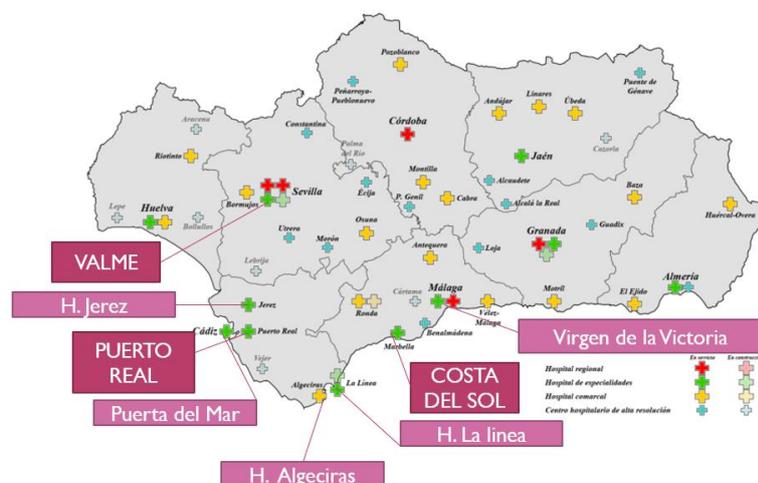


Figura 28. Hospitales pertenecientes a la cohorte PSITAR.

El Hospital Costa del Sol pertenece a la Agencia Sanitaria Costa del Sol, organización pública sanitaria de la Junta de Andalucía que depende de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Provee atención sanitaria como centro de referencia a 387.026 habitantes.

El Hospital Universitario de Puerto Real es un hospital de especialidades que atiende a una población de más de 300.000 habitantes censados.

El Hospital Universitario de Valme es un hospital de especialidades que pertenece al Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla. Atiende a una población de más de 400.000 personas.

## **2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años que iniciaron TAR en los hospitales pertenecientes a la cohorte PSITAR en los años 2011 y 2012. Los hospitales que incluyeron pacientes durante ese periodo fueron el Hospital Costa del Sol, el Hospital Universitario de Puerto Real y el Hospital Universitario de Valme.

## **2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron pacientes en ensayos clínicos y en programas de acceso expandido de fármacos, mujeres embarazadas y pacientes con tratamiento para profilaxis post-exposición con una duración inferior al mes de tratamiento.

## **3.- FUENTES DE INFORMACIÓN**

La cohorte PSITAR cuenta con una plataforma de recogida de datos online donde se cumplimenta una valiosa información para realizar el seguimiento farmacoterapéutico. El dominio creado estaba disponible con acceso restringido, y el acceso se facilitaba por parte de los coordinadores del proyecto. Todos los datos disponibles en la plataforma se encontraban correctamente anonimizados siendo imposible identificar a los pacientes por personas ajenas al estudio. Los requisitos técnicos de seguridad se detallan en el Anexo 1.

La plataforma proporciona los siguientes datos recogidos en la Tabla 28.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 28. Datos recogidos en la plataforma PSITAR.

VARIABLES	
DEMOGRÁFICAS	Sexo
	Edad
	Lugar de residencia
ANALÍTICAS	Carga viral plasmática
	Cifra de linfocitos CD4
	Colesterol total
	Colesterol LDL
	Transaminasas (AST/ALT)
	Aclaramiento de creatinina (Clcr)
FARMACOTERAPÉUTICAS	TAR de inicio
	Comorbilidades infecciosas
	Comorbilidades no infecciosas
	Efectos adversos asociados a la medicación
	Cambios de tratamiento
	Motivo del cambio de tratamiento
	Adherencia al tratamiento antirretroviral

La plataforma aporta varios apartados separados para anotar los inicios de tratamiento, los cambios y las revisiones periódicas realizadas en la consulta de AF. Además, permite la obtención de informes sobre los parámetros introducidos de manera sencilla e intuitiva (Figuras 29-31).

The screenshot displays the 'Inicio' (Home) page of the PSITAR platform. The interface includes a navigation menu on the left with options like 'PACIENTES', 'ACCIONES', 'INFORMES', 'GESTION DATOS', 'ADMINISTRACION', 'DOCUMENTACION', and 'AYUDA'. The main content area is divided into two sections: 'Pacientes' and 'Acciones'.

**Pacientes Table:**

ID	NOMBRE	APELLIDO 1	APELLIDO 2	NUMERO HISTORIA	FECHA NACIMIENTO	FECHA CREACION	FECHA REVISION
144 F	D	L		495194	28/01/1973	18/03/2012	03/05/2012
31 A	P	RH		139732	14/10/1977	09/09/2011	02/05/2012
55 A	T	E		158738	20/11/1974	06/09/2011	02/05/2012
139 A	V	R		91162	01/06/1971	18/03/2012	02/05/2012
145 I	C	P		457858	29/09/1946	18/03/2012	02/05/2012
84 J	F	L		501458	18/11/1976	05/10/2011	01/05/2012
146 L	G	C		368427	23/05/1957	18/03/2012	25/04/2012
50 J	P	P		486055	04/06/1966	06/09/2011	18/04/2012
141 N	A	B		453770	06/09/1989	18/03/2012	17/04/2012
123 F	J	C		471556	15/10/1987	11/03/2012	11/04/2012
128 K	A	M		85314	08/09/1970	11/03/2012	09/04/2012
19 M	B			460828	10/09/1963	25/08/2011	05/04/2012
116 M	R	G		92225	26/10/1964	11/03/2012	28/03/2012
138 F	J	J		377979	19/04/1982	18/03/2012	20/03/2012
135 L	E	T		265949	15/12/1955	18/03/2012	21/03/2012

**Acciones Table:**

ID	FECHA CREACION	TIPO ACCION	PROXIMA REVISION
279	22/02/2012	Inicio TAR	03/05/2012

Figura 29. Imagen de la pantalla inicial de acceso a la plataforma de recogida de datos de la cohorte PSITAR.

The screenshot shows the 'Inicio' (Start) page of the PSITAR platform. It features a navigation menu on the left with 'Inicio TAR' and 'Historico' highlighted. The main content area is divided into two sections: 'Identificación' (Identification) and 'Domicilio' (Address). The 'Identificación' section includes fields for Name, Surname 1, Surname 2, Clinical History Number, NUHSA, DNI - NIE, Birth Country, Birth Date, Age, Weight, Height, Sex, and a 'Naive' checkbox. The 'Domicilio' section includes dropdown menus for Country, Province, Municipality, and Postal Code, along with a phone number field. Below these forms is a 'Datos del paciente' (Patient Data) section with fields for HLA-B\*57:01 and Tropismo CCR5, and a 'Resistencia' (Resistance) section with buttons for 'N', 'D', and 'X'. A 'NOTA IMPORTANTE' (Important Note) at the bottom states that underlined and asterisked data are mandatory. 'Guardar' (Save) and 'Salir' (Exit) buttons are located at the bottom right.

Figura 30. Vista de una de las pantallas de la plataforma PSITAR.

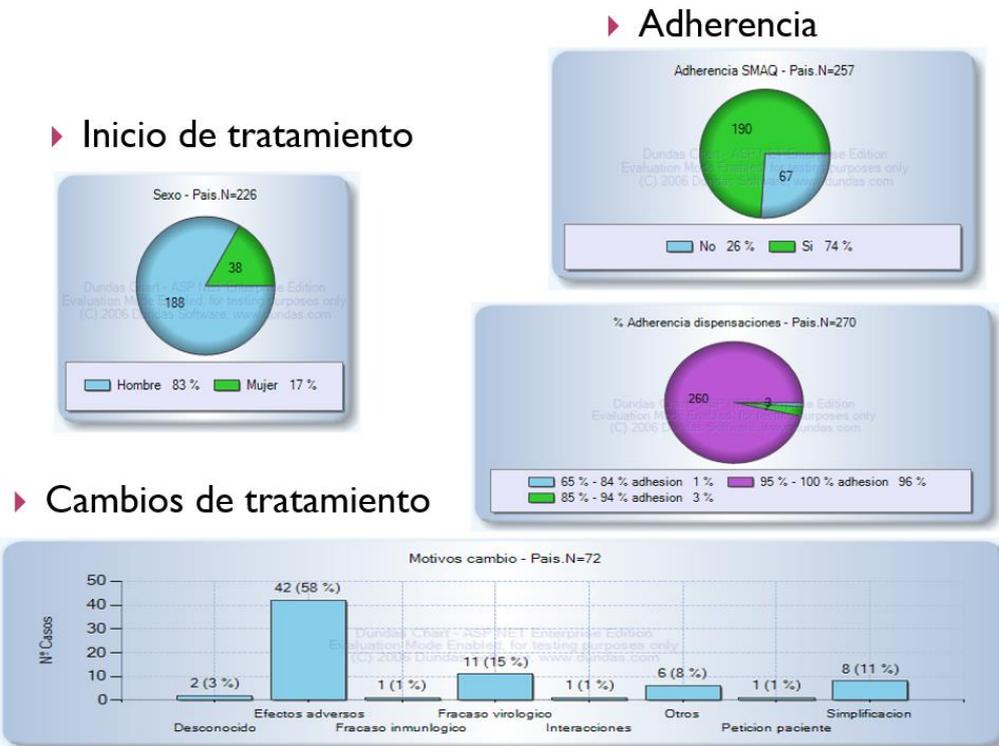


Figura 31. Ejemplos de informes y gráficos que se pueden obtener con la plataforma.

La recogida de los datos se produjo entre los años 2011 y 2013 a través de la plataforma destinada a tal fin. La fecha de cohorte para la medida de la persistencia fue el 31/12/2013.

## 4.- VARIABLES

Las variables recogidas para poder realizar el estudio se dividen en demográficas, analíticas, farmacoterapéuticas, relacionadas con la infección VIH, comorbilidades no infecciosas, relacionadas con el TAR y con la utilización de servicios sanitarios. Se obtuvieron de forma basal y a las 48 semanas del inicio de tratamiento.

### 4.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Edad** (Variable numérica)
- **Sexo** (Variable dicotómica Hombre/Mujer)

### 4.2 VARIABLES ANALÍTICAS y RELACIONADAS CON VIH

- **Carga viral plasmática** (copias/mL), considerando carga viral indetectable la cifra de  $\leq 50$  copias/mL (Variable dicotómica SI/NO).
- **Nivel de linfocitos CD4** (células/uL), clasificando los pacientes en niveles de linfocitos  $>500$  cel./mL;  $350-500$  cel./mL y  $\leq 350$  cel./mL.
- **Valoración de resistencias previas al inicio del primer tratamiento** (Variable dicotómica SI/NO).

### 4.3 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

- **Esquema de tratamiento antirretroviral y componentes de este.**

Se clasificaron los pacientes según si recibían tratamiento con 2 ITIAN+ITINN, 2 ITIAN + IP/p o 2ITIAN + InIn, una vez consultados los documentos de consenso de GESIDA/PNS sobre recomendaciones para el inicio de TAR en los años incluidos en el estudio (GESIDA/PNS 2011; GESIDA/PNS 2012). Las pautas de inicio preferentes y alternativas en aquel momento se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29. Combinaciones preferentes y alternativas de inicio del tratamiento antirretroviral de los años 2011 y 2012 (Nacional, 2012, 2011).

	2011	2012
<b>Preferente</b>	TDF/FTC/EFV TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+RAL* TDF/FTC+NVP* TDF/FTC+LPV/r* ABC/3TC+ATV/r* ABC/3TC+LPV/r* ABC/3TC+EFV*	TDF/FTC/EFV TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+RAL* TDF/FTC+NVP* TDF/FTC+LPV/r* ABC/3TC+ATV/r* ABC/3TC+LPV/r* ABC/3TC+EFV*
<b>Alternativas</b>	ABC/3TC+FPV/r TDF/FTC+SAQ/r ddl+3TC+EFV AZT/3TC+EFV AZT/3TC+ABC (c/s TDF) AZT/3TC+MVC	-
<b>*Estas pautas no han sido respaldadas como preferentes por la totalidad del panel.</b>		

- **Single-tablet regimen (STR)** (Variable Dicotómica SI/NO)

Se considera un esquema STR a aquellos que se administran en combinación fija, en un solo comprimido una sola vez al día. El primer tratamiento comercializado fue la combinación formada por EFV/FTC/TDF. Más tarde, se comercializó el combo con RPV (RPV/FTC/TDF) y en el momento del estudio se incorporaron al mercado los STR formados por los inhibidores de la integrasa como son el compuesto por EVG/COBI/FTC/TDF y por ABC/3TC/DTG. En la actualidad existen otros combos debido a la aparición en el mercado de TAF, BIC y DRV/COBI.

- **Less Drug Regimen (LDR)** (Variable Dicotómica SI/NO)

El TAR estándar está formado por una combinación de al menos tres fármacos. El concepto de LDR se basa en la disminución del número de fármacos manteniendo excelentes resultados de eficacia y disminuyendo la toxicidad. En este grupo se encuentran las monoterapias y las biterapias.

- **Índice de complejidad** (Variable cuantitativa)

El índice de complejidad (IC) es un indicador que valora de manera cuantitativa la carga posológica de los pacientes teniendo en consideración las características propias de cada tipo de medicamento.

El cálculo del índice de complejidad del TAR (ARC) se realizó a través de la herramienta adaptada del trabajo de Martin et al. (2007) donde se miden 15 ítems repartidos en 4 grandes

bloques: esquema de tratamiento, administración, instrucciones y preparación, valorando como estos influyen en la complejidad del TAR prescrito (Anexo 2) (Martin et al., 2007). Se consideró IC alto como una puntuación superior a 5 puntos. Para el cálculo de la complejidad del TAR se empleó una herramienta digital creada a partir de la original. Actualmente, el índice de complejidad global de la medicación se ha convertido en un aspecto imprescindible a valorar en el seguimiento farmacoterapéutico y se ha sustituido la herramienta exclusiva del TAR por la herramienta *Medication Regimen Complexity Index*, desarrollada por la Universidad de Colorado.

▪ **Adherencia al tratamiento** (Variable dicotómica SI/NO)

Se ha empleado el cuestionario *simplified medication adherence questionnaire* (SMAQ) y el registro de dispensaciones del servicio de Farmacia. El cuestionario SMAQ es un sencillo cuestionario con 6 ítems de amplio uso para la medida de la adherencia en pacientes con infección por el VIH (Figura 32) (Knobel et al., 2002). Para el cálculo de la adherencia a través del registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia, se empleó la fórmula porcentaje del número de unidades dispensadas entre número de unidades teóricas según prescripción médica, en un intervalo de tiempo de al menos 3 meses.

Se considera que un paciente es adherente al TAR si el valor de los registros de dispensaciones es  $\geq 95\%$  y tras aplicar el cuestionario SMAQ se obtiene un resultado positivo en adherencia.

1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? <sup>2</sup>	A: ninguna	
	B: 1 - 2	
	C: 3 - 5	
	D: 6 - 10	
	E: más de 10	
6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: ....	

Se considera no adherente: 1: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: B, C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.

La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa: A: 95 - 100 % adhesión; B: 85-94 %; C: 65-84 %; D: 30-64 %; E: < 30 %.

Figura 32. Cuestionario SMAQ.

- ***Persistencia al tratamiento antirretroviral*** (Variable Dicotómica SI/NO)

Se definió persistencia como tiempo en semanas desde el inicio del tratamiento hasta su discontinuación debida a modificación del tratamiento o abandono por más de 90 días.

- ***Discontinuación del tratamiento antirretroviral***

Se define discontinuación del tratamiento a cualquier cambio, modificación o interrupción del tratamiento durante el primer año de tratamiento. Las causas se han clasificado según el estudio de Elzi et al. (2010) en modificaciones del tratamiento debido a efectos adversos o toxicidad, fallo virológico, decisión del paciente, decisión del facultativo y otras razones (Elzi et al., 2010).

- ***Costes del tratamiento***

Los costes de cada régimen han sido calculados con el precio de venta de laboratorio (PVL) más el 4% de IVA. Si había una combinación de fármacos en formato combo se seleccionaba este precio y si eran medicamentos separados se sumaba el precio de todos los fármacos incluidos en el régimen. Los precios se obtuvieron del documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional del SIDA de 2011 (GESIDA/PNS. 2011).

- ***Adecuación a los indicadores de calidad***

Con la información procedente de estas variables, se calculó la adecuación de los indicadores de calidad de GESIDA seleccionados por estar relacionados con la AF. Estos indicadores se han descrito en la introducción de este documento y se encuentran disponibles en la web de GESIDA (<http://gesida-seimc.org/indicadores-de-calidad/>). A modo de resumen en la Tabla 30 se recogen los indicadores que se incluyeron en el estudio con su denominación, fórmula, población y valor estándar.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Tabla 30. Indicadores de calidad de la actividad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/SIDA (Von Wichmann et al, 2010).

<b>Indicadores de seguimiento de pacientes en tratamiento</b>				
<b>Nombre de indicador</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Fórmula</b>	<b>Población</b>	<b>Estándar</b>
<b>Adecuación de las pautas iniciales de TAR a las guías españolas de tratamiento antirretroviral (GESIDA/Plan Nacional del SIDA)</b>	EFFECTIVIDAD	Número de pacientes que inician TAR con alguna de las pautas de elección de GESIDA $\times 100$ / número de pacientes que inician TAR	Todos los pacientes VIH que inicien TAR. Excluyen a pacientes de ensayo clínico	<b>95%</b>
<b>Carga Viral indetectable (&lt; 50 copias/mL) en la semana 48 de seguimiento</b>	EFFECTIVIDAD	Número de pacientes que inician TAR y logran una CVP <50 copias/mL en la semana 48 de tratamiento $\times 100$ / número de pacientes que inician TAR	Todos los pacientes VIH que inicien TAR. Se excluyen fallecidos y cambios de residencia	<b>80%</b>
<b>Tratamiento con Abacavir (ABC) sin HLA-B*5701 previo</b>	SEGURIDAD	Número de pacientes que inician tratamiento con ABC sin análisis previo del HLA-B*5701 $\times 100$ / número de pacientes que inician tratamiento con ABC	Todos los pacientes VIH que inicien TAR con ABC. Se excluyen si han tomado ABC previamente	<b>0%</b>
<b>Cambios de tratamiento durante el primer año</b>	EFFECTIVIDAD	Número de pacientes que cambian alguno de los fármacos del TAR en los 12 meses posteriores al inicio $\times 100$ / número de pacientes que inician TAR	Todos los pacientes que inician TAR Se excluyen pérdidas de seguimiento, inicio en otros centros, Ensayos clínicos y embarazadas	<b>&lt;30%</b>
<b>Registro de la adherencia al tratamiento</b>	CONTINUIDAD	Número de pacientes con valoración de la adherencia en cada visita $\times 100$ / número de pacientes que inician TAR	Todos los pacientes infectados por el VIH con TAR	<b>95%</b>
<b>Estudio de resistencia en el fracaso virológico</b>	EFFECTIVIDAD	Número de pacientes en TAR con diagnóstico de fracaso virológico que disponen de prueba de resistencias genotípicas $\times 100$ / número de pacientes en TAR con fracaso virológico	Todos los pacientes en TAR con fracaso virológico. Se excluyen los pacientes con >1000 copias/mL	<b>90%</b>
<b>Gasto medio por paciente en primer tratamiento</b>	EFICIENCIA	Gasto total anual por antirretrovirales en pacientes que inician TAR durante los 12-24 meses anteriores/número total de pacientes que alcanzan CV indetectable a los 12 meses de inicio.	Todos los pacientes que han iniciado TAR en los 12-24 meses previos	<b>Mediana de GESIDA</b>

## 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias de las variables independientes y dependientes con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y percentil P25 y P75 en el caso de las variables que no siguieron una distribución normal. Las variables cuantitativas discretas y las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%).

### 5.2 ANÁLISIS INFERENCIAL

Las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas, con test previo de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se aplicó la t-Student y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en casos de distribución no normal.

El análisis de la persistencia se realizó a través de curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y el test Log-Rank, considerando evento la presencia de no persistencia. Para la identificación de las variables predictoras de no persistencia se realizó una regresión de Cox univariante y multivariante. Se incluirán en el modelo multivariante las variables con valor de  $p < 0.25$ .

Los resultados de los análisis univariante y multivariante se expresaron mediante Hazard Ratios con intervalos de confianza del 95% y representación gráfica de curvas de supervivencia.

En todas las comparaciones del análisis se consideraron diferencias significativas las estimaciones con  $p < 0.05$  de dos colas para hipótesis bilaterales y de una cola para hipótesis unilaterales.

El tratamiento estadístico se realizó con el paquete SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

### **5.3 TAMAÑO MUESTRAL**

Para identificar factores predictores independientes de discontinuación del tratamiento durante el primer año, se realizará un modelo multivariante de regresión COX ajustada por uno o más factores. Para ello el tamaño de muestra se calcula mediante una ecuación que tiene en el porcentaje de pacientes que discontinúa en la práctica real, el porcentaje de pacientes censurados y el efecto de otras covariables (Schmoor et al., 2000). Si tomamos un nivel de precisión del 80% ( $\beta=0.8$ ) y un nivel de confianza del 95%, asumiendo un HR de 2, un porcentaje de discontinuación del 30% durante el primer año, un porcentaje de pacientes censurados del 50%, es necesario incluir un mínimo 169 pacientes VIH naive. Para el cálculo se ha empleado la calculadora de Pertega y Pita (Anexo 4).

## **6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS, FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES**

### **6.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se declara que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni con animales ya que se trata de un estudio observacional. No se ha realizado ninguna intervención fuera de la práctica clínica habitual por lo que no existe riesgo para los pacientes.

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nuestra Señora de Valme emitió un dictamen favorable a este estudio “Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR”, siguiendo los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, 2013) (Anexo 3).

Al tratarse de un estudio observacional, con riesgo mínimo o nulo para los sujetos y en el que, en todo momento, se garantizó la confidencialidad de los datos de carácter personal a través de la anonimización de los datos, este estudio quedó exento de utilizar el consentimiento informado en los pacientes.

### **6.2 FINANCIACIÓN**

Se declara que no ha habido financiación específica para la realización de este estudio.

### **6.3 CONFLICTO DE INTERESES**

Se declara no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio.

## RESULTADOS



## 1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El estudio se desarrolló en dos fases, para la valoración del cumplimiento de los indicadores de calidad se hizo un corte que incluyó la población que inició tratamiento en 2011 con un año de seguimiento (Cohorte A) de 108 pacientes. Para la valoración de la adherencia y persistencia se tuvo en cuenta el total de la población incluida en el estudio (Cohorte A+B), 227 pacientes y se tomó como fecha fin el 31 de Diciembre de 2013.

### 1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANALÍTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

En el periodo de estudio, un total de 227 pacientes VIH mayores de 18 años, en tratamiento con TAR, cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 38 (RIC: 31-48) años. El 20.7 % de los pacientes tenía una edad igual o superior a 50 años. En la serie se observó un predominio del sexo masculino (82.4%) (Tabla 31).

Tabla 31. Características basales demográficas y analíticas.

Características Basales	Cohorte A	Cohorte A+B
<b>Total n</b>	108	227
<b>Hombres</b>	90 (83)	187 (82.4)
<b>Edad al inicio del TAR (Años)*</b>	40 (21-75)	38 (31-48)
<b>Edad</b>		
18-30	24 (22)	53 (23.3)
31-40	30 (28)	74 (32.6)
41-50	27 (25)	59 (26.0)
>50	27 (25)	41 (18.1)
<b>CD4 al inicio del TAR (Cel/uL)</b>		
<200	26 (24)	68 (30.0)
200-350	36 (33)	67 (29.5)
>350	46 (43)	92 (40.5)
<b>CV al inicio de TAR (Copias/mL)*</b>	66328 (19-4858589)	57545 (17000-155000)

Expresado en número (%); \* mediana + RIQ (Rango intercuartílico)

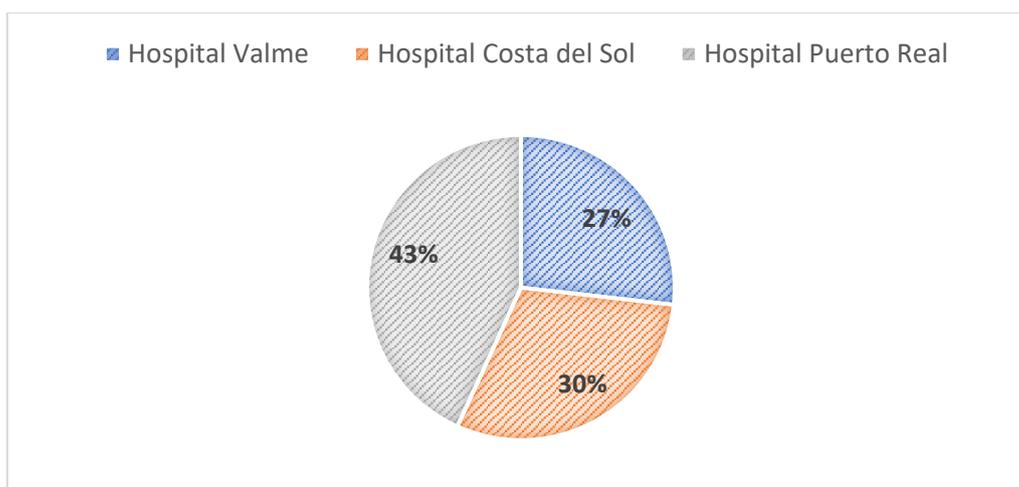


Figura 33. Distribución de pacientes según el centro al que pertenecen.

La distribución de los pacientes según los centros a los que pertenecían se muestra en la Figura 33, perteneciendo la mayoría de ellos (43.2%) al Hospital de Puerto Real. Los pacientes de los tres centros presentaban características basales homogéneas, excepto el porcentaje de mujeres que resultó ser significativamente inferior al de hombres en el Hospital de Valme ( $p=0.016$ ) (Tabla 32).

Tabla 32. Características basales demográficas y analíticas según el centro de procedencia

Características Basales	Hospital de Valme	Hospital Costa del Sol	Hospital Puerto Real	p
<b>Total n</b>	61	68	98	
<b>Hombres</b>	57 (93.4%)	56 (82.4%)	74 (75.5%)	<b>0.016</b>
<b>Edad al inicio TAR (Años)*</b>	36 (30-48)	39 (31-48)	40 (32-50)	0.470
<b>CD4 al inicio TAR (cel/uL)*</b>	278 (142-365)	294 (137-460)	339 (187-421)	0.241
<b>CV al inicio TAR (Copias/mL)*</b>	69.700 (9.570-145.000)	41.900 (14.550-177.750)	69.953 (22.630-164.833)	0.345

Expresado en número (%); \* mediana + RIQ (Rango intercuartílico)

## 1.2 TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Con relación al TAR prescrito en la cohorte global A+B, predominaron los regímenes basados en un ITINN (65.2%) junto con el backbone FTC/TDF, seguido del tratamiento con IP/p (26.4%). En el apartado otros se han clasificado regímenes no tradicionales, donde se incluyen las biterapias y monoterapias (Figura 34).

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

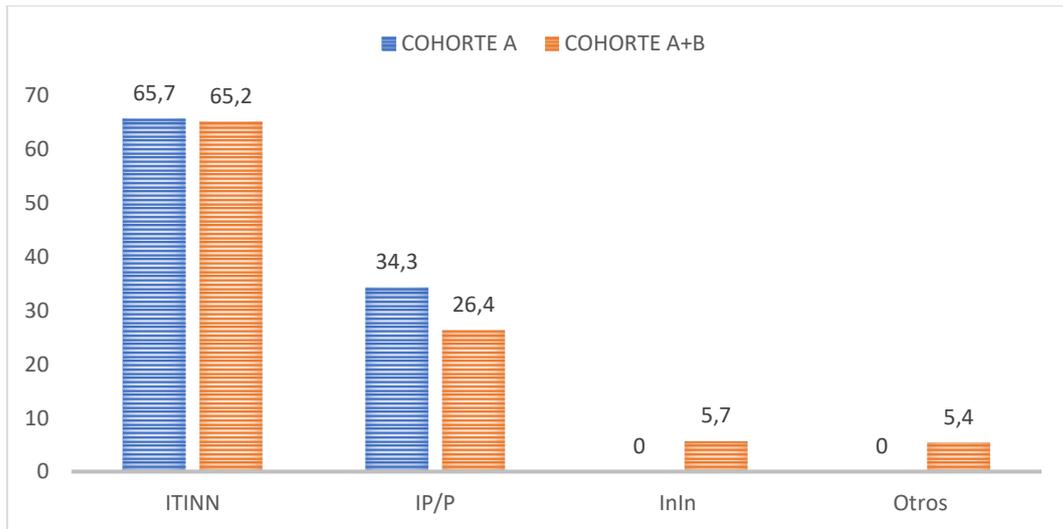


Figura 34. Distribución de pacientes según la familia de TAR prescrito (ITIAN=Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN=Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP/p=Inhibidores de la proteasa potenciados; InIn=Inhibidores de la integrasa).

Los principales esquemas de tratamiento prescritos se detallan en la Figura 35. En la cohorte global A+B destaca el uso de la combinación de FTC/TDF/EFV (55.9%) como pauta mayoritaria de inicio, seguido de FTC/TDF+ATV/r (11.0%) y de FTC/TDF+DRV/r (9.7%). La combinación en regimen STR fue usada de forma mayoritaria (59.9%).

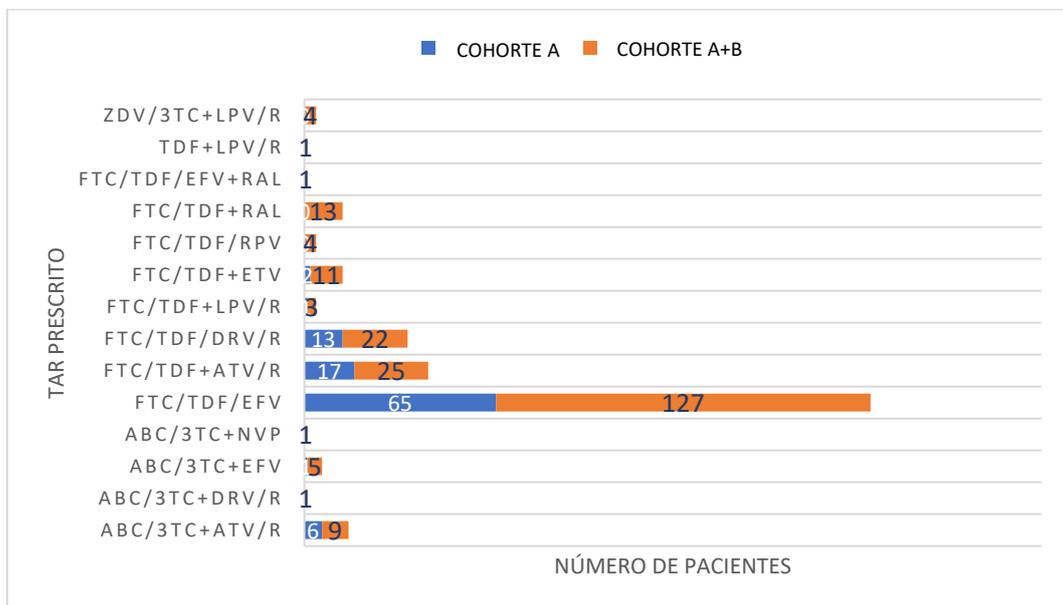


Figura 35. Distribución de pacientes según la combinación de fármacos que componen el de TAR prescrito. (3TC: Lamivudina; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabina; LPV: Lopinavir; NVP: Nevirapina; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RPV; Rilpivirina; TDF: Tenofovir Dixopropilo; ZDV: Zidovudina).

### 1.3 COMPLEJIDAD DEL TAR

El indicador utilizado para determinar la complejidad farmacoterapéutica fue el ARC. La mediana de complejidad fue 1.75 (RIQ: 1.75-4.25) en la cohorte A+B. En la Figura 36 se describe el IC en función del apartado de cálculo.

La mediana de los valores en el cálculo del índice de complejidad asociado al número de comprimidos (ICA), índice de complejidad asociado a la posología (ICB) e índice de complejidad de las instrucciones específicas (ICD) fueron, respectivamente, 0.5 (RIC: 0.5-1.5), 0.25 (0.25-0.75) y 1 (1-2). No se detectó ninguna administración que no fuera por vía oral y los fármacos usados no requerían de una conservación específica por lo que ambos apartados no tienen puntuación. Se aprecia que el componente principal que afecta a la complejidad farmacoterapéutica del TAR son las instrucciones específicas de toma de medicación y su relación con la alimentación. El 93.0% de los pacientes presentaba un índice de complejidad bajo (< 5 puntos).



Figura 36. Distribución del índice de complejidad farmacoterapéutica en el apartado A (Número de comprimidos), B (Frecuencia), C (Vía de administración), D (Instrucciones) y E (Conservación).

## 1.4 ADHERENCIA Y PERSISTENCIA

Del total de pacientes, se realizó la valoración de la adherencia en 164 (59.2%) . De ellos, el 78.0% (128) fueron adherentes al TAR a las 48 semanas de iniciar el tratamiento (Cohorte A+B n=227).

En relación con la persistencia al tratamiento, la mediana de seguimiento fue 59 semanas (RIQ: 24.3-102-8). El 56.8% de los pacientes persistieron con el mismo tratamiento inicial durante el desarrollo del estudio, discontinuando el 40.5% en las primeras 48 semanas de tratamiento. La principal causa de discontinuación fueron los efectos adversos (70.0%), seguida de otras causas no prefijadas (11.0%) y un 10.0% debido a decisión del facultativo, principalmente debido a simplificación del TAR (Figura 37).

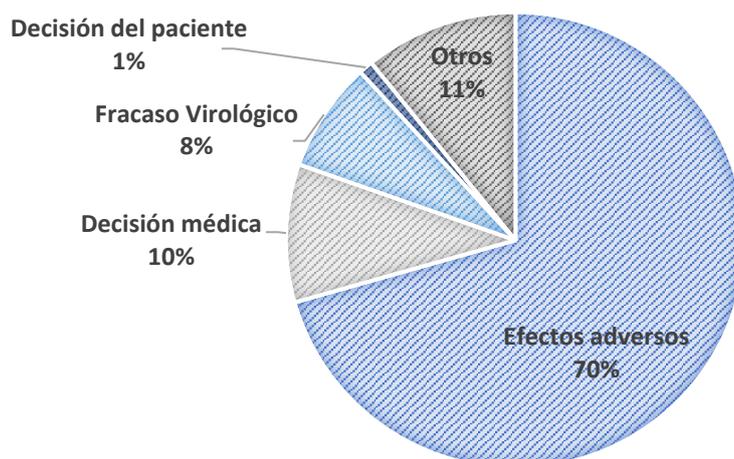


Figura 37. Causas de discontinuación del TAR en la población estudiada (n=227).

## 1.5 CUMPLIMIENTO DE LOS INDICADORES DE GESIDA

En la Tabla 33 se recoge de forma resumida el cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA estudiados, que se describirá en los siguientes apartados. Se ha utilizado la muestra de la población A (n=108). En la figura 38 se representa de forma gráfica.

Tabla 33. Resumen del cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA en la cohorte estudiada.

Indicadores		Estándar	Estudio
1 Adecuación de las pautas iniciales de TAR a las guías españolas (GESIDA/Plan Nacional del Sida)	Número de pacientes que inician TAR con alguna de las pautas de elección de GESIDA $\times$ 100/ número de pacientes que inician TAR	95%	96.3%
2 Carga viral indetectable (< 50 copias/mL) en la semana 48 de seguimiento.	Número de pacientes que inician TAR y logran una CVP <50 copias/mL en la semana 48 de tratamiento $\times$ 100/ número de pacientes que inician TAR	80%	74.1%
3 Tratamiento con abacavir (ABC) sin HLA-B*5701 previo	Número de pacientes que inician tratamiento con ABC sin análisis previo del HLA-B*5701 $\times$ 100/ número de pacientes que inician tratamiento con ABC	0%	0% (0)
4 Cambios de tratamiento durante el primer año	Número de pacientes que cambian alguno de los fármacos del TAR en los 12 meses posteriores al inicio $\times$ 100/ número de pacientes que inician TAR	<30%	25.9%
5 Registro de la adherencia al tratamiento	Número de pacientes con valoración de la adherencia en cada visita $\times$ 100/ número de pacientes que inician TAR	95%	87.0%
6 Estudio de resistencia en el fracaso virológico	Número de pacientes en TAR con diagnóstico de fracaso virológico que disponen de test de resistencias genotípicas $\times$ 100/ número de pacientes en TAR con fracaso virológico.	90%	80%
7 Gasto medio por paciente en primer tratamiento	Total gasto anual por antirretrovirales en pacientes que inician TAR durante los 12-24 meses anteriores/número total de pacientes que alcanzan CV indetectable a los 12 meses de inicio.	9.403,8 euros	11.680 euros

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

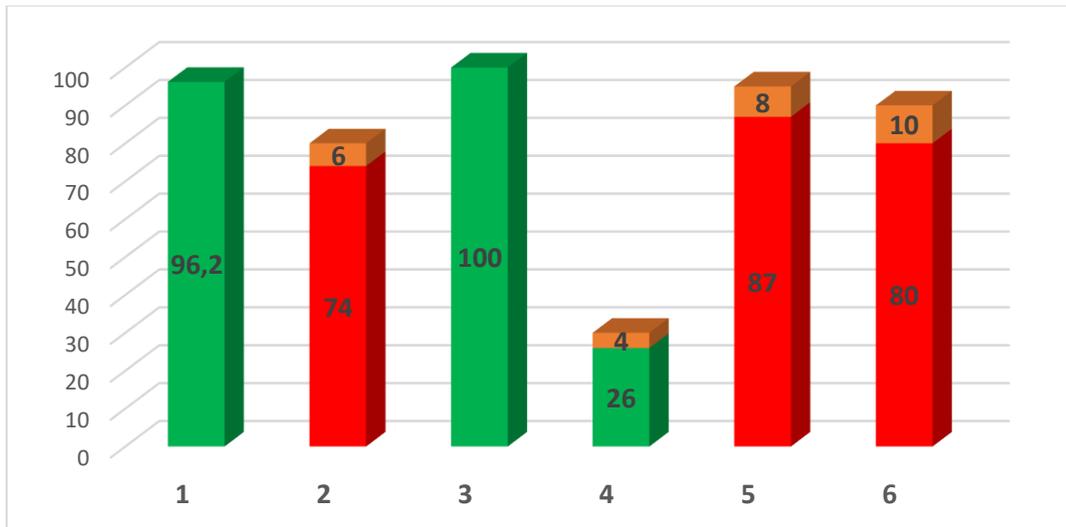


Figura 38. Cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA. Verde: Cumplido; Rojo: No cumplido; Naranja: Falta para alcanzar el umbral.

### 1.5.1 ADECUACIÓN DE LAS PAUTAS INICIALES DE TAR A LAS GUÍAS ESPAÑOLAS (GESIDA/Plan Nacional del Sida)

El TAR prescrito a los pacientes se detalla en la Figura 39 y se valoró en la cohorte inicial (A) de 108 pacientes. La amplia mayoría de pacientes (96.3%) inició con un régimen antirretroviral clasificado como preferente en las guías españolas (GESIDA, 2011), superando el límite superior del intervalo del indicador del 95.0% (Cohorte A: 108 pacientes).

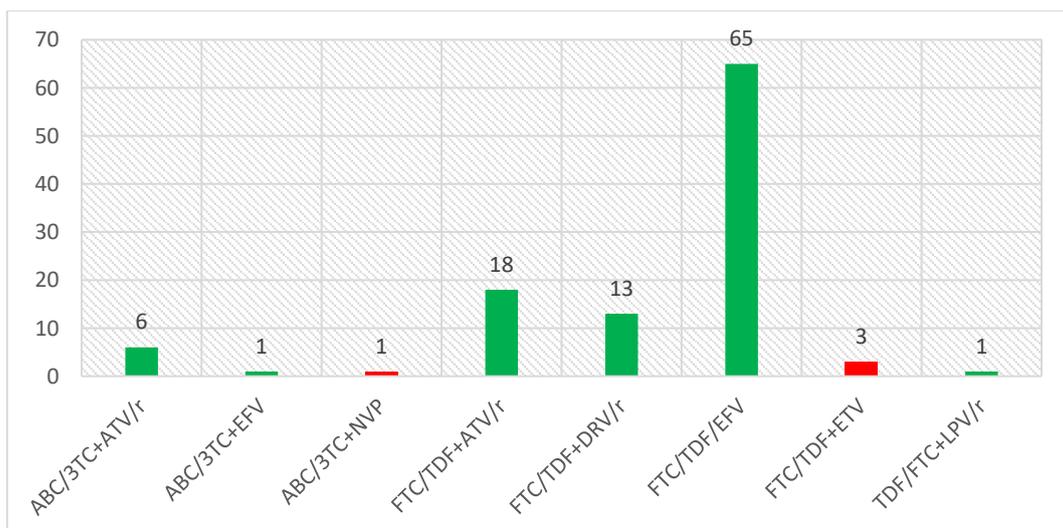


Figura 39. Adecuación del TAR prescrito a las guías vigentes (GESIDA, 2011). Verde: Preferente; Rojo: No Preferente. 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; r: ritonavir; TDF: tenofovir disoproxil.

### 1.5.2 CARGA VIRAL INDETECTABLE (< 50 COPIAS/ML) EN LA SEMANA 48 DE SEGUIMIENTO

El porcentaje de pacientes que inició el TAR y lograron una CVP <50 copias/mL en la semana 48 de tratamiento fue de 74.1%, no alcanzando el umbral de calidad mínima definido en el 80.0% de los pacientes. Al igual que el resto de indicadores de calidad, se valoró en la cohorte A.

### 1.5.3 TRATAMIENTO CON ABACAVIR (ABC) SIN HLA-B\*5701 PREVIO

Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con ABC en esta cohorte (8 pacientes), tenían análisis previo del HLA-B\*8701. Por tanto, el indicador se cumple ya que ninguno de los pacientes inició TAR con ABC sin realizarse la prueba del HLA-B\*8701.

### 1.5.4 CAMBIOS DE TRATAMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO

En relación a los cambios de tratamiento durante el primer año de TAR, se estimó que una cifra adecuada no debería superar el 30.0% de los pacientes. En el presente estudio, se produjo la modificación del tratamiento durante los primeros 12 meses en el 25.9% de los casos (28 pacientes de los 108 incluidos en la cohorte A). Las causas de discontinuación se muestran en la Figura 40, siendo la principal causa de discontinuación los efectos adversos (61.0%) seguido del fracaso virológico en el 18.0% de los pacientes.

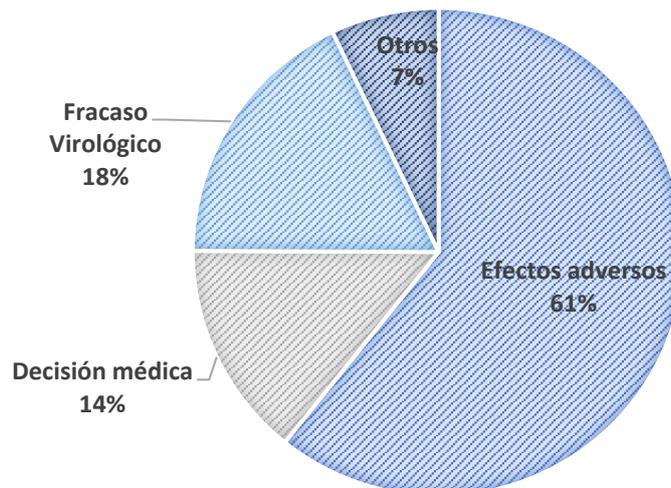


Figura 40. Causas de discontinuación del TAR en la población estudiada (n=108).

### 1.5.5 REGISTRO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Del total de pacientes de la cohorte A (n=108), solo el 87.0% tuvo al menos una valoración de la adherencia en el periodo estudiado, no alcanzándose el nivel adecuado del indicador. El porcentaje de pacientes adherentes fue del 75.5% (71 pacientes).

### 1.5.6 ESTUDIO DE RESISTENCIA EN EL FRACASO VIROLÓGICO

En el presente estudio, 28 pacientes discontinuaron el TAR durante el primer año en la cohorte A (n=108), cinco de ellos motivados por un fracaso virológico. De estos pacientes, sólo en el 80.0% se realizó un estudio de resistencias genotípicas, no alcanzándose un valor óptimo en relación con este indicador (90.0%).

### 1.5.7 GASTO MEDIO POR PACIENTE EN EL PRIMER TRATAMIENTO

El gasto medio por paciente en el primer tratamiento fue 8.652,38 euros. Si ajustamos esa cantidad por el número de pacientes con CVP indetectable (80), obtenemos un valor por tratamiento anual de 11.680 euros, cifra superior a la mediana de coste de los tratamientos considerados preferentes en las guías GESIDA de 2011 (9.403,8 euros) (Figura 41). En el Anexo 5 se expone la información detallada del cálculo del coste de los tratamientos por paciente.

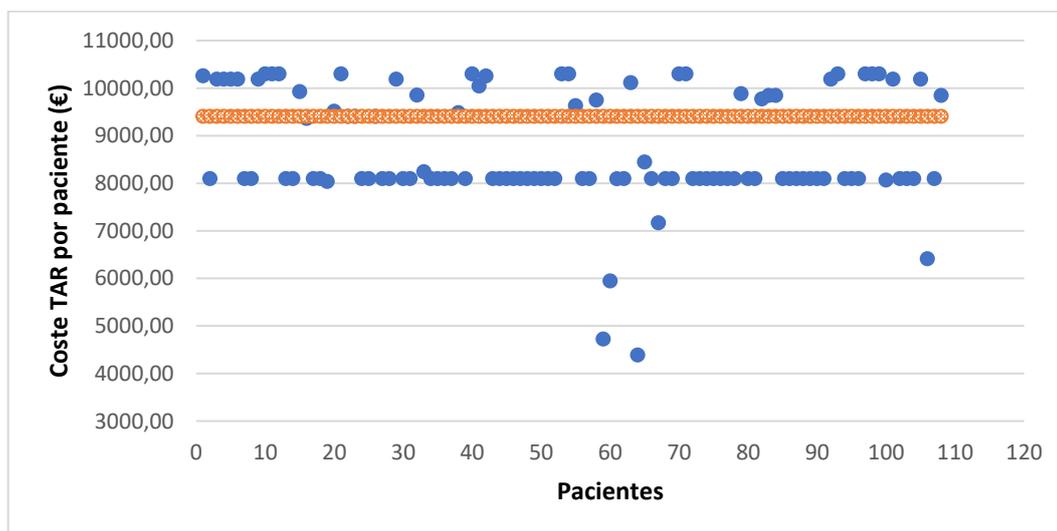


Figura 41. Coste del TAR por paciente de la cohorte estudiada. Naranja: Mediana de coste de TAR pautas preferentes GESIDA/PNS 2011; Azul: Coste de cada paciente incluido en la cohorte.

### 1.5.8 COMPARATIVA DE INDICADORES DE CALIDAD ENTRE CENTROS

El análisis del cumplimiento de los indicadores por cada centro mostró diferencias significativas tanto clínica como estadísticamente en la calidad de la asistencia en los centros participantes (Figura 42). En el caso de la adecuación a guías, tanto en el Hospital de Valme como en el Hospital Costa del Sol la adhesión a las guías fue máxima mientras que en el Hospital de Puerto Real fue del 84.6% ( $p<0.05$ ).

En cuanto a la CV indetectable obtuvo mejores resultados el Hospital de Puerto Real (84.6%), superando el valor umbral. Sin embargo, ni en el Hospital Costa del Sol (69.8%) ni en el Hospital de Valme (72.4%) se llegó al valor umbral aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

El indicador de Abacavir y la solicitud previa de HLA-B\*8701 se cumplió de forma exhaustiva en todos los centros, lo que indica que es una práctica con gran implantación en la práctica clínica.

En relación a la discontinuación del primer TAR, todos los centros se encontraron en niveles adecuados, no existiendo diferencias estadísticas entre ellos.

La adherencia al TAR fue excelente en dos de los tres centros, teniendo el Hospital Costa del Sol unos valores subóptimos (41%) ( $p<0.05$ ). De la misma manera, el estudio de resistencia se realizó tras fracaso virológico en todos los pacientes de los Hospitales Costa de Sol y Valme ( $p<0.05$ ).

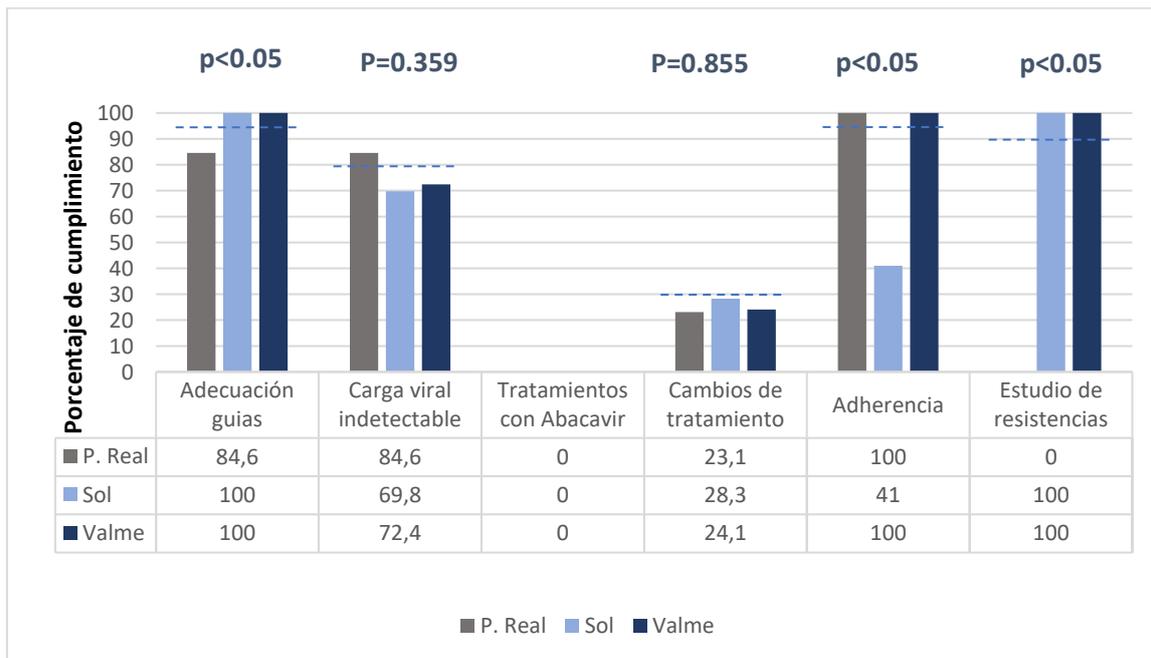


Figura 42. Comparativa de los indicadores de calidad en los centros pertenecientes a la cohorte A ( n=108).

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Finalmente, en cuanto al indicador de costes, todos los centros se encontraban por encima de lo que marcaban las guías GESIDA. El Hospital de Puerto Real es el que presentaba unos costes más ajustados y cercanos a este umbral (Figura 43).

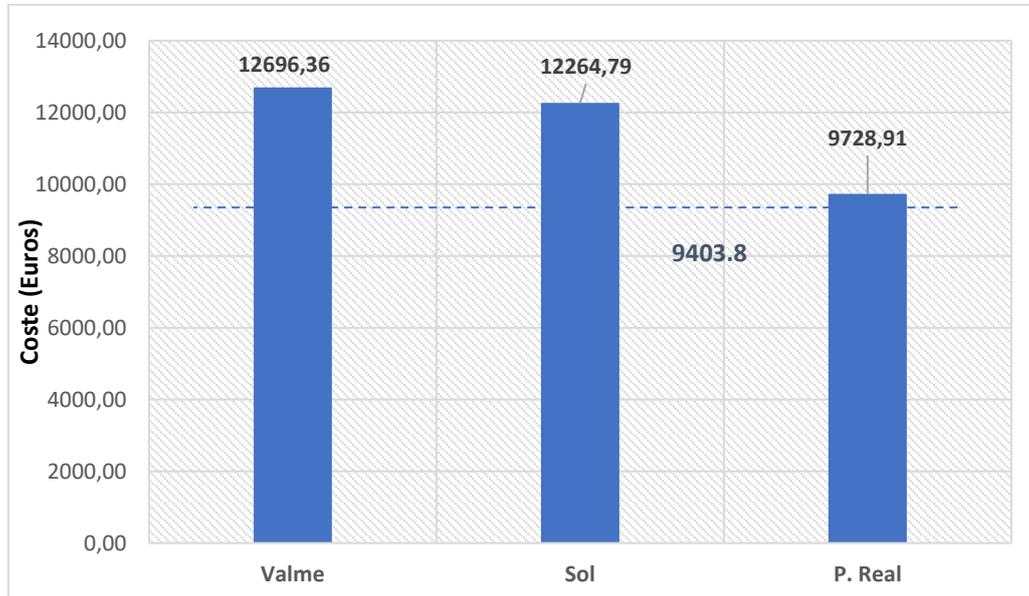


Figura 43. Comparativa de indicador de coste en los diferentes centros de la cohorte A.

## 2.- ANÁLISIS INFERENCIAL

Para todo el análisis inferencial se ha tenido en cuenta la muestra de la cohorte A+B (n=227 pacientes).

Para analizar la persistencia al TAR se empleó la técnica Kaplan Meier. La identificación de las variables predictoras de no persistencia se realizó a través de una regresión de COX univariante y posteriormente multivariante.

Las variables que se han analizado en el análisis univariante han sido sexo, edad, niveles de CVP, niveles de CD4, tipo de TAR, régimen STR, complejidad del TAR y adherencia.

En el análisis multivariante se incorporaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de TAR, régimen STR e índice de complejidad del TAR.

### 2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

El 45.4% de los hombres discontinuó el tratamiento frente al 32.5% de las mujeres, no existiendo diferencias significativas ( $p=0.09$ ). En la Tabla 34 y la Figura 44 se muestran los resultados de la variable sexo y su relación con el tiempo hasta la discontinuación del TAR, donde tampoco se apreciaron diferencias significativas según sexo.

Tabla 34. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función del sexo (días).

Sexo	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombres	609.717	31.608	547.766	671.668	<b>609.000</b>	97.381	418.134	799.866
Mujeres	500.331	62.102	378.612	622.050	<b>337.000</b>	139.705	63.179	610.821
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

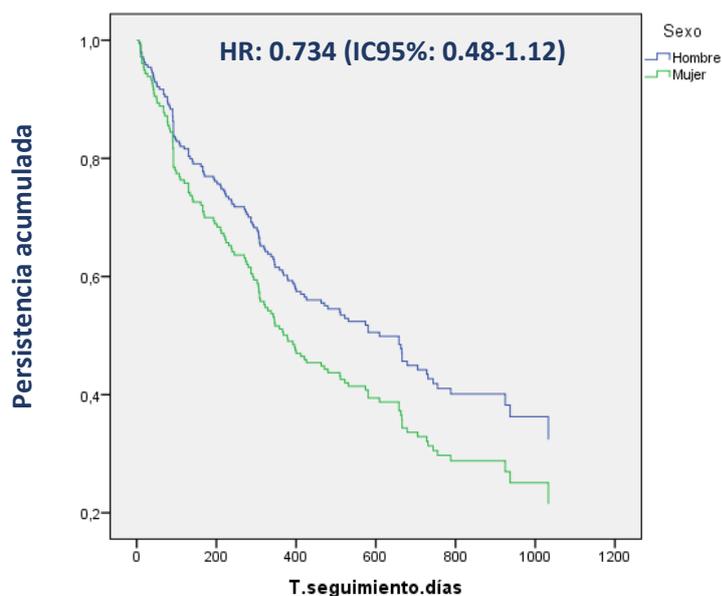


Figura 44. Curva de persistencia al TAR en función del sexo.

En relación a la influencia de la edad en la persistencia al tratamiento, el 44.4% de los pacientes menores de 50 años persistieron con el mismo régimen frente al 38.3% de los  $\geq 50$  años ( $p= 0.278$ ). En la Tabla 35 y la Figura 45 se aprecia que tampoco existen diferencias en la mediana de persistencia según la edad.

Tabla 35. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la edad (días).

Edad	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Edad < 50	601.676	32.153	538.657	664.696	<b>581.000</b>	110.737	363.955	798.045
Edad $\geq$ 50	551.061	59.869	433.717	668.405	<b>531.000</b>	130.101	276.001	785.999
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

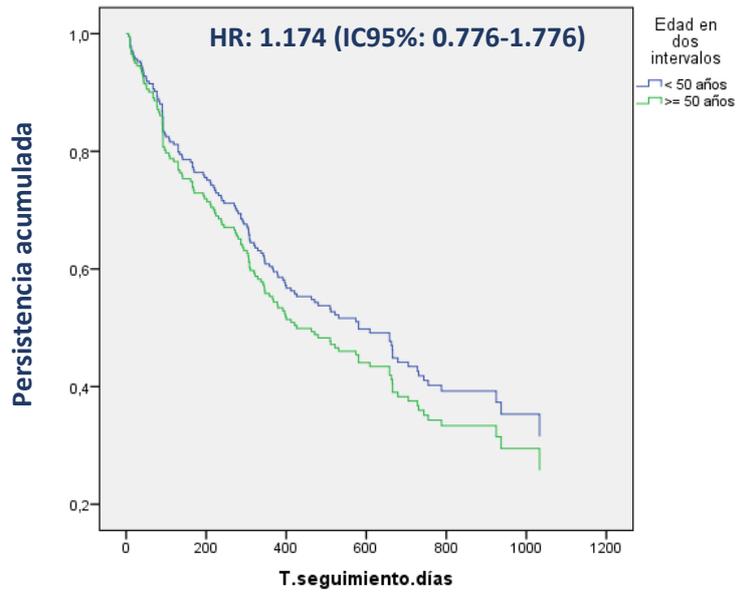


Figura 45. Curva de persistencia al TAR en función de la edad.

Respecto a la CVP, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento y los pacientes que presentaron CVP basal alta o baja (43.2% en ambos casos) ( $p=0.551$ ). En la mediana de persistencia tampoco se producen diferencias significativas (Tabla 36/Figura 46).

Tabla 36. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la CVP (días).

Carga Viral basal	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<100000	609.596	34.087	542.785	676.407	<b>581.000</b>	76.766	430.539	731.461
≥100000	557.495	50.643	458.236	656.754	<b>392.000</b>	127.593	141.919	642.081
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

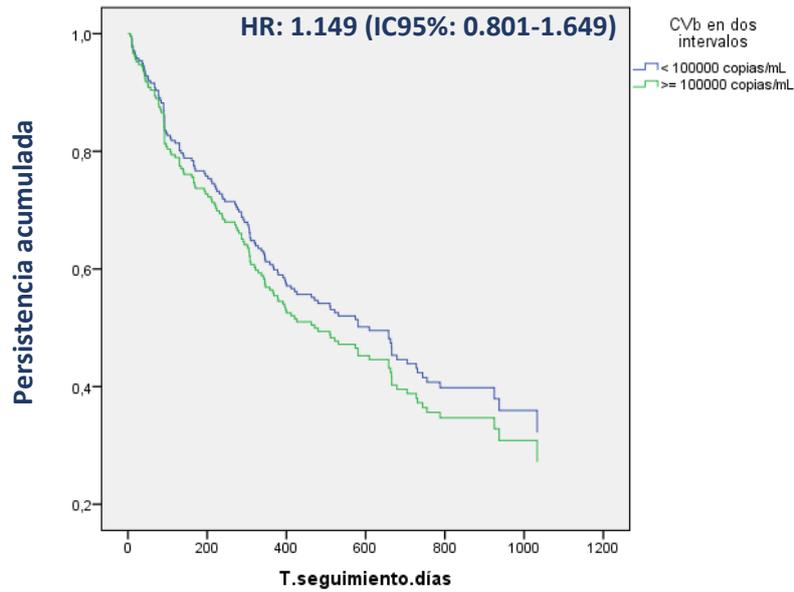


Figura 46. Curva de persistencia al TAR en función de la carga viral basal (CVP).

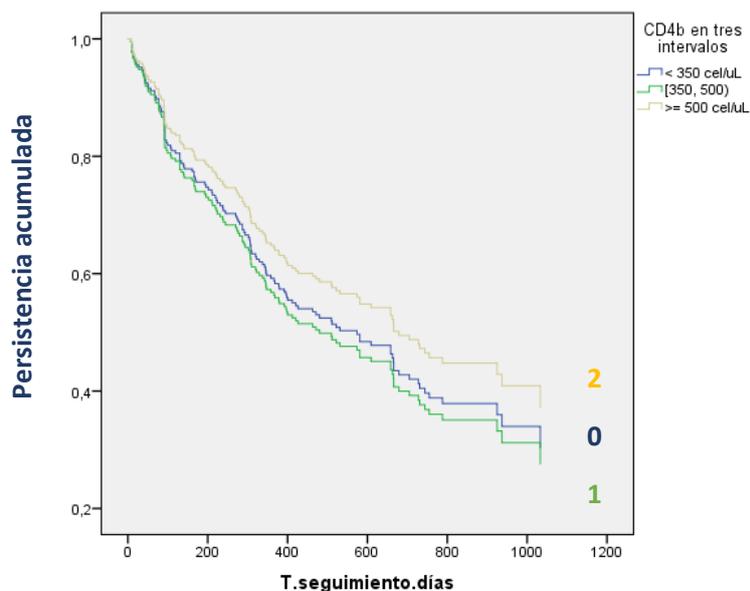
Los resultados de la variable cifra de CD4, estratificada en tres categorías, y su relación con la persistencia al tratamiento se muestran en la Tabla 37 y la Figura 47. No existieron diferencias estadísticamente significativas ni en las medianas de persistencia ni en el porcentaje de pacientes que discontinuaron el primer tratamiento 55.6% en pacientes con más de 500 CD4 vs 63.3% en aquellos con 350-500 CD4 vs 50.0% en los que presentaron menos de 350 CD4) ( $p=0.421$ ).

Tabla 37. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la cifra de linfocitos CD4 (días).

CD4	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<350	589.209	37.704	515.310	663.109	<b>511.000</b>	109.126	297.114	724.886
350-500	563.444	52.729	460.094	666.793	<b>421.000</b>	107.408	210.479	631.521
≥500	649.664	73.070	506.448	792.881	<b>731.000</b>	138.380	459.775	1002.225
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR



	Sig.	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
<b>CD4 basal (&lt;350)</b>	0.675		<b>Referencia</b>	
<b>CD4 basal (1) (350-500)</b>	0.703	1.079	0.730	1.595
<b>CD4 basal (2) (<math>\geq 500</math>)</b>	0.494	0.828	0.483	1.422

Figura 47. Curva de persistencia al TAR en función de la cifra de linfocitos CD4.

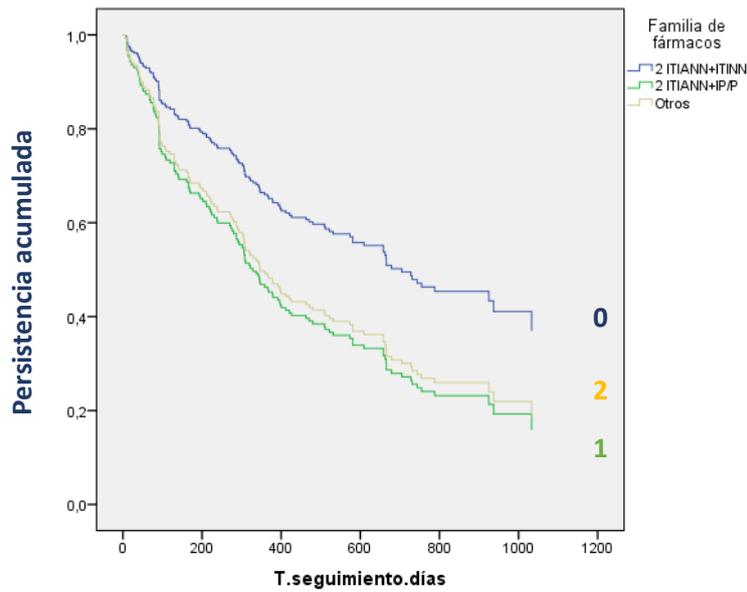
Los resultados de la variable tipo de TAR y su relación con la persistencia al tratamiento se muestran en la Tabla 38 y la Figura 48. Se produjo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes que discontinuaron el TAR con un régimen basado en 2ITIAN+IP/p (71.9%) y los que estaban en tratamiento con 2ITIAN+ITINN (50.3%) o con otros regímenes (57.1%) ( $p=0.015$ ). Asimismo, de forma univariante, los pacientes que tenían prescrito un TAR compuesto por 2 ITIAN + IP/p tenían el doble de riesgo (1.85) de discontinuar el tratamiento respecto a 2 ITIAN+ITINN.

Tabla 38. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la familia TAR (días).

Tratamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2ITIAN+ITINN	658.211	34.590	590.415	726.007	<b>666.000</b>	59.227	549.916	782.084
2ITIAN + IP/p	443.911	47.314	351.176	536.647	<b>320.000</b>	28.121	264.884	375.116
Otros	386.071	79.503	230.246	541.897	<b>222.000</b>	94.477	36.825	407.175
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR



	Sig.	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
<b>2 ITIAN + ITINN</b>	<b>0.004</b>		<b>Referencia</b>	
<b>2 ITIAN + IP/r</b>	<b>0.001</b>	<b>1.852</b>	<b>1.279</b>	<b>2.680</b>
<b>Otros</b>	0.152	1.708	0.820	3.558

Figura 48. Curva de persistencia al TAR en función de la familia TAR.

El uso de un régimen STR (un comprimido único) se relacionó de forma estadísticamente significativa con presentar un porcentaje inferior de discontinuación (67.0% aquellos pacientes sin STR frente a 50.0% con STR), así como una mediana de tiempo de persistencia mayor (666 días con STR frente a 358 sin STR) (Tabla 39/Figura 49).

Tabla 39. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función del régimen STR (días).

STR	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	499.604	42.700	415.912	583.295	<b>358.000</b>	41.712	276.245	439.755
Si	652.729	36.904	580.398	725.060	<b>666.000</b>	68.386	531.963	800.037
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

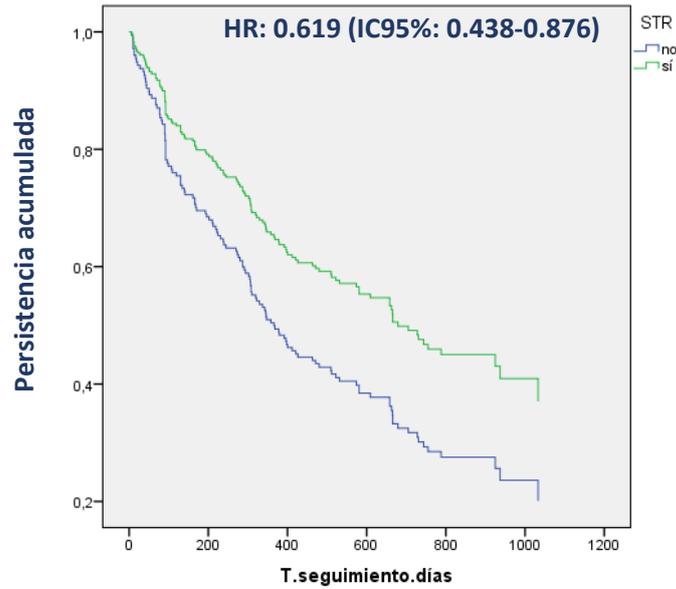


Figura 49. Curva de persistencia al TAR en función de régimen STR/no STR.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, no influyó en el porcentaje de pacientes que discontinuaron, siendo de 49.2% en los pacientes adherentes frente a un 50.0% en los no adherentes, ni en la mediana de tiempo hasta la discontinuación (Tabla 40/Figura 50).

Tabla 40. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de adherencia al TAR (días).

Adherencia	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
si	674.915	36.563	603.252	746.578	<b>731.000</b>	60.959	611.520	850.480
no	627.972	75.214	480.553	775.391	<b>679.000</b>	225.265	237.480	1120.520
Global	665.030	32.980	600.389	729.671	728.000	67.936	594.845	861.155

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

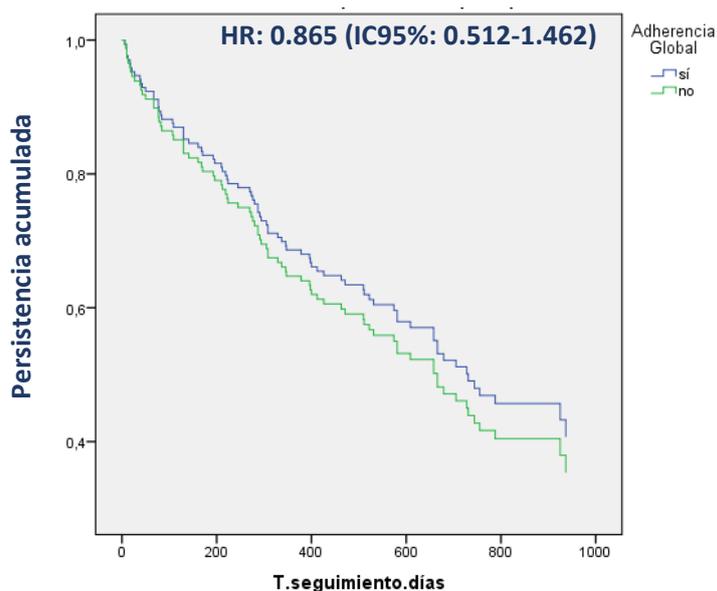


Figura 50. Curva de persistencia al TAR en función de la adherencia al TAR.

Finalmente, el análisis de la relación entre el índice de complejidad del TAR y la persistencia al tratamiento, mostró que no existen diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento entre aquellos que presentaron un bajo IC frente al alto (55.5% vs. 75.0%, respectivamente) ( $p=0.102$ ). No obstante, se observó una tendencia a que un IC alto favoreciera la no persistencia respecto a un IC bajo; faltaría tamaño muestral para tener poder estadístico y demostrarlo. En cuanto al tiempo de persistencia, se constató una tendencia que indica que los pacientes con IC bajo tienen tiempos de persistencia mayores, pero de nuevo falta potencia estadística para obtener la significación ( $p=0.082$ ) (Tabla 41/Figura 51).

Tabla 41. Medias y medianas del tiempo de persistencia en función de la complejidad del TAR (días).

IC	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bajo	603.281	29.587	545.291	661.271	<b>609.000</b>	67.569	476.564	741.436
Alto	411.448	93.556	228.079	594.817	<b>273.000</b>	42.000	190.680	355.320
Global	591.022	28.482	535.197	646.846	574.000	75.411	426.195	721.805

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

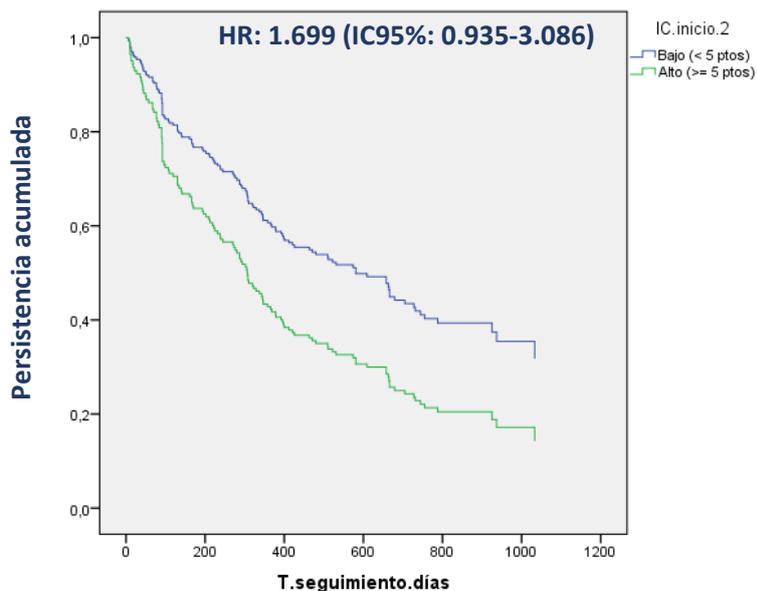


Figura 51. Curva de persistencia al TAR en función de la complejidad del TAR.

## 2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para establecer la relación que existe entre las diferentes variables estudiadas teniendo en cuenta y ponderando el resto de variables es necesario realizar un análisis multivariante. Para ello se incluyeron todas las variables con significación estadística, aquellas que presentaron un p valor inferior a 0.25, así como el sexo y edad, que se suelen incluir de acuerdo a los preceptos estadísticos. En la Tabla 42 se muestran las variables incluidas en el modelo multivariante.

Tabla 42. Variables introducidas en el análisis multivariante y su codificación

		Frecuencia	Variables Dicotómicas	Variables con más de 2 variables
Sexo	1=Hombre	<b>186</b>	<b>0</b>	
	2=Mujer	<b>39</b>	<b>1</b>	
Edad	0=< 50 años	<b>179</b>	<b>0</b>	
	1=>= 50 años	<b>46</b>	<b>1</b>	
Familia	1=2 ITIAN+ITINN	<b>147</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	2=2 ITIAN+IP/p	<b>64</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
	3=Otros	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
STR	0=no	<b>89</b>	<b>0</b>	
	1=sí	<b>136</b>	<b>1</b>	
IC	0=Alto (< 5 puntos)	<b>211</b>	<b>0</b>	
	1=Bajo (>= 5 puntos)	<b>14</b>	<b>1</b>	

IC: Índice de complejidad; STR: Single Tabled regimen.

En esta tabla, además de las variables incluidas, se refleja la frecuencia de aparición de cada variable y su codificación tomándose el 0 como variable referencia para analizar los resultados estadísticos.

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

Una vez introducidas todas las variables en la regresión de COX multivariante, los pacientes con un régimen basado en la familia de fármacos 2 ITIAN+IP/p frente a los que tenían prescritos 2 ITIAN+ITINN presentaban un mayor riesgo de discontinuar el tratamiento ( $p=0.025$ ). Además, los pacientes que mostraron una complejidad del TAR alta tenían una tendencia a un mayor riesgo de discontinuación, pero no se alcanzó la significación estadística posiblemente por el tamaño muestral ( $p=0.054$ ).

Las variables sexo, edad y tratamiento STR no alcanzaron la significación estadística por lo que no se puede establecer relación con la persistencia en este estudio (Tabla 43).

Tabla 43. Variables introducidas en el análisis multivariante y su significación estadística

Variables	Sig.	HR	95,0% CI HR	
			Inferior	Superior
Edad	0.584	1.128	0.732	1.738
Sexo	0.552	0.871	0.551	1.375
2ITIAN+ITINN	0.080			
<b>2ITIAN+IP/p</b>	<b>0.025</b>	<b>2.826</b>	<b>1.141</b>	<b>6.995</b>
Otros	0.087	2.703	0.864	8.459
STR	0.276	1.674	0.662	4.236
<b>IC</b>	<b>0.054</b>	<b>2.055</b>	<b>0.987</b>	<b>4.276</b>

IC: Índice de complejidad; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos; STR: Single Tabled regimen.

## DISCUSIÓN



## 1.- PRINCIPALES APORTACIONES

La cohorte de seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH naive PSITAR es la primera cohorte de ámbito farmacéutico destinada al seguimiento farmacoterapéutico específico de estos pacientes

Los resultados de este estudio muestran una baja complejidad del TAR en la cohorte PSITAR que incluye pacientes naive de distintos hospitales de Andalucía. La adherencia al TAR fue moderada, lo que concuerda con estudios de similares características. Sería necesario implantar mejoras en la medición y valoración de la adherencia en un entorno de paciente VIH cada vez más envejecido y con un mayor número de comorbilidades y prescripciones simultáneas al TAR.

En cuanto a la persistencia al primer TAR y las causas de discontinuación, la principal causa fueron los efectos adversos, especialmente los relacionados con el sistema nervioso central. La mediana de persistencia al primer tratamiento fue elevada, situándose en torno al año y medio. El único factor que se asocia con la persistencia al tratamiento es el tipo de TAR, destacando una peor persistencia en aquellos que estaban en tratamiento con un regimen basado en IP potenciado.

El cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA en esta cohorte es moderado. Se puede destacar el elevado cumplimiento de las guías de TAR nacionales, la baja discontinuación del TAR durante el primer año y el inicio de pautas con ABC siempre previo análisis del HLA-B\*5701. Los indicadores con peores resultados son la obtención de CVP indetectable al año de tratamiento, la medición de la adherencia de forma sistemática y el estudio de resistencia ante el fracaso virológico. El coste de primer año de TAR es ligeramente superior al de las pautas preferentes de GESIDA del año del estudio.

## 2.- COMPLEJIDAD DEL TAR

Este estudio presenta una población con una complejidad del TAR baja. En general, la complejidad farmacoterapéutica se asocia de forma importante con la medicación concomitante. Esto ya se ha descrito en otros estudios, como en el estudio de Metz et al. que observaron también que la medicación concomitante era el principal contribuyente a la complejidad farmacoterapéutica total. En este trabajo la complejidad del TAR, medida a través del mismo cuestionario que en la presente Tesis, fue muy superior al valor obtenido en nuestro estudio, con una media de 4.57 puntos de complejidad (Metz et al., 2014). Este valor tan elevado puede deberse a una baja penetración en el mercado de las formulaciones en comprimido único, ya que el estudio recogía datos de 2011-2012 y solo estaba comercializado un fármaco con esas características.

La complejidad del TAR ha ido descendiendo en los últimos años debido a la comercialización de nuevas familias de fármacos. La llegada al mercado de nuevas presentaciones de fármacos basados en InIn en regimen STR, tanto en biterapia como en triple terapia, ha contribuido a la disminución de esta complejidad ya que presentan gran facilidad para su administración al ser una toma única diaria sin influencia de la comida (Manzano-García et al., 2017). En este estudio de Manzano-García se analiza la variación de la complejidad del TAR en una cohorte de pacientes en el transcurso de 5 años. La mediana de la complejidad de los años 2011 y 2012, correspondiente a los años analizados en el presente trabajo, fue muy superior [4.75 (RIQ: 3.5-6.25)]/[4.75 (RIQ: 2.75-5.75), respectivamente] a la obtenida en el presente estudio [1.75 (RIQ: 1.75-4.25)]. De manera similar, los valores de IC obtenidos en esta Tesis son inferiores al valor mostrado en el estudio de Calvo-Cidoncha et al. realizado sobre pacientes coinfectados de VIH y VHC, en el cual se describe un IC de 4.2 puntos en pacientes en tratamiento frente al VIH yaún sin tratamiento para el VHC en el período de tiempo de 2011 a 2013 (Calvo-Cidoncha et al., 2015). Estas diferencias pueden deberse a que en ambos estudios se incluyen pacientes naive/pre-tratados, mientras que en la presente investigación solo se incluyen pacientes naive, lo que puede disminuir la complejidad

teniendo en cuenta que en 2011 (fecha del estudio) ya se había incorporado a las pautas preferentes de inicio del TAR un régimen STR.

En la actualidad, se entiende la valoración de la complejidad farmacoterapéutica de forma global, no solo centrada en el TAR. En estudios recientes la complejidad del TAR tiene unos valores ligeramente superiores entorno a medianas de 3 (Morillo-Verdugo et al., 2022; Robustillo-Cortés, 2021) aunque no es posible su comparación ya que en estos estudios se ha calculado la complejidad farmacoterapéutica con el índice MRCI, que no es exactamente equiparable con el cálculo de Martin empleado en la presente Tesis, aunque sí existe una concordancia (Metz et al., 2014).

En pacientes mayores esta complejidad del TAR es más elevada como mostraron estudios posteriores (Gimeno-Gracia et al., 2016; Morillo-Verdugo et al., 2019).

Los fármacos long-acting, de administración intramuscular con periodicidad mensual/bimensual, y que aun están pendientes de precio y condiciones de financiación, van a suponer una revolución en el seguimiento farmacoterapéutico para la que es necesario adaptarse (Gimeno-Gracia y Antela, 2021). Queda por ver qué repercusión tendrá la llegada de estos fármacos en la complejidad del TAR, ya que las presentaciones inyectables incrementan de forma importante la complejidad, hasta ahora muy baja en el apartado de formas farmacéuticas, debido a que todos los fármacos comercializados hasta ahora se encuentran disponibles en comprimidos o jarabes.

El interés de la medición del IC en diferentes poblaciones es creciente, especialmente la del IC farmacoterapéutica global. Hay varios trabajos llevados a cabo en pacientes VIH y publicados al respecto, aunque no todos emplean la misma herramienta para su cálculo. Entre ellos, Zhou et al. fueron pioneros en valorar la carga posológica completa en pacientes VIH (Zhou et al., 2014).

La complejidad farmacoterapéutica global se ha asociado en varios estudios con una disminución de la adherencia al TAR y a la medicación concomitante (Pantuzza et al., 2017; Saderup et al., 2021), así como a una peor calidad de vida (Contreras-Macías et al., 2021) y a resultados de salud negativos (Morillo-Verdugo et al., 2018). Su valoración en

la práctica clínica habitual sería deseable. En la presente Tesis no se midió la complejidad global de la farmacoterapia porque el acceso a la medicación concomitante no era homogéneo en todos los hospitales pertenecientes a la cohorte. Además, las herramientas que se emplean en la actualidad no estaban disponibles ya que se publicaron cuando el estudio ya había concluido en el año 2013 ((Libby et al., 2013).

### 3.- ADHERENCIA AL TAR

En el presente trabajo se observa que la adherencia al TAR fue moderada con un valor del 78.0%, especialmente si se consideran los pacientes que iniciaron el TAR en el año 2011 (Cohorte A), donde la adherencia tras un año de tratamiento se redujo al 75.5%.

Este dato concuerda con los obtenidos en estudios de características similares como el estudio retrospectivo en una cohorte americana que muestra valores de adherencia del 73.1%. En este caso, el umbral de adherencia óptima se sitúa en el 90% frente al 95% que consideramos en nuestro entorno y solo se empleó el registro de dispensaciones de forma retrospectiva para la valoración de la adherencia (Cooke et al., 2014).

En otro estudio americano se comparó la adherencia al TAR en pacientes con seguro comercial (79.0%) frente a pacientes del *Medicaid* (65.0%), sistema de salud público de EE.UU. para personas con bajos ingresos (Kangethe et al., 2019). Estos datos también son similares a los encontrados en la cohorte de pacientes evaluados en esta Tesis. No obstante, en ambos estudios americanos, la valoración de la adherencia se llevó a cabo por un sólo método de medida, los registros de dispensación de forma retrospectiva. En cambio, cabe destacar que, en esta Tesis, los criterios de adherencia son más exigentes que los empleados en los trabajos mencionados, ya que incluyen dos métodos de medida (registros de dispensación y cuestionario SMAQ), tal y como recomiendan las guías (GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida/SEFH, 2020). Por tanto, para ser considerado adherente a toda la farmacoterapia se necesita cumplir correctamente con los 2 métodos de medición simultáneamente.

Sin duda alguna, los datos de adherencia de la cohorte del presente estudio tienen margen de mejora. Para ello es imprescindible implementar mejoras en la medición y valoración de la adherencia en un entorno de paciente VIH cada vez más envejecido y con un mayor número de comorbilidades y prescripciones simultáneas al TAR, ya que las herramientas disponibles no están diseñadas ni validadas para este tipo de población (Mann y Castillo-Mancilla, 2020; Nachega et al., 2012).

En el presente estudio no se contempla la adherencia a la medicación concomitante, que cada vez tiene más peso en la farmacoterapia del paciente VIH. Es fundamental

integrar en la práctica asistencial estrategias de mejora de la adherencia a la medicación concomitante, basadas en una visión integral de la farmacoterapia y de los objetivos a conseguir, en cada momento, con cada paciente (Morillo-Verdugo, 2020).

## 4.- PERSISTENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

El fracaso virológico es una de las causas que se contemplan para la discontinuación del TAR. Sin embargo, existen otros motivos para cambiar un TAR que es eficaz: falta de tolerancia, toxicidad, aparición de nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, simplificación del número de comprimidos, de dosis diarias o del número de medicamentos, requerimientos dietéticos, embarazo o los costes del propio TAR (GESIDA/PNS, 2020).

A pesar de que los cambios de tratamiento durante el primer año pueden tener consecuencias negativas como pérdida de adherencia al tratamiento y disminución de la eficacia virológica (GESIDA, 2021), la discontinuación del TAR durante el primer año es un fenómeno frecuente. Los aspectos que determinan este cambio suelen ser la aparición de toxicidad o intolerancia, las interacciones, la simplificación o el deseo del paciente y tan solo en un 10.0% se asocia con un fracaso virológico. Aunque el paciente tenga la CVP suprimida, es imprescindible valorar el grado de adherencia al tratamiento en el más amplio sentido de la palabra teniendo en cuenta cómo afecta el TAR seleccionado a la actividad diaria del paciente.

Los datos obtenidos en el presente estudio muestran que el porcentaje de pacientes que persiste con el mismo tratamiento durante el periodo de estudio (2011-2013) se sitúa en el 56.8%. La principal causa de discontinuación fueron los efectos adversos. La discontinuación del tratamiento durante los primeros 12 meses se produjo en el 40.5% de los pacientes.

Los primeros estudios realizados en pacientes VIH en tratamiento antiviral mostraban porcentajes de discontinuación importantes, especialmente relacionados con la mala tolerancia a los tratamientos, la aparición de toxicidad y la simplificación de tratamientos. En el estudio realizado en la cohorte suiza entre 2005 y 2008 el porcentaje de discontinuaciones durante los primeros 12 meses de tratamiento se encontraba en el 41.5% (Elzi et al., 2010). La aparición de nuevos fármacos con administración única diaria pudo suponer un incremento en el porcentaje de cambio a otro regimen tanto en la presente Tesis como en el estudio de Elzi et al. (Keiser et al., 2008; Lodwick et al., 2008; Vo et al., 2008).

En esta línea, un trabajo publicado por la cohorte *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART-CC), en la que se evaluó el porcentaje de discontinuación y sus causas en 18 cohortes americanas y europeas entre 2002 y 2009, mostró unos resultados próximos al 50.0% de discontinuaciones en el primer año (Abgrall, 2013).

Datos más actuales de cohortes de entornos cercanos, arrojan cifras con un porcentaje de discontinuación inferior, en consonancia con la aparición de fármacos con un excelente perfil de toxicidad y con una pauta posológica cómoda. En la cohorte italiana ICONA se detectó una tasa de discontinuación en el primer año del 34.3% (Di Biagio et al., 2016), en la cohorte inglesa se detectó un 28% de cambios en el tercer fármaco y un 15% en el Backbone (Lewis et al., 2017), mientras que en la cohorte española CORIS el porcentaje se situó en el 15.3% a las 24 semanas de iniciar el tratamiento (Jarrin et al., 2019).

La presente Tesis Doctoral aglutina datos desde 2011 a 2013 presentando un 40.5% de discontinuaciones durante el primer año de tratamiento, que están en consonancia con la cohorte suiza de pacientes VIH en la que se registraron datos desde 2005 a 2008 con un porcentaje del 41.5% (Elzi et al., 2010). Este periodo aunque es anterior puede ser comparado, ya que hasta 2011 no fue aprobado por la European Medicine Agency (EMA) el segundo fármaco en STR y hasta finales de 2013 su penetración en el mercado no fue elevada. El estudio en la cohorte italiana ICONA registró tasas de discontinuación desde 2008 a 2014, obteniendo cifras ligeramente inferiores (34.3%) (Di Biagio et al., 2016). En el caso de la cohorte española CORIS, solo se valoró la discontinuación durante los años 2014 y 2015 y durante las primeras 24 semanas, por lo que los datos no son comparables, un 15.3% frente al 40.5% del presente estudio.

La causa de discontinuación principal del presente estudio se centra en la aparición de efectos adversos (70.0%), especialmente los relacionados con el sistema nervioso central y el uso de efavirenz. En la cohorte ICONA, con registros desde 2008 a 2014, el mayor porcentaje de discontinuación se debió a la simplificación seguido de intolerancia y toxicidad (Di Biagio et al., 2016). Esto puede deberse a que el porcentaje de pacientes en tratamiento con un IP/p era mayor que en nuestra cohorte lo que permite estrategias de simplificación.

En la cohorte española CORIS, también se produce la discontinuación de manera mayoritaria por simplificación, aunque en los pacientes en tratamiento con efavirenz el cambio debido a efectos adversos fue superior (14.1%), lo que concuerda con el presente trabajo (Jarrin et al., 2019).

Finalmente, en cuanto a los factores asociados con la persistencia al tratamiento, tras el análisis multivariante con el resto de variables ajustadas, solo el TAR se asocia con diferencias significativas en el tiempo hasta la discontinuación. En este caso, la diferencia se produce entre un TAR basado en IP/p y el resto de regímenes (2ITIAN+ITINN y otros regímenes). No se ha realizado el análisis por combinación específica como sí se refleja en un estudio americano en el que se muestra la diferencia en persistencia dentro de combinaciones STR, presentando un peor perfil de persistencia los regímenes con un backbone formado por FTC/TDF frente a FTC/TAF o ABC/3TC. Esto puede deberse al mejor perfil de seguridad renal y ósea de TAF. En cuanto al tercer fármaco presentan una peor persistencia las combinaciones formadas por un IP/p frente a un InIn (Cohen et al., 2020)

En este estudio, el regimen STR y la complejidad del TAR baja muestran una tendencia a la asociación con la persistencia al tratamiento, pero no alcanza significancia estadística. Esto puede deberse al moderado tamaño muestral. Otros estudios, como el de Cotte et al., en una amplia cohorte francesa sí establecen una mayor persistencia y menor tasa de discontinuación en los pacientes con un TAR en comprimido único (Cotte et al., 2017).

## 5.- CUMPLIMIENTO DE LOS INDICADORES GESIDA

El cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA en la cohorte de seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH PSITAR es moderado. En el estudio de validación de los indicadores de calidad, publicado en el año 2016, alcanzaron los estándares de calidad establecidos los ítems relacionados con la indicación y adecuación del TAR a las guías (99%), valoración de la adherencia al TAR (94.5%) y alcanzar CV indetectables en la semana 48 del TAR (80.6%). Comparte con el presente estudio las elevadas cifras de cumplimiento y adecuación del TAR inicial de los pacientes a las guías nacionales. Los valores de medición de adherencia son más elevados obteniéndose valores de 94.5% frente al 86.3% de este estudio, al igual que en el ítem CVP indetectable a las 48 semanas, 80.6% frente a 74.1%. Respecto al estudio de resistencias tras fracaso virológico, la puntuación fue superior en la cohorte PSITAR, 80.0% frente al 62.7%, no alcanzándose el estándar en ninguna de las dos cohortes estudiadas (Riera et al., 2016).

Un estudio más reciente ha identificado que varios de estos indicadores de calidad pueden estar relacionados con el ingreso hospitalario y la mortalidad. Entre los indicadores asociados con la mortalidad, destacan la adecuación de las pautas iniciales TAR a las guías españolas de TAR de GESIDA y la CVP indetectable en la semana 48 como factores protectores. El indicador de cambios de tratamiento durante el primer año también fue predictor de ingreso hospitalario (Delgado-Mejía et al., 2017). En el presente estudio, tanto el indicador de adecuación a las guías españolas de TAR de GESIDA como el porcentaje de pacientes con cambios de tratamiento durante el primer año se encuentran dentro de los estándares propuestos. En cambio, el indicador referente a la CVP indetectable en la semana 48 se encuentra ligeramente por debajo de los criterios de calidad exigidos por GESIDA.

Entre los indicadores con mejor cumplimiento en la cohorte estudiada en esta Tesis, podemos destacar: el inicio con tratamiento con ABC sin HLA-B\*5701 previo, la adecuación a las guías GESIDA de inicio del TAR y el porcentaje de discontinuación durante el primer año de tratamiento.

Por el contrario, el porcentaje de pacientes con CVP indetectable es bajo en la cohorte PSITAR, así como el estudio de resistencias tras fracaso virológico y la valoración de la adherencia al TAR. El coste es superior a la mediana estimada de tratamiento en función a las pautas preferentes de GESIDA del año 2011 (GESIDA/PNS, 2011).

Respecto a la determinación de HLA-B\*5701, este procedimiento se incorporó a la práctica clínica rutinaria en el año 2002, cuando se estableció la asociación entre las reacciones de hipersensibilidad y la mutación en el alelo HLA-B\*5701 del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I por dos grupos independientes de investigadores (Hetherington et al., 2002; Mallal et al., 2008). En la última actualización de los indicadores de GESIDA, publicada en 2021 este indicador permanece inalterado con un nivel de evidencia A (GESIDA/PNS, 2021).

Tanto en los indicadores de calidad en la atención a pacientes VIH actualizados de GESIDA, como en los indicadores de calidad de AF la adecuación de las pautas de inicio del TAR a las guías nacionales son un objetivo primordial (GESIDA, 2021; SECA, 2013). Esta adecuación a las guías garantiza un elevado porcentaje de pacientes con CVP indetectable. Se ha pasado de alcanzar cifras cercanas al 70.0% de pacientes con CVP indetectable en el año 2011 a más del 85.0% en el año 2020 con regímenes con recomendación preferente, basados principalmente en la combinación de tres fármacos (GESIDA/PNS, 2011; GESIDA/PNS, 2020). Estas combinaciones preferentes están avaladas por numerosos ensayos clínicos que valoran la eficacia, tolerabilidad y conveniencia de los diferentes regímenes antirretrovirales (Lozano, 2010).

En la cohorte estudiada, el 96.3% de los pacientes que iniciaron TAR en 2011 lo hicieron con una pauta considerada preferente por GESIDA. Esto concuerda con otros estudios como el que la cohorte de la Asociación Médica Vach de Estudios Multicéntricos (VACH) desarrolló entre los años 2004–2006, en el que la adecuación del primer régimen de TAR suponía un 95.0% de los casos (Suarez-Lozano et al., 2009).

Suarez-García et al. en un estudio realizado en la cohorte CORIS, muestran unos valores de adecuación de 91.5% tanto a pautas preferentes como a regímenes alternativos (Suárez-García et al., 2014). Este valor más bajo puede deberse a que se estudió el TAR de inicio desde el año 2004 hasta 2010. Desde esa época ha evolucionado de forma muy

ostensible tanto el conocimiento sobre el TAR como la metodología en la elaboración de las guías y su aplicación en la práctica diaria por los profesionales sanitarios.

Los estudios americanos arrojan cifras inferiores de adecuación a las guías. En este sentido, Cocohoba et al. mostraron cifras de no adecuación del 17%, teniendo un 30% de pacientes con regímenes que no se encontraban incluidos en las guías (Cocohoba et al., 2008). Holodniy et al. analizaron la adecuación del TAR a las guías en una cohorte de veteranos mostrando tasas de adecuación del 72% (Holodniy et al., 2007). Finalmente, en un análisis por géneros se detectaron cifras de adecuación del 78.6% en hombres frente al 83.2% en mujeres (Parikh et al., 2003). En el estudio de Wandeler et al. de la cohorte suiza, donde se comparan los regímenes de inicio del TAR con las guías americanas, el porcentaje de adecuación se situó en el 73.0% (Wandeler et al., 2011). Esta variabilidad entre los distintos estudios puede atribuirse a la diferente población y sistemas sanitarios incluidos, así como a la heterogeneidad en el uso de las guías y de la práctica clínica en el paciente VIH.

En relación a los cambios de tratamiento durante el primer año, en el presente estudio se detectaron un 25.6% de discontinuaciones durante el primer año de tratamiento que corresponde a los pacientes que iniciaron en el año 2011. La discusión de este aspecto se ha descrito en el epígrafe anterior.

Entre los indicadores con peores resultados, destacamos la CVP indetectable a las 48 semanas del inicio de tratamiento. El objetivo del TAR es suprimir la CVP de forma rápida y mantenida en el tiempo hasta alcanzar un objetivo inferior a 50 copias/mL. Este hecho ha demostrado que previene la selección de mutaciones de resistencia, incrementa la respuesta del sistema inmunológico frente al virus y evita la transmisión del VIH (GESIDA/SEFH (2018)).

En el presente estudio, solo el 74.1% de los pacientes alcanzaron la CVP indetectable a las 48 semanas del inicio del tratamiento, no alcanzando los objetivos de los indicadores de GESIDA ni los de AF que sitúan el umbral mínimo en 80% en ambos casos. Esta cifra podría explicarse si tenemos en cuenta que los pacientes acaban de iniciar tratamiento y en la aparición de *blips* o cifras puntuales de CVP superior a 50 copias/mL que no tienen

repercusión clínica y que negativizan en el siguiente análisis (Calvo-Cidoncha et al., 2015).

En estudios que analizan tanto la CVP indetectable como la CVP “ultralow”, el primer año de tratamiento se obtuvieron tasas de CVP indetectables similares a la de este estudio (78.1%) y se apreció una mejoría en los años siguientes hasta alcanzar cifras de 92.8% a los dos años de tratamiento (Lambert-Niclot et al., 2019).

La OMS ha propuesto que mantener al menos al 90% de los pacientes que reciben TAR con CVP indetectable, considerada como menos de 50 copias/mL es un objetivo fundamental para el logro del fin de la epidemia por VIH, incluso ya se habla del reto 95-95-95, es decir que a nivel mundial el 95% de los pacientes esté diagnosticado de VIH, el 95% de estos se encuentren en TAR activo y el 95% de los tratados presenten una CVP indetectable (ONUSIDA, 2017b).

Otro de los indicadores que no alcanza los umbrales de calidad en la presente Tesis Doctoral es el de la valoración de la adherencia, que se sitúa en el 87.0% de los pacientes de la cohorte, mientras que el valor umbral se sitúa en el 95%.

El cumplimiento terapéutico es una de las variables que mejor predice la respuesta virológica. A pesar de que las pautas actuales de TAR tienen una farmacocinética muy favorable, y un amplio margen de fallo en las tomas, la falta de adherencia aumenta el riesgo de fracaso virológico, de aparición de resistencias, y de morbimortalidad asociada a la infección por VIH (GESIDA, 2021). Por ello, es de vital importancia evaluar la adherencia al TAR desde el inicio de tratamiento, teniendo en cuenta que la adherencia no solo es la toma de la medicación si no la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR y en su enfermedad.

La adherencia inadecuada, no solo al TAR sino también a otros fármacos prescritos, sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. El envejecimiento de la población con infección por el VIH ha aumentado la aparición de comorbilidades (Greene et al., 2013). Como consecuencia, ha aumentado la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales y la polifarmacia, que puede asociarse a un potencial riesgo de interacciones medicamentosas y de acontecimientos adversos, a falta de adherencia al

tratamiento, y a un mayor riesgo de hospitalizaciones, de caídas y de muerte (GESIDA/SEFH, 2018). Por todo ello, tiene especial relevancia la implantación de la valoración sistemática de la adherencia del paciente tanto al TAR como al resto de la medicación por parte del equipo multidisciplinar, donde el farmacéutico de hospital tiene un papel fundamental (GESIDA/PNS/SEFH, 2020).

El indicador de análisis de las resistencias en el fracaso virológico tampoco alcanza el umbral, obteniéndose un porcentaje del 80% respecto al 90% de referencia.

La relación entre la aparición de mutaciones de resistencia y el fallo virológico es un hecho que se puede constatar con la monitorización de la CVP. Los tratamientos actuales, con elevada eficacia, han reducido la frecuencia de los fallos de tratamiento y los fallos virológicos durante la primera línea situándose en torno al 20-40% (Llibre et al., 2010; Riddler et al., 2008).

Estudios prospectivos randomizados han mostrado que el uso de test de resistencia genotípica en pacientes con fallo virológico se asocia con un mejor control virológico a corto plazo y un mejor pronóstico vital (Torre y Tambini, 2002).

En el presente estudio, el porcentaje de fallos virológicos es bajo y excepto en un paciente, en el resto se practicó un test de resistencia genética, por lo que el indicador no es representativo en esta cohorte.

Finalmente, el indicador de coste por paciente y año de tratamiento es ligeramente superior a la mediana de coste de las pautas preferentes de GESIDA (GESIDA/PNS, 2011) y se encuentra dentro de los márgenes de coste y coste/eficacia en el escenario basal que se maneja en el estudio de Blasco et al., donde se analizan tanto el coste como coste/eficacia de iniciar el TAR siguiendo las indicaciones de las guías GESIDA del año 2011, en diferentes escenarios (Blasco et al., 2011).

## 6.- LIMITACIONES

La cohorte de seguimiento farmacoterapéutico tiene una limitación geográfica, ya que se desarrolla en determinadas áreas de Andalucía. Además, existe una distribución heterogénea en la cohorte en relación al sexo de los pacientes incluidos, ya que en uno de los centros participantes el porcentaje de mujeres es inferior al resto. Sin embargo, es una muestra representativa, ya que incluye hospitales de distintos niveles y, en todos ellos, el seguimiento de los estándares y las guías nacionales es homogéneo. En general, debido a las medidas de educación sanitaria y profilaxis, la incidencia de pacientes naive va decreciendo, especialmente en mujeres.

Además, el tamaño muestral es bajo si lo comparamos con las grandes cohortes de seguimiento nacionales.

La herramienta de recogida de datos no se ha actualizado, por lo que ha quedado obsoleta con el avance de las nuevas tecnologías. Además, dicha herramienta no tenía una funcionalidad de alerta para la cumplimentación automática de los ítems.

En este estudio no se midió la adherencia ni la complejidad de la medicación concomitante. Actualmente, se prioriza la valoración de la complejidad farmacoterapéutica integral, en la que el peso de la complejidad de la medicación concomitante es mucho mayor que el del TAR. En el momento de realización del estudio esta no era una práctica rutinaria y el acceso a la medicación concomitante no era uniforme entre los centros participantes.

Finalmente, los indicadores de calidad GESIDA no son específicamente de seguimiento farmacoterapéutico y se ha realizado una adaptación para su uso en este estudio. No se han incluido aspectos del seguimiento que no pertenecen al área de farmacia.

## 7.- FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como continuación de este estudio, se plantea establecer una cohorte de seguimiento farmacoterapéutico a nivel nacional, que permita la recogida de información a través de inteligencia artificial, big data y en un entorno integrado con el resto de aplicaciones que empleamos en la práctica diaria.

En esta cohorte deben incluirse la valoración sistemática de la complejidad farmacoterapéutica global y de la adherencia tanto primaria como secundaria al TAR y a la medicación concomitante, a través de cuestionarios específicos desarrollados para esta misión y siempre empleando dos métodos de valoración de la adherencia de forma conjunta.



## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

1.- La cohorte de seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH naive PSITAR ha sido la primera cohorte de ámbito farmacéutico destinada al seguimiento farmacoterapéutico específico. Es necesaria una actualización y revisión para su adaptación al entorno actual y al uso de nuevas tecnologías.

2.-La mayoría de pacientes de la cohorte estudiada tenía prescrito un regimen STR, siendo la combinación más empleada la basada en ZITIAN+ITINN.

3.-La complejidad del TAR en esta cohorte es baja, con una mediana de IC de 1.75. Paralelamente al desarrollo de nuevos fármacos la complejidad ha disminuido considerablemente en los últimos años.

4.- La adherencia al TAR fue moderada (78.0%) en la cohorte de pacientes estudiada. Cabe destacar que se realizó una medición de la adherencia exigente a través de dos métodos independientes como se recomienda en las guías de práctica clínica.

5.- El 40.5% de los pacientes de la cohorte discontinuaron el TAR en los 12 primeros meses de tratamiento. La principal causa de discontinuación fueron los efectos adversos, especialmente los relacionados con el sistema nervioso central. Esto se asocia al perfil de uso de los fármacos en el periodo de seguimiento.

6.- La mediana de persistencia al primer tratamiento fue elevada, situándose en torno al año y medio, siendo el único factor que se asocia con la persistencia al tratamiento el tipo de TAR y, destacando una peor persistencia en aquellos que estaban en tratamiento con un regimen basado en IP/p.

7.- El cumplimiento de los indicadores de calidad de GESIDA en esta cohorte es moderado, destacando el elevado cumplimiento de las guías de TAR nacionales, la baja discontinuación del TAR durante el primer año y el inicio de pautas con ABC siempre previo análisis del HLA-B\*5701.

8.- Los indicadores con peores resultados son la obtención de CVP indetectable al año de tratamiento, la medición de la adherencia de forma sistemática y el estudio de

resistencia ante el fracaso virológico. El coste de primer año de TAR es ligeramente superior que las pautas preferentes de GESIDA del año del estudio.

Desde la perspectiva de la farmacia hospitalaria y la atención farmacéutica, la creación, actualización y mantenimiento de los datos incluidos en este tipo de cohortes en los sistemas sanitarios públicos podría servir para obtener datos agregados y en tiempo real que sirvan para conocer la evolución comunitaria y los resultados en práctica clínica habitual de los pacientes que están en seguimiento, así como para la toma de decisiones estratégica para optimizar el uso del TAR.

## BIBLIOGRAFÍA



Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58. <https://doi.org/10.1093/CID/CIT665>.

Abgrall S. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013;27:803-13. <https://doi.org/10.1097/QAD.0B013E32835CB997>.

About M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* 2019;6:e576-87. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30149-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30149-3).

Akgün KM, Gordon K, Pisani M, Fried T, McGinnis KA, Tate JP, et al. Risk factors for hospitalization and medical intensive care unit (MICU) admission among HIV-infected Veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:52-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0B013E318278F3FA>.

Alcamí J, Coiras M. [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:216-26. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2011.01.006>.

Alcamí J, De Lera TL, Folgueira L, Pedraza MA, Jacqué JM, Bachelerie F, et al. Absolute dependence on kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1995;14:1552. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb07141.x>.

Anderson JA, Adkinson NFJ. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987;258:2891-9.

Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol* 2007;42:432-7. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2006.12.003>.

Arazo Garcés P. Retos en el manejo de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. *Revista Multidisciplinar del Sida*.2014;2(3):13-17.

Arribas J, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load. *HIV Med* 2012;13:398-405. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1293.2012.00989.X>.

Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012;13:1-44. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1293.2011.00971.X>.

Asenjo MA. Gestión diaria del hospital. 2ª ed. Masson. 2002.

Backus LI, Phillips BR, Boothroyd DB, Mole LA, Burgess J, Rigsby MO, et al. Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:613-9. <https://doi.org/10.1097/01.QAI.0000156853.99769.6B>.

Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de atención farmacéutica a pacientes externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, junio 2002. Disponible en: [http://www.sefh.es/normas/Pacientes\\_externos.pdf](http://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf).

Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006;20:223-31. <https://doi.org/10.1097/01.AIDS.0000199825.34241.49>.

Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15:1181-3.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6189183>.

Bebu I, Tate J, Rimland D, Mesner O, Macalino GE, Ganesan A, et al. The VACS index predicts mortality in a young, healthy HIV population starting highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:226-30. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000045>.

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8. <https://doi.org/10.1002/HEP.510300409>.

Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43 Suppl 1:S79-87. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000248337.97814.66>.

Blanco JL, Rojas J, Paredes R, Negredo E, Mallolas J, Casadella M, et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1965-71. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKY093>.

Blasco AJ, Arribas JR, Clotet B, Domingo P, González-García J, López-Bernaldo JC, et al. Costs and cost effectiveness analysis of preferred GESIDA regimens for initial antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:721-30. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.08.003>.

Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:74-8.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0B013E31829F05AC>.

Boronat MA. Manual de procedimientos: Dispensación a pacientes externos. 2002. Disponible en : <https://www.elcomprimido.com/FARHSD/MPUPEcompleto.PDF>

Borrego-Izquierdo Y, Monje-Agudo P, Albacete-Ramírez Á, Labriola CI, Almeida-González CA, Morillo-Verdugo R. Influence of co-medication on the risk of clinically relevant drug interactions in patients with HIV. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:88-92. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2012-000249>.

Braitstein P, Palepu A, Dieterich D, Benhamou Y, Montaner JSG. Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C. *AIDS* 2004;18:2221-34. <https://doi.org/10.1097/00002030-200411190-00002>.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71. <https://doi.org/10.1038/NM1511>.

Brooks KM, George JM, Kumar P. Drug interactions in HIV treatment: complementary & alternative medicines and over-the-counter products. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:59-79. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1246180>.

Calleja-Hernández MÁ, Morillo-Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: 2016.

Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Influence of Treatment Complexity on Adherence and Incidence of Blips in HIV/HCV Coinfected Patients. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:153-7. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.2.153>.

Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:23-31. <https://doi.org/10.1157/13096749>.

CDC, Panel on Opportunistic Infections U.S. Department of Health & Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2021. (Consultado en Noviembre de 2021) Disponible en: [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf).

Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; 2017. (Consultado Junio 2018). Disponible en:

[https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2017\\_NOV2017.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf).

Centro Nacional de Epidemiología. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2015. Evolución 1981-2015. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología/Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2017. (Consultado Noviembre de 2018). Disponible en : [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH\\_2015.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH_2015.pdf)

Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1329-52. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1377610>.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England)* 2014;383:2222-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2).

Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995;270:1811. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.270.5243.1811>.

Cocohoba J, Wang QJ, Cox C, Gange SJ, Cohen M, Glesby M, et al. Consistency of initial antiretroviral therapy with HIV treatment guidelines in a US cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:377-83. <https://doi.org/10.1097/QAI.0B013E318160D552>.

Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH.2010. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente\\_VIH.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf)

Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:484-90. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(02\)72850-4](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(02)72850-4).

Cohen J. Early AZT takes a pounding in French-British «Concorde» trial. *Science* 1993;260:157. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.8469966>.

Cohen J, Beaubrun A, Bashyal R, Huang A, Li J, Baser O. Real-world adherence and persistence for newly-prescribed HIV treatment: single versus multiple tablet regimen comparison among US medicaid beneficiaries. *AIDS Res Ther* 2020;17. <https://doi.org/10.1186/S12981-020-00268-1>.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>.

Coiras M, López-Huertas MR, Pérez-Olmeda M, Alcamí J. Understanding HIV-1 latency

provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:798-812. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO2223>.

Coiras M, López-Huertas MR, Sánchez del Cojo M, Mateos E, Alcamí J. Dual role of host cell factors in HIV-1 replication: restriction and enhancement of the viral cycle. *AIDS Rev* 2010;12:103-12.

Contreras-Macías E, Gutiérrez-Pizarra A, RobustilloCortés MA, Morillo-Verdugo R. High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:93-9. <https://doi.org/10.37201/REQ/097.2020>.

Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm* 2014;20:86-92. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.1.86>.

Cotte L, Ferry T, Pugliese P, Valantin MA, Allavena C, Cabiea A, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0170661>.

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O, et al. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS* 2008;22:2187-98. <https://doi.org/10.1097/QAD.0B013E328310E04F>.

Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 11:44-7. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.

Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3169-80. <https://doi.org/10.1093/jac/dku279>.

Cueli Rincón B, Aguilera Navarro JM. Indicadores de actividad asistencial. *Neurología*. 2003; 18(4):14-8.

Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.

Deayton JR, Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet (London, England)* 2004;363:2116-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16500-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16500-8).

Delgado-Mejía E, Frontera-Juan G, Murillas-Angoiti J, Campins-Roselló AA, Gil-Alonso L, Peñaranda-Vera M, et al. Indicadores de calidad asistencial de GeSIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida asociados a mortalidad e ingreso hospitalario. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2017;35:67-75.

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.04.012>.

Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:58-65. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2010.10.001>.

Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:263-71. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000849>.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Circulares 11/91 de abril, Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Bienestar Social 1991 (Madrid).

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Circular 12/91 de 17 de abril de 1991. Prosereme V. Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Bienestar Social 1991 (Madrid).

Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 2009;60:471-84. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MED.60.041807.123549>.

EACS. European AIDS Clinical Society Treatment Guidelines. Version 11.0. 2021. (Consultado Noviembre 2021) Disponible en: [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf).

EALS. European Association for the Study of the Liver recommendations on Treatment of Hepatitis C. (Consultado Noviembre de 2021). Disponible en: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2820%2930548-1>.

Echeburúa, E., De Corral, P. Adicción a las nuevas tecnologías y a las redes sociales en jóvenes: un nuevo reto. *Adicciones*. 2010;22(2):91-6. <https://doi.org/10.20882/ADICCIONES.196>.

Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 2010;170:57-65. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2009.432>.

Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. Cuantificación de la carga viral. (Consultado Noviembre 2019). Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/cuantificacion-carga-viral-vih/>

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2016. Stockholm: ECDC; 2017. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/355570/20171127-Annual\\_HIV\\_Report.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/355570/20171127-Annual_HIV_Report.pdf)

Fabbiani M, Zaccarelli M, Grima P, Prospero M, Fanti I, Colafigli M, et al. Single tablet regimens are associated with reduced Efavirenz withdrawal in antiretroviral therapy

naïve or switching for simplification HIV-infected patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-26/TABLES/3>.

Fielden SJ, Rusch MLA, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2008;7:238-44. <https://doi.org/10.1177/1545109708323132>.

Fischl MA, Stanley K, Collier AC, Arduino JM, Stein DS, Feinberg JE, et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1995;122:24-32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00004>.

Franco JM, Rubio A, Martínez-Moya M, Leal M, Merchante E, Sánchez-Quijano A, et al. T-cell repopulation and thymic volume in HIV-1-infected adult patients after highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2002;99:3702-6. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V99.10.3702>.

Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2010;17:491-501. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328336a150>.

Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts  $\geq 300$  Cells/ $\mu\text{L}$  and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis* 2013;56:1340-3. <https://doi.org/10.1093/CID/CIT004>.

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2017;390:2063-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7).

García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:105-10.

García F, Niebla G, Romeu J, Vidal C, Plana M, Ortega M, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. *AIDS* 1999;13:1491-6. <https://doi.org/10.1097/00002030-199908200-00008>.

Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, MacArthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008;22:75-82. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f366ff>.

GESIDA. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. 2016 (Consultado en Noviembre 2018). Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2016/gesida-guiasclinicas-2016-osteoporosis.pdf>.

GESIDA. Documento consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH. 2018. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida\\_DC\\_Control\\_Monitorizacion\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf).

GESIDA. Documento de consenso de GESIDA para la evaluación y tratamiento de las enfermedades renales en pacientes con infección por el VIH. 2020. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/GUIA\\_GESIDA\\_Renal\\_2020.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/GUIA_GESIDA_Renal_2020.pdf).

GESIDA. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas que viven con el VIH. 2021. Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/04/indice\\_calidad\\_Guia\\_GeSIDA.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/04/indice_calidad_Guia_GeSIDA.pdf).

GESIDA, Panel enfermedades oportunistas. Documento de consenso de GESIDA y el PNS sobre la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. 2015. (Consultado en Junio 2016). Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>.

GESIDA/PETHEMA. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2018. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/09/Gesida\\_Manual\\_linfomas\\_Interactivo\\_v4.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/09/Gesida_Manual_linfomas_Interactivo_v4.pdf).

GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2011. Consultado en Junio 2018). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>.

GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida (2012). Documento de consenso de respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2012. (Consultado en Junio 2018). Disponible en: Recuperado de: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>.

GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2015. (Consultado en Junio 2018). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>.

GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2020. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR\\_GUIA\\_GESIDA\\_2020\\_COMPLETA\\_Julio.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf).

GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA/GEAM. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. 2017. (Consultado en Noviembre 2018). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones\\_Metabolicas\\_y\\_RCV\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf).

GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida/SEFH. Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. 2020. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA\\_GESIDA\\_febrero\\_2020\\_Adherencia.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA_GESIDA_febrero_2020_Adherencia.pdf).

GESIDA/SEFH. Documento de consenso sobre la Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. 2018. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15\\_DESPRESCRIPCION\\_FARMACOLOGICA\\_TERAPIA\\_NO\\_ANTIRRETROVIRAL\\_EN\\_PACIENTES\\_CON\\_INFECCION\\_POR\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf).

GESIDA/SEIMC panel de expertos tuberculosis. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2018. (Consultado en Noviembre 2018). Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/06/gesida\\_TB\\_en\\_VIH\\_Version\\_FINAL\\_5\\_de\\_junio\\_2018.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/06/gesida_TB_en_VIH_Version_FINAL_5_de_junio_2018.pdf)

GESIDA, SEGO, SEIP. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. 2018. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida\\_VIH\\_embarazo.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf)

GESIDA, SEP, SEIP. Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH. 2015. (Consultado en Junio 2018). Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/guiasclinicas2015-VIH.pdf>

Gil J, Bermejo M, Alcamí J. HIV and Apoptosis: a Complex Interaction Between Cell Death and Virus Survival. *Prog Mol Subcell Biol* 2004;36:117-49. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74264-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74264-7_7).

Gimeno-Gracia M, Antela A. New horizons in the pharmaceutical care of HIV patients on long-term antiretroviral treatment. *Farm Hosp* 2021;45:287-8.

Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* 2016;11:1149-57. <https://doi.org/10.2147/CIA.S108072>.

Goulder PJR, Altfeld MA, Rosenberg ES, Nguyen T, Tang Y, Eldridge RL, et al. Substantial differences in specificity of HIV-specific cytotoxic T cells in acute and chronic HIV infection. *J Exp Med* 2001;193:181-93. <https://doi.org/10.1084/JEM.193.2.181>.

Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9. <https://doi.org/10.1086/321909>.

Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013;309:1397-405. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.2963>.

Gutiérrez-Valencia A, Viciano P, Palacios R, Ruiz-Valderas R, Lozano F, Terrón A, et al. Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:149-56. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00127>.

Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Zhang Y, Roy A, Yu-Isenberg K, Hughes DA, et al. A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs. *Clin Ther* 2009;31:421-35. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.02.021>.

Hanna DB, Hessel NA, Golub ET, Cocohoba JM, Cohen MH, Levine AM, et al. Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:587. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000082>.

Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother* 2009;43:413-22. <https://doi.org/10.1345/aph.1L496>.

Haro Márquez C, Cantudo Cuenca MR, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV patients. *Farm Hosp* 2015;39:23-8. <https://doi.org/10.7399/FH.2015.39.1.8127>.

Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis* 2006;43:1329-36. <https://doi.org/10.1086/508655>.

Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011;25:679-89. <https://doi.org/10.1097/QAD.0B013E328342FF93>.

Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:37. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0588-3>.

Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-2.

Himelhoch S, McCarthy JF, Ganoczy D, Medoff D, Dixon LB, Blow FC. Understanding associations between serious mental illness and HIV among patients in the VA health system. *Psychiatr Serv* 2007;58:1165-72. <https://doi.org/10.1176/PS.2007.58.9.1165/ASSET/IMAGES/LARGE/IZ08F1.JPEG>.

Holodniy M, Hornberger J, Rapoport D, Robertus K, MaCurdy TE, Lopez J, et al. Relationship between antiretroviral prescribing patterns and treatment guidelines in treatment-naive HIV-1-infected US veterans (1992-2004). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:20-9. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000248354.63748.54>.

Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. *J Gen Intern Med* 2013;28:1302-10. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2449-6>.

HRSA. U.S. Department of Health & Human Services: Health Resources & Services Administration. HIV/AIDS Bureau, HAB HIV Performance Measures, 2019. (Consultado en Noviembre 2021). Disponible en: <https://hab.hrsa.gov/clinical-quality-management/performance-measure-portfolio>

Jarrin I, Suarez-Garcia I, Moreno C, Tacias M, Romero J Del, Palacios R, et al. Durability of first-line antiretroviral regimens in the era of integrase inhibitors: a cohort of HIV-positive individuals in Spain, 2014-2015. *Antivir Ther* 2019;24:167-75. <https://doi.org/10.3851/IMP3297>.

Jiménez-Galán R, Cantudo Cuenca MR, Robustillo-Cortés MA, Borrego-Izquierdo Y, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Fam Hosp* 2016;40:272-8. <https://doi.org/10.7399/FH.2016.40.4.10453>.

Kangethe A, Polson M, Lord TC, Evangelatos T, Oglesby A. Real-World Health Plan Data Analysis: Key Trends in Medication Adherence and Overall Costs in Patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:88-93. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2019.25.1.088>.

Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1503-11. <https://doi.org/10.1097/01.AIDS.0000131358.29586.6B>.

Kaslow RA, Ostrow DG, Phair JP, Detels R, Polk BF, Rinaldo CR. The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol* 1987;126:310-8. <https://doi.org/10.1093/AJE/126.2.310>.

Kavasery R, Galai N, Astemborski J, Lucas GM, Celentano DD, Kirk GD, et al. Nonstructured treatment interruptions among injection drug users in Baltimore, MD. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:360-6. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318198a800>.

Keiser O, Orrell C, Egger M, Wood R, Brinkhof MWG, Furrer H, et al. Public-Health and Individual Approaches to Antiretroviral Therapy: Township South Africa and Switzerland Compared. *PLOS Med* 2008;5:e148. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0050148>.

Kesselring S, Cescon A, Colley G, Osborne C, Zhang W, Raboud JM, et al. Quality of initial HIV care in Canada: extension of a composite programmatic assessment tool for HIV therapy. *HIV Med* 2017;18:151-60. <https://doi.org/10.1111/HIV.12409>.

Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in

adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004;18:683-8. <https://doi.org/10.1097/00002030-200403050-00013>.

Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-13.

Knobel H, Urbina O, González A, Sorlí ML, Montero M, Carmona A, et al. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up. *HIV Med* 2009;10:364-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00696.x>.

Kobin AB, Sheth NU. Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications. *Ann Pharmacother* 2011;45:372-9. <https://doi.org/10.1345/aph.1P587>.

Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593-601. <https://doi.org/10.1097/01.AIDS.0000163936.99401.FE>.

Korthuis PT, McGinnis KA, Kraemer KL, Gordon AJ, Skanderson M, Justice AC, et al. Quality of HIV Care and Mortality Rates in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2016;62:233-9. <https://doi.org/10.1093/CID/CIV762>.

Lambert-Niclot S, Boyd A, Fofana D, Valin N, Wirden M, Meynard JL, et al. INSTI-Based Triple Regimens in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients Are Associated With HIV-RNA Viral Load Suppression at Ultralow Levels. *Open forum Infect Dis* 2019;6. <https://doi.org/10.1093/OFID/OFZ177>.

Landovitz RJ, Desmond KA, Gildner JL, Leibowitz AA. Quality of Care for HIV/AIDS and for Primary Prevention by HIV Specialists and Nonspecialists. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30:395-408. <https://doi.org/10.1089/APC.2016.0170>.

Ledergerber B, von Overbeck J, Egger M, Lüthy R. The Swiss HIV Cohort Study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Soz Präventivmed* 1994;39:387-94. <https://doi.org/10.1007/BF01299670>.

Le Moing V, Chêne G, Leport C, Lewden C, Duran S, Garré M, et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:239-47. <https://doi.org/10.1086/324354>.

Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, Wang L, Robbins MA, Zhang WW, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017;31:1425-34. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001494>.

Lepri AC, Phillips AN, Monforte A d. A, Castelli F, Antinori A, De Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001;15:983-90. <https://doi.org/10.1097/00002030->

200105250-00006.

Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. *J Infect* 2017;74:401. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2017.01.012>.

Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Ministerio de Sanidad.

Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair K V, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther* 2013;35:385-398.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.019>.

Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:529-36. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819675e9>.

Lima VD, Le A, Nosyk B, Barrios R, Yip B, Hogg RS, et al. Development and validation of a composite programmatic assessment tool for HIV therapy. *PLoS One* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0047859>.

Llabre MM, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20:701-11. <https://doi.org/10.1089/apc.2006.20.701>.

Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)* 2018;391:839-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7).

Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis* 2010;50:872-81. <https://doi.org/10.1086/650732>.

Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS* 2008;22:1039-46. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282fec415>.

Lohse N, Hansen A-BE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003>.

Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006;42:136-44. <https://doi.org/10.1086/498515>.

Lopez-Bernaldo De Quiros JC, Delgado R, García F, Eiros JM, Ortiz De Lejarazu R. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:632-8. <https://doi.org/10.1157/13112939>.

Lozano F. GESIDA quality care indicators for the care of persons infected by HIV/AIDS. *Prologue. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28 Suppl 5:1-2. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70046-X](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70046-X).

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.

Macías J, Mira JA, López-Cortés LF, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006;11:839-46.

Macías J, Monge P, Mancebo M, Merchante N, Neukam K, Real LM, et al. High frequency of potential interactions between direct-acting antivirals and concomitant therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients in clinical practice. *HIV Med* 2017;18:445-51. <https://doi.org/10.1111/HIV.12471>.

Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-63. <https://doi.org/10.1086/426595>.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>.

Mann SC, Castillo-Mancilla JR. HIV, aging, and adherence: an update and future directions. *Curr Opin HIV AIDS* 2020;15:134-41. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000615>.

Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González C V, Morillo-Verdugo R. Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:429-35.

Mariné-Barjoan E, Saint-Paul M-C, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels J-F, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2004;18:2163-70. <https://doi.org/10.1097/00002030-200411050-00008>.

Martín Conde MT, Monte Boquet E, Morillo Verdugo R. [Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient]. *Farm Hosp* 2013;37:276-85. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.4.710>.

Martin M, Del Cacho E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, Mallolas J, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:1263-8.

<https://doi.org/10.1089/aid.2008.0141>.

Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood L V, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:535-44. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed1f1>.

Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2107-11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr248>.

McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410:974-9. <https://doi.org/10.1038/35073648>.

Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother* 2014;48:1129-37. <https://doi.org/10.1177/1060028014539642>.

Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:713-20. <https://doi.org/10.1086/432618>.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ca/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2017.pdf>

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet (London, England)* 2000;356:291-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02504-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02504-6).

Molina-Pinelo S, Vallejo A, Díaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martínez S, Resino S, et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:579-88. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKP248>.

Morillo-Verdugo, R. Prevalencia, factores relacionados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ mayores de 50 años. 2020. Andalucía (Tesis Doctoral Universidad de Sevilla). Disponible en: <https://hdl.handle.net/11441/105483>

Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Status of the structure, process and outcomes of pharmaceutical care to HIV patient in Spain. Origen study. *Farm Hosp* 2014;38:89-99.

Morillo-Verdugo R, Ramos JRB, Martín LAK, De Sotomayor MÁ. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp* 2018;42:120-7.

<https://doi.org/10.7399/FH.10931>.

Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MDLA, Martín LAK, De Sotomayor Paz MÁ, De León Naranjo FL, Almeida-González CV. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Española Quimioter* 2019;32:458.

Morillo-Verdugo R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Gimeno-Gracia M, Robustillo-Cortés M de las A, Almeida-González C V. Prevalence of polypharmacy and associated factors among patients living with HIV infection in Spain: The POINT study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2022;40:7-13. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2020.09.020>.

Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernandez MÁ. MAPEX: look deeper, looking away. *Farm Hosp* 2015;39:189-91. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.4.9407>.

Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug–drug interactions in the aging HIV population. *AIDS* 2012;26:S39-53. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835584ea>.

Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:34-40. <https://doi.org/10.1097/01.QAI.0000174929.87015.D6>.

Neil SJD, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2008;451:425-30. <https://doi.org/10.1038/NATURE06553>.

Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPO cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2017. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx169>.

O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:407-14. <https://doi.org/10.1097/00126334-200312010-00008>.

ONUSIDA. 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de SIDA 2017. Disponible en : <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/90-90-90>

ONUSIDA. Informe Epidemiología año 2017. Estadísticas Globales del año 2016. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90\\_90\\_90\\_es.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf)  
[https://www.cruzroja.es/principal/documents/1855892/1982453/21.+UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf/8c939aff-d1c3-4dd2-bbac-6579e4ae0cfb](https://www.cruzroja.es/principal/documents/1855892/1982453/21.+UNAIDS_FactSheet_es.pdf/8c939aff-d1c3-4dd2-bbac-6579e4ae0cfb)

Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS* 2007;21:965-71. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32802e6bfa>.

Pakker NG, Notermans DW, De Boer RJ, Roos MTL, De Wolf F, Hill A, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998;4:208-14. <https://doi.org/10.1038/NM0298-208>.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Pantuzza LL, Ceccato M das GB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1475-89. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2315-2>.

Parikh MJ, Cheng L, Nieman LZ, Grimes RM. Medical treatment of women and adherence to HIV guidelines at an urban university-staffed public clinic. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:897-902. <https://doi.org/10.1089/154099903770948122>.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.

Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *lancet HIV* 2015;2:e417-26. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00176-9).

Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2927-35. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKY299>.

Pérez-Valero I, Pasquau J, Rubio R, Rivero A, Santos J, Sanz J, et al. Neurocognitive safety after 96 weeks on dual therapy with atazanavir/ritonavir plus lamivudine: results of the neurocognitive substudy of the SALT randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2444-51. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKY212>.

Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:622-30. <https://doi.org/10.1002/HEP.21757>.

Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779-89. <https://doi.org/10.1002/HEP.20626>.

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6200935>.

Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczak D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181dd911e>.

Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61853-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61853-4).

Raffi F, Yazdanpanah Y, Fagnani F, Laurendeau C, Lafuma A, Gourmelen J. Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2121-8. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKV083>.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074609>.

Riera M, Esteban H, Suarez I, Palacios R, Lozano F, Blanco JR, et al. Validación y cumplimentación de los indicadores de calidad GESIDA en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:346-52. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2015.09.003>.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016;374:2120-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508952>.

Robustillo-Cortés, MA. Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años. 2021. Andalucía (Trabajo Fin de Máster. Universidad de Sevilla).

Robustillo Cortés M de las A, Cantudo Cuenca MR, Morillo Verdugo R, Calvo Cidoncha E. High quantity but limited quality in healthcare applications intended for HIV-infected patients. *Telemed J e-Health Off J Am Telemed Assoc* 2014;20:729-35. <https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0262>.

Robustillo Cortés M de las A, Morillo Verdugo RA. Quality of health websites adressed to patients with HIV+. *Eur J Clin Pharm* 13-21 2013;15:13-21.

Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.

<https://doi.org/10.1038/35035103>.

Saderup AM, Morrow M, Libby AM, Coyle RP, Coleman SS, Zheng JH, et al. Higher medication complexity in persons with HIV is associated with lower tenofovir diphosphate in dried blood spots. *Pharmacotherapy* 2021;41:291-8. <https://doi.org/10.1002/PHAR.2490>.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009;361:2230-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906768>.

Sayana S, Javanbakht M, Weinstein M, Khanlou H. Clinical impact and cost of laboratory monitoring need review even in resource-rich setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:e97-8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820472e8>.

Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. *Stat Med* 2000;19:441-52. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000229\)19:4<441::aid-sim349>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<441::aid-sim349>3.0.co;2-n).

Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1787-97. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>.

SECA (Sociedad Española de Calidad Asistencial). La calidad de la atención sanitaria en pacientes VIH y sida. Propuesta de indicadores de atención farmacéutica al paciente VIH y SIDA. 2013. Disponible en: <https://calidadasistencial.es/wp-content/uploads/2015/02/349-pacientes-vih-sida.pdf>

SERMAS. Consejería de Sanidad de Madrid. Memoria anual de actividad del servicio madrileño de salud año 2016. Madrid

Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A V., et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00056-0).

Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS* 2017;31 Suppl 2:S173-84. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001401>.

Spacek LA, Shihab HM, Kanya MR, Mwesigire D, Ronald A, Mayanja H, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients attending a public, urban clinic in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* 2006;42:252-9. <https://doi.org/10.1086/499044>.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912163412501>.

Suárez-García I, Sobrino-Vegas P, Tejada A, Viciano P, Ribas MA, Iribarren JA, et al. Compliance with national guidelines for HIV treatment and its association with mortality and treatment outcome: a study in a Spanish cohort. *HIV Med* 2014;15:86-97. <https://doi.org/10.1111/HIV.12078>.

Suarez-Lozano I, Viciano P, Lacalle J-R, Teira R, Lozano F, Lopez-Aldeguer J, et al. The relationship between antiretroviral prescription patterns and treatment guidelines in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2009;10:573-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00731.x>.

Sweet D, Song J, Zhong Y, Signorovitch J. Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19537. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19537>.

Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012;72. <https://doi.org/10.2165/11633630-000000000-00000>.

Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002;3:1-8. <https://doi.org/10.1310/FY66-NVWJ-3332-HW3C>.

Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother* 2013;47:1429-39. <https://doi.org/10.1177/1060028013504075>.

U.S. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado [Noviembre 2021].

Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis* 2020;71:1920-9. <https://doi.org/10.1093/CID/CIZ1243>.

Vella S, Giuliano M, Dally LG, Agresti MG, Tomino C, Florida M, et al. Long-term follow-up of zidovudine therapy in asymptomatic HIV infection: results of a multicenter cohort study. The Italian Zidovudine Evaluation Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:31-8.

Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Durability and Outcome of Initial Antiretroviral Treatments Received during 2000–2005 by Patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2008;197:1685-94. <https://doi.org/10.1086/588141>.

von Wichmann MÁ, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM, et al.

GESIDA quality care indicators for the care of persons infected by HIV/AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28 Suppl 5:6-88. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70048-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70048-3).

Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, Günthard HF, Bernasconi E, Battegay M, et al. A comparison of initial antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study and the recommendations of the International AIDS Society-USA. *PLoS One* 2011;6:e27903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027903>.

Weis N, Lindhardt B, Kronborg G, Hansen ABE, Laursen AL, Christensen PB, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1481-7. <https://doi.org/10.1086/503569>.

Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2016;24:132. <https://doi.org/10.5167/uzh-141547>.

Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017;4:e547-54. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30152-2).

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*,2013;310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>.

Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998;280:1884-8. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.280.5371.1884>.

Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, Trotta MP, Forbici F, Visco-Comandini U, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 2005;19:1081-9. <https://doi.org/10.1097/01.AIDS.0000174455.01369.AD>.

Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis* 2014;59:888-96. <https://doi.org/10.1093/CID/CIU367>.

Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total daily pill burden in HIV-infected patients in the southern United States. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28:311-7. <https://doi.org/10.1089/APC.2014.0010>.



## ANEXOS



## ANEXO 1. CRITERIOS DE SEGURIDAD PLATAFORMA PSITAR

- Cumplimiento de la normativa de LOPD a nivel de Hardware y Software.
- Auditorías internas y externas de la propia Junta de Andalucía.
- Autorización basada en roles.
- Seguridad de acceso al código.
- Autenticación basada en formularios.
- Encriptación de las comunicaciones mediante certificado de 128 bits.
- Diseño del código resistente a los ataques. Inyección SQL, denegación de servicio, basados en archivo, inyección de comandos HTML
- Validación de la entrada en cliente, en servidor y en base de datos
- Control de excepciones.
- Protección de IIS y SQL Server.
- Utilización de cortafuegos hardware.
- Incorporación de mecanismos de defensa adicionales
- Sistema de auditoria externo sobre la calidad de los casos controlada por el cliente.

Empresa CORESOFT.

## ANEXO 2. HERRAMIENTAS DE CÁLCULO DE COMPLEJIDAD DEL TAR

Se incluye la herramienta para el cálculo manual de la complejidad del TAR, obtenido del trabajo de Martin et al., 2007 y la herramienta digital creada para el cálculo automático. Actualmente, esta calculadora no se encuentra disponible ya que se recomienda medir la complejidad global de la farmacoterapia y no solo del TAR.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
SCHEDULE	1	ARV Medications						Enter total # of meds in column I →		X 0.5	
	2	Doses per day						Enter the <b>highest</b> number of doses per day in column K →	→	→	
	3	Dosing Consistency						If ≥1 medications are given 2X/day <b>and</b> ≤1 are given ≥3X/day, enter "2" in column K →	→	→	
	4	Pills per DOSE									
	5	Pills per DAY (row 2 X row 4)	+	+	+	+	+	Add columns B-G and enter the <b>total</b> number of pills per day in column I →		X 0.25	
ADMINISTRATION	6	Liquid						If <b>any</b> boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→	
	7	Injection						If <b>any</b> boxes are checked in this row, enter "2" in column K →	→	→	
	8	G-tube						If <b>all</b> medications (except injections) are given via g-tube, enter "-1" in column K →	→	→	
INSTRUCTIONS	9	With Food						If <b>any</b> boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→	
	10	Empty Stomach						If <b>any</b> boxes are checked in this row, enter "1.5" in column K →	→	→	
	11	Dietary Content (specify guideline)						Enter the total number of <b>different</b> diet content rules in column I →		X 2	
	12							If 2 <b>different</b> instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "2" in column K → If 3 <b>different</b> instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "3" in column K →	→	→	
PREPARATIONS	13	Refrigeration						If <b>any</b> boxes are checked in this row, enter "1" in column K →	→	→	
	14	Reconstitution (daily)						Enter the <b>total</b> number of boxes checked in this row in column I →		X 2	
	15	Reconstitution (monthly)						Enter the <b>total</b> number of boxes checked in this row in column I →		X 0.5	
ARC Index	16										ARC INDEX= (add rows 1-15)

FIGURE 1. Final scoring chart for the ARC Index.



## Consulta de Atención Farmacéutica Patologías Viricas

Inicio | Calcular índice de complejidad |

Este score publicado por Martin S. et al ([J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45:535-544](#)) valora 15 ítems repartidos en 4 grandes bloques: esquema de tratamiento, administración, instrucciones y preparación, valorando como estos influyen en la complejidad del tratamiento antirretroviral prescrito.

En nuestra consulta hemos adaptado este índice, incorporando los fármacos actualmente disponibles e incluyendo los tratamientos frente al VHC y al VHB, utilizándolo rutinariamente como criterio de optimización del seguimiento farmacoterapéutico en nuestros pacientes, de acuerdo al modelo de práctica farmacéutica de la ASHP (Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68:1148-52).

**SELECCIONE EL TRATAMIENTO PRESCRITO QUE DESEA VALORAR:**

VHB

<input type="checkbox"/> Adefovir	<input type="checkbox"/> Entecavir 0,5 mg	<input type="checkbox"/> Entecavir 1 mg	<input type="checkbox"/> Lamivudina 100 mg
<input type="checkbox"/> Telbivudina	<input type="checkbox"/> Telbivudina solución	<input type="checkbox"/> Tenofovir	

VHC

<input type="checkbox"/> Boceprevir	<input type="checkbox"/> Dasabuvir	<input type="checkbox"/> Interferon pegilado alfa 2b	<input type="checkbox"/> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
<input type="checkbox"/> Ribavirina 800 mg	<input type="checkbox"/> Ribavirina 1000 mg	<input type="checkbox"/> Ribavirina 1200 mg	<input type="checkbox"/> Simeprevir
<input type="checkbox"/> Sofosbuvir	<input type="checkbox"/> Sofosbuvir/Ledipasvir	<input type="checkbox"/> Telaprevir	<input type="checkbox"/> Daclatasvir 30 mg

## ANEXO 3. CERTIFICADO APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.



ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA SUR DE SEVILLA

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

### **CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 25/01/2022, acta REUNIÓN 01/2022 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH PSITAR.

**Código Promotor:** VIH-2022-1 **Código Interno:** 0136-N-22

**Promotor:** Investigador

**Fecha Entrada:** 20/01/2022

con el factor de estudio .

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme      MARIA DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTES  
(Farmacia Hospitalaria) Hospital Nuestra Señora de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 25 de Enero de 2022

Fdo:

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

## ANEXO 4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

### CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL PARA ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

*Cálculo del tamaño muestral necesario para estudiar el efecto de un factor en el pronóstico de una enfermedad determinada. Se considera la situación en la que el efecto de dicho factor se contrasta por medio del test de Wald en un modelo de regresión de Cox ajustando por uno o más factores*

Riesgo relativo a detectar:	▼	2
Proporción de expuestos:	▼	0,3
Proporción de observaciones censuradas:	▼	0,5
Nivel de confianza o seguridad:	▼	0,95
Poder estadístico:	▼	0,8
Correlación con los otros factores a incluir en el modelo:	▼	0,28

**TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO: 168,82** *Sonia Pértega Díaz  
Salvador Pita Fernández  
Complejo Hospitalario "Juan Canalejo"*

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

**ANEXO 5. CÁLCULO DE INDICADOR GASTO MEDIO POR PACIENTE PRIMER TRATAMIENTO**

TAR INICIO	PRECIO MES	DURACIÓN A	COSTE A	TAR NUEVO	PRECIO MES	DURACIÓN B	COSTE B	COSTE TOTAL
ABC/3TC+ATV/r	783,65	0,5	391,825	FTC/TDF+ATV/r	857,9	11,5	9865,85	10257,68
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	1,5	1011,66	FTC/TDF+DRV/r	848,88	10,5	8913,24	9924,90
ABC/3TC+ATV/r	783,65	10	7836,5	ABC/3TC+ATV	762,04	2	1524,08	9360,58
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+ATV/r	857,9	4	3431,6	ATV/r+MVC	781,58	8	4602	8033,60
FTC/TDF+ATV/r	857,9	1	173	FTC/TDF+DRV/r	848,88	11	9337,68	9510,68
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
ABC/3TC+ATV/r	783,65	12	9403,8				0	9403,80
ABC/3TC+ATV/r	783,65	12	9403,8				0	9403,80
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28



## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+DRV/r	848,88	4,5	3819,96	ABC/3TC+DRV/r	774,63	7,5	5809,725	9629,69
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	3	2023,32	FTC/TDF+ATV/r	857,9	9	7721,1	9744,42
EFV/FTC/TDF	674,44	7	4721,08				0	4721,08
FTC/TDF+DRV/r	848,88	7	5942,16				0	5942,16
ABC/3TC+ATV/r	783,65	1	783,65	LPV/r+AZT/3TC	664,2	11	7306,2	8089,85
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	1	674,44	FTC/TDF+ATV/r	857,9	11	9436,9	10111,34
EFV/FTC/TDF	674,44	6,5	4383,86				0	4383,86
FTC/TDF+DRV/r	848,88	2	1697,76	EFV/FTC/TDF	674,44	10	6744,4	8442,16
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
ABC/3TC+EFV	597	12	7164				0	7164,00
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+ATV/r	857,9	1	857,9	ETV+FTC/TDF	820,33	11	9023,63	9881,53

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

EFV/FTC/TDF	674,44	1	674,44				0	674,44
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	0,5	337,22	ETV+FTC/TDF	820,33	11,5	9433,795	9771,02
ETV+FTC/TDF	820,33	12	9843,96				0	9843,96
ETV+FTC/TDF	820,33	12	9843,96				0	9843,96
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+ATV/r	857,9	12	10294,8				0	10294,80
FTC/TDF+DRV/r	848,88	0,5	424,44	LPV/r+AZT/3TC	664,2	11,5	7638,3	8062,74
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
EFV/FTC/TDF	674,44	12	8093,28				0	8093,28
FTC/TDF+DRV/r	848,88	12	10186,56				0	10186,56
ABC/3TC+NVP	534,14	12	6409,68				0	6409,68

## Seguimiento farmacoterapéutico en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR

<b>EFV/FTC/TDF</b>	674,44	12	8093,28	0	8093,28
<b>ETV+FTC/TDF</b>	820,33	12	9843,96	0	9843,96
COSTE MEDIO					<b>8652,38</b>
COSTE TOTAL					<b>934456,71</b>
			COSTE MEDIO POR PACIENTE CON CVP INDETECTABLE		<b>11680,71</b>



## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



## PUBLICACIONES

-Robustillo Cortés MA, Tortajada Goiita B, Ríos Sánchez E, Talero Barrientos E, Álvarez de Sotomayor Paz M, Morillo Verdugo R. Analysis of the implementation of GESIDA quality indicators in the HIV+ cohort PSITAR. Rev. OFIL 2016, 26;4:251-257.

## COMUNICACIONES A CONGRESOS

-Análisis del cumplimiento de los indicadores de calidad GESIDA en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR. Congreso SEFH Málaga 2013.

-Cumplimiento de los indicadores de calidad GESIDA en la cohorte de pacientes VIH+ PSITAR. Congreso GESIDA Sitges 2013.

- Causes for discontinuing antiretroviral treatment within the first year in PSITAR HIV cohort. EAHP 19 Barcelona 2014.

- Persistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de la cohorte VIH+ PSITAR. Congreso SEFH Valladolid 2014.

- Evolución de la persistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de la cohorte VIH+ PSITAR. Congreso GESIDA Málaga 2014.