

Terapia Antirretroviral: cambios por toxicidad o simplificación (sin fracaso)

Dra. Susana Cabrera

3 julio / 2017



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Terapia Antirretroviral: cambios por toxicidad o simplificación (sin fracaso).

Dra. Susana Cabrera

Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas

3 de julio 2017



Introducción:

Los avances continuos en tratamiento antirretroviral (TARV) han determinado una creciente disponibilidad de fármacos con mejor tolerabilidad así como estrategias terapéuticas cada vez más sencillas. Sin embargo, muchos pacientes con VIH comenzaron su TARV hace varios años y han estado expuestos a toxicidades acumuladas que determinan o determinarán co-morbilidades en detrimento de su calidad de vida y con un potencial impacto en su expectativa de vida. Estas consecuencias pueden evitarse o minimizarse realizando el switch a fármacos mas modernos con menor toxicidad.

El switch o sustitución de antirretrovirales (ARV) puede realizarse para:

- prevenir un efecto adverso y/o toxicidad
- para revertir alguno de éstos ya presentes con el régimen en uso
- para evitar interacciones
- para simplificar el TARV, con objetivos de mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes

Los beneficios reportados en los estudios de switch han sido: prevenir efectos metabólicos y la lipodistrofia, mejorar el perfil lipídico, disminuir el impacto en la pérdida de densidad mineral ósea, en el filtrado glomerular, en el metabolismo de la glucosa, y, la reversión de síntomas neuropsiquiátricos.

Algunas recomendaciones de switch tienen la finalidad de evitar interacciones conocidas entre ARV y otros fármacos que deban ser utilizados por el paciente (Ej. rifampicina, anticomiciales, azoles), que pueden determinar reducción en las concentraciones plasmáticas de los ARV con el consecuente fallo y resistencia o, aumento en las concentraciones y mayor riesgo de toxicidad asociada a fármacos.

El switch, es una herramienta para simplificación de TARV, mejorar la adherencia y, en algunos casos, reducir los costos asociados al TARV. ⁽¹⁾ Así se convierte en una estrategia clave para asegurar el acceso universal al TARV y aumentar significativamente la cobertura para llegar al segundo "90" (90% de personas diagnosticadas recibiendo TARV). Asimismo, la elección de regímenes sencillos con mejor tolerabilidad y adherencia, es una herramienta clave para llegar al tercer "90" (90% de las personas en TARV con carga viral suprimida).⁽²⁾

La terapia de switch en pacientes bajo TARV estable, virológicamente suprimidos, con el objetivo de mejorar la tolerabilidad, prevenir o revertir toxicidades, la conveniencia, aceptabilidad y adherencia, es una estrategia de uso creciente en la práctica clínica. Sin embargo, no debe olvidarse que los anteriores son beneficios secundarios, y que el principal objetivo del nuevo régimen antirretroviral deberá ser mantener la carga viral suprimida. El cambio en un régimen de TARV es inadmisiblesi no se asegura el mantenimiento del éxito terapéutico.

El principal objetivo del nuevo régimen antirretroviral cuando se realiza un switch sin fallo, es mantener la carga viral suprimida.

Los pacientes bajo un régimen de TARV supresivo, pueden ser candidatos a modificación del régimen si:

- están recibiendo un plan obsoleto o no recomendado en la actualidad
- existen nuevas opciones con mejor conveniencia, tolerabilidad y perfil de toxicidad
- están presentes toxicidades vinculadas al TARV que recibe
- es posible prevenir posibles efectos sobre la embriogénesis ante un potencial embarazo
- es necesario evitar interacciones con otros fármacos

Varios factores deben ser tenidos en consideración cuando se realizará un switch desde un régimen supresivo:

- si hubo falla virológica (FV) previa: es mas seguro sin FV previo
- experiencia previa: es mas seguro con limitada exposición previa a otros esquemas de TARV
- la barrera genética del nuevo régimen: es mas seguro sustituir a un régimen con mayor o similar barrera genética
- la duración previa de la supresión virológica: es mas seguro con CV indetectable al menos 6 meses previo al switch
- el nivel esperado de adherencia: es seguro cuando se sostiene niveles óptimos de adherencia

Las estrategias mas frecuentemente utilizadas incluyen: reducción en el número de píldoras, drogas o dosis. Puede realizarse cambios de fármacos dentro de la misma familia o sustituyendo una por otra. Aunque las estrategias de switch pueden ser muy útiles y necesarias no todos los regímenes usados en la práctica clínica están basados en datos de estudios clínicos randomizados y algunas pueden no ser la mejor opción para ciertos pacientes, por lo que la terapia debe ser individualizada tomando en consideración la información disponible tanto del paciente como de las características de las drogas.⁽³⁾

I. Prevenir y/o revertir toxicidades vinculadas a los INTR

Sustitución dentro de la misma familia

La familia de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) incluye los primeros fármacos aprobados con actividad antiviral contra el VIH y suelen formar parte del primer régimen de TARV. La zidovudina (AZT), asociada a lamivudina (3TC), ha sido una combinación de amplio uso, que aún sigue indicándose en algunas terapias de inicio. La estavudina (D4T) es el otro análogo de timidina, que ha caído en desuso. Es reconocida la toxicidad de ambos fármacos – especialmente D4T – mediada por la toxicidad mitocondrial manifestada por lipodistrofia, hiperlactacidemia, esteatosis hepática, dislipemia, entre otras.

La didanosina (ddl), un didenucleosido, provoca neuropatía periférica la cual se potencia cuando se utiliza con D4T, asociación contraindicada.

Por lo tanto, estos fármacos son candidatos a sustitución. Idealmente esta sustitución debería realizarse antes que aparezcan indicios clínicos de la toxicidad crónica, ya que, principalmente en el caso de la lipodistrofia, la tasa de reversión luego de instalada es baja e impredecible. (4)

Tenofovir (TDF) – analogo timidínico de la TR - y abacavir (ABC), uno u otro asociado a lamivudina o emtricitabina (FTC), son los fármacos de la familia candidatos para la sustitución para prevenir e intentar revertir la lipodistrofia. Para revertir la dislipemia también pueden utilizarse cualquiera de estas opciones, aunque el descenso de triglicéridos y/o colesterol es mayor con el uso de TDF respecto a ABC lo que lo posiciona como de primera elección. TDF y FTC existen en coformulación de dosis fija (CDF) así como ABC y 3TC, lo que suma la ventaja adicional de la posología una vez al día. (5-13) Previo al uso de ABC se debe contar con HLA-B*2701 negativo.

Las principales toxicidades relacionada al uso de tenofovir - disfunción tubular renal y osteopenia - deben ser consideradas especialmente en pacientes añosos, mujeres postmenopausicas, pacientes con riesgo renal, o que reciben otros fármacos nefrotóxicos. El riesgo de insuficiencia renal se incrementa cuando el TDF se utiliza junto a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (IP/r).

La disminución de la densidad ósea es un efecto que se ha relacionado con diversos fármacos – incluso con la propia infección VIH – entre los ARV se ha descrito principalmente asociado al uso de TDF. Se ha documentado pérdida de masa ósea así como un aumento de los biomarcadores asociados al “turnover” óseo, significativamente mayor con el uso de TDF respecto a ABC. (14, 15)

Una de las estrategias para revertir alteraciones renales o del metabolismo óseo mas evaluada en ensayos clínicos, es precisamente el cambio de TDF a ABC.

Un análisis secundario del estudio STEAL encontró que los pacientes bajo TDF tuvieron disminuidos los índices de fortaleza ósea (evaluados por análisis estructural de cadera), pero estos índices no cambiaron significativamente luego del switch a ABC/3TC comparados a los que permanecieron bajo TDF. (8) Los autores concluyen que es poco probable la reversión de los cambios estructurales ya establecidos bajo TDF cuando se realiza el switch de este fármaco. (16)

Sin embargo hay un impacto positivo en el turnover óseo y posiblemente en la densidad mineral ósea, así como en los biomarcadores renales con el cambio de TDF a ABC. El estudio ASSURE evaluó la eficacia de una terapia de inducción simplificación en pacientes que iniciaron con ATV/r (+ TDF/FTC) y pasaron a un régimen sin ritonavir. Dado que ATV cuando es administrado con TDF se debe potenciar con ritonavir, al realizar el switch también se cambió el backbone a ABC/3TC. Los pacientes incluidos venían recibiendo TDF/FTC + ATV/r al menos por 6 meses y este era su régimen inicial o un régimen de switch pero sin fallo previo. La eficacia virológica a las 48 semanas fue similar entre quienes continuaron TDF/FTC + ATV/r (300mg/100mg) o quienes cambiaron a ABC/3TC + ATV (200mg). No hubo diferencias significativas en la función renal ni en metabolismo lipídico. Si bien no se evaluó la densidad mineral ósea, se verificó un descenso significativo de biomarcadores óseos y renales en quienes cambiaron a ABC/3TC, marcadores que se asocian con el grado de recambio óseo. (17)

Un pequeño estudio randomizado reportó un incremento en la densidad mineral ósea entre pacientes con osteopenia bajo TDF cuando se realizó el switch a ABC, aunque este efecto fue evidente en cadera pero no a nivel de columna vertebral. (18)

Sustitución de tenofovir disoproxil fumarato por tenofovir alafenamida (TDF a TAF)

El tenofovir alafenamida (TAF), donde el difumarato es sustituido por alafenamida, disminuye el impacto en la desmineralización ósea, en el filtrado glomerular y función tubular. Se ha demostrado mejoría en estos parámetros manteniendo la carga viral suprimida (en pacientes con clearance de creatinina mayor de 50mL/min) realizando el switch a TAF/FTC/EVG/c (tenofovir alafenamida/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat) desde regímenes de TDF/FTC asociados con efavirenz, elvitegravir/cobicistat o atazanavir/ritonavir. (19)

Un estudio randomizado publicado recientemente evaluó el switch de TDF/FTC a TAF/FTC en pacientes con carga viral indetectable y clearance de creatinina mayor a 50 mL/min, realizando un análisis de acuerdo a la tercera droga ARV utilizada (IP/r Vs no IP/r). La eficacia virológica se mantuvo y fue similar en ambos grupos. Se observó un aumento significativo en el filtrado glomerular, un descenso en los biomarcadores renales y un incremento en la densidad mineral ósea asociado en el brazo de tratamiento de TAF.(20)

Interrupción de INTR

Se ha planteado la interrupción de uno o los 2 INTR de un régimen de TARV inicial o su sustitución por un ARV de una familia diferente como estrategia de switch para prevenir las toxicidades vinculadas. Esta estrategia puede ser recomendada en situaciones bien seleccionadas.

a. Sustitución de INTR a una familia diferente

Un pequeño estudio mostró que en pacientes bajo TARV estable con CV viral indetectable, con un primer régimen en base a IP/r y TDF en el backbone, el switch a raltegravir (RAL), fue eficaz en mantener la viremia suprimida observándose un aumento en la densidad ósea tanto a nivel de cadera como a nivel de columna vertebral. También se observó un descenso significativo a las 24 semanas de los biomarcadores de recambio óseo. (21)

b. Terapia dual manteniendo lamivudina

El switch desde un régimen de 2 INTR + ATV/r a 3TC + ATV/r (QD) en pacientes estables, sin fallo virológico previo, ha demostrado ser seguro, con similar eficacia virológica a las 48 semanas de seguimiento. También se observa menor tasa de discontinuaciones del TARV en el régimen simplificado. (22) Un estudio similar evaluando el switch desde 2 INTR + LPV/r a 3TC + LPV/r, también mostró una eficacia comparable pero no se observó diferencias en la tasa de discontinuaciones. (23)

c. Terapia dual sin IP

Han sido probadas estrategias de sustitución de todo el régimen a terapias duales sin inclusión de IP/r con resultados que no avalan su uso. Un estudio piloto de switch a maraviroc (MVC) mas RAL debió ser interrumpido prematuramente por mayor tasa de fallos. Si bien el switch se realizó en pacientes bajo TARV estable con largo tiempo de viremia suprimida, los autores no reportan si los pacientes estaban bajo un primer TARV o eran experimentados, así como la presencia de resistencia previa. En principio esta estrategia es desaconsejada en cualquier circunstancia. (24)

Los estudios que han evaluado la sustitución de regímenes en base a INNTR o IP/r a RAL + ETR han mostrado resultados discordantes que por ahora llevan a desaconsejar esta asociación para el switch. (25, 26)

d. Monoterapia con IP/r

La estrategia de simplificación a IP/r una o 2 veces al día para evitar las toxicidades vinculadas a los INTR, ha demostrado su utilidad en disminuir costos y mejorar la calidad de vida, sin un impacto significativo en los efectos metabólicos asociados. Sin embargo, la eficacia virológica suele ser menor cuando se compara monoterapia con IP/r versus el régimen de triple terapia asociada. (27) Los estudios al momento muestran que los IP/r candidatos a realizar el switch son LPV/r y DRV/r. (28-35) No así ATV/r, el cual ha resultado ser inferior a la triple TAR. (36, 37)

Esta estrategia puede implementarse en pacientes bien seleccionados, por lo que la indicación debe ser individualizada. De los diferentes estudios que la han ensayado se puede concluir que las condiciones mínimas para indicar el cambio a monoterapia con IP/r, que aseguran menor riesgo de fallo, son: haber logrado una supresión virológica prolongada (al menos por 6 meses) en un régimen de triple TARV, ausencia de resistencia previa a IP, y recuento de CD4 mayor a 100cel/ μ L.

Se ha reportado un mayor probabilidad de falla virológica, aunque sin detectar mutaciones de resistencia, en regímenes de monoterapia con IP/r. Por lo que, en caso de decidir el switch desde una triple terapia a monoterapia con IP/r, es necesario garantizar un seguimiento adecuado para detectar tempranamente el aumento de la carga viral y asegurar la reintroducción precoz de los INTR del régimen inicial, lo que generalmente logra resuprimir la viremia.

e. Interrupción de INTR en regímenes de rescate

Por otra parte, en pacientes bajo TARV de rescate con al menos 2 drogas activas, mantener INTR inactivos no mejora la eficacia viral, aumenta los costos y mantiene toxicidades. Por lo que pacientes bien seleccionadas en esta situación son candidatos a reducir el número de fármacos (simplificación) sin condicionar la eficacia del régimen. La principal condición que debe estar presente es que el fármaco de la familia de INTR que se va a interrumpir en el plan de salvataje en uso sea inactivo, o sea que se debe contar con información aportada por estudios de resistencia. (38-40)

PUNTOS CLAVE

- > Se recomienda el cambio de INTR para prevenir complicaciones poco reversibles (lipodistrofia, neuropatía): D4T y ddl
- > Se recomienda considerar la sustitución de AZT para prevenir y/o revertir la lipodistrofia
- > Se recomienda la sustitución de D4T, AZT o ABC por TDF (o TAF), en pacientes con dislipemia
- > Se recomienda la sustitución de TDF por ABC (o TAF) en pacientes con osteoporosis y considerarlo si existe un riesgo potenciado por concomitancia de otros factores de riesgo.
- > Se recomienda la sustitución de TDF por ABC (o TAF) en pacientes con disfunción renal y considerarlo si existe un riesgo potenciado por concomitancia de otros factores de riesgo
- > Puede considerarse la sustitución de TDF por RAL en pacientes recibiendo IP/r en pacientes con osteopenia
- > Puede considerarse la suspensión de 1 INTR para evitar las toxicidades relacionadas y disminuir costos, manteniendo 3TC + IP/r, en pacientes que cumplan las siguientes condiciones:
 - Primer régimen de TARV estable, con prolongada supresión virológica
 - Asegurar un cuidadoso seguimiento para detectar tempranamente replicación viral
 - Con nivel óptimo de adherencia
- > La interrupción de INTR puede considerarse en terapias de salvataje cuando esta familia no aporta actividad al régimen

II. Prevenir y/o revertir toxicidades vinculadas a los INNTR

Las reacciones adversas y toxicidades vinculadas a la familia de los Inhibidores No Nucleosídicos de la TR (INNTR) son las cutáneas, las reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad y las manifestaciones neuropsiquiátricas vinculadas al uso de efavirenz (EFV). Todas ellas son manifiestas de manera temprana y revierten con la suspensión del fármacos y su sustitución. No es objetivo de este capítulo describir las reacciones agudas por lo que se hará referencia a aquellas que se mantienen en el tiempo.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son presentan con frecuencia con el uso de EFV y abarcan un amplio espectro: sueños vívidos, pesadillas, somnolencia, mareos, irritabilidad, cefaleas y mas raramente depresión, ideas suicidas y reacciones paranoides. Por lo que la selección de candidatos a uso de EFV debe ser cuidadosamente evaluada. Estas reacciones suelen manifestarse en los primeros días de uso y revertir en las primeras 4 semanas, sin embargo en una proporción de alrededor de 10% pueden

mantenerse indefinidamente, afectando la calidad de vida y la adherencia al TARV. (41)

Si bien los efectos metabólicos de esta familia suelen ser poco significativos, lo que la hace una de las opciones a considerar para el switch en pacientes afectados, el EFV puede asociarse a una mayor incidencia de dislipemia.

Otra situación en que puede considerarse la sustitución de EFV, es en mujeres con deseo concepcional, ya que este ARV se ha asociado a mayor tasa de defectos del tubo neural. No está indicado el switch en mujeres donde la concepción se produjo recibiendo un régimen que incluye EFV, ya que la formación del tubo neural se produce en las primeras semanas de gestación.

Por lo que, en pacientes bajo un régimen supresivo en base a INNTR las principales razones para el switch son: revertir los efectos neuropsiquiátricos debidos a EFV, revertir la dislipemia debida a EFV, y, la simplificación a regímenes STR por conveniencia.

Sustitución dentro de la misma familia

Algunos estudios han demostrado el beneficio en el perfil lipídico con descenso del colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, así como la desaparición de los síntomas neuropsiquiátricos, sin pérdida de eficacia, con la sustitución de EFV por NVP. (42, 43) Es conveniente iniciar la NVP a dosis plena, ya que el inicio progresivo (200mg/día y luego 400mg/día) puede llevar a mayor tasa de fracaso. (44) No parece haber mayor tasa de efectos adversos relacionados con niveles elevados de CD4 cuando se realiza el switch a NVP, por lo que este parámetro no debe considerarse una contraindicación para el cambio. (45) Sin embargo globalmente se observa mayor tasa de hepatotoxicidad (no dependiente del nivel de CD4) y de fallo, lo que sumado a la disponibilidad de otros ARV, hace que esta estrategia no sea de primera elección.

La sustitución de EFV por rilpivirina (RPV) también ha demostrado revertir los efectos neuropsiquiátricos del EFV, manteniendo eficacia – carga viral suprimida (régimen asociado TDF/FTC/RPV). (46) Al igual que con NVP, la vida media del EFV con su efecto inductor enzimático puede reducir las concentraciones de RPV, aunque no parece tener un impacto en la respuesta virológica.

El cambio a ETR también puede mejorar los efectos del EFV sobre el sistema nervioso central. (47) Un estudio reportó reversión de los efectos adversos vinculados al SNC. (48) En otro, realizado en pacientes sin síntomas neuropsicológicos, no hubo una manifestación de preferencia por el régimen en base a ETR. (49) Por lo que, el cambio a ETR desde EFV podría ser una opción en pacientes que presentan efectos adversos de la esfera neurológica, pero no se recomienda para prevención en pacientes asintomáticos, menos aún considerando que este cambio implica un aumento en el número de comprimidos.

Sustitución de INNTR a INI

El switch de regímenes en base a EFV a inhibidores de la integrasa (INI) ha demostrado ser seguro, manteniendo elevadas tasas de respuesta terapéutica, revirtiendo los síntomas de la esfera neuropsicológica. Esto ha sido demostrado en estudios de sustitución a RAL y a EVG/c, de un primer o

segundo plan sin fallo previo.^(50, 51) En la sustitución a RAL también se verificó un descenso significativos en el nivel de lípidos.

Se debe tener en cuenta que el cambio a RAL desde pacientes que reciben un comprimido único (STR: single tablet regimen) de TDF/FTC/EFV o CDF (combinación de dosis fija) TDF/FTC + EFV, representa un aumento en el número de comprimidos.

PUNTOS CLAVE

> Se recomienda la sustitución de EFV cuando están presentes efectos neuropsiquiátricos

> Se recomienda el cambio de EFV cuando existe dislipemia no atribuible a otro de los componentes del régimen

> Idealmente el cambio debe realizarse a STR (single tablet regimen) ya que con esto también se mejora la conveniencia del plan: TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EVG/c

> El switch a RAL ha demostrado una reversión de las alteraciones lipídicas, aunque significa una posología de 2 veces/día

> Si bien el cambio a NVP ha demostrado un impacto favorable en los lípidos y es de costo accesible, con la disponibilidad de nuevos fármacos es preferible considerar otras opciones

III. Prevenir y/o revertir toxicidades vinculadas a los IP

Los inhibidores de proteasa (IP) son fármacos de una elevada barrera genética, con demostrada eficacia y durabilidad en terapias de inicio y con un rol fundamental en las terapias de salvataje.

Los inhibidores de proteasa, principalmente cuando son utilizados con ritonavir, manifiestan alteraciones metabólicas como principal toxicidad: dislipemia, resistencia a la insulina, diabetes. También se asocian a cambios morfológicos corporales, principalmente lipohipertrofia (acumulación de grasa).

Los fármacos de esta familia, metabolizados a través de la CYP3A4, tienen interacciones con numerosos fármacos que inducen o inhiben a la misma isoenzima. Esto puede llevar a concentraciones sub-terapéuticas del IP y el consecuente fallo o, aumento de las toxicidades por fármacos cuyo metabolización es inhibida (ej. rifampicina, anticomociales, etc).

La presentación de los IP requiere la mayoría de las veces de la toma de varios comprimidos, y muchas veces posologías de dos veces al día.

Considerando las limitaciones antes mencionadas, los fármacos de la familia de los IP, especialmente cuando están potenciados con ritonavir y son parte de un régimen inicial, son candidatos a sustitución en terapias de simplificación.

Más aún cuando se dispone de alternativas terapéuticas eficaces con mejor tolerabilidad y conveniencia.

Sustitución dentro de la misma familia

Dentro de los IP, atazanavir (ATV), utilizado con o sin ritonavir, es el que menos impacto tiene sobre los lípidos. ⁽⁵²⁾

La sustitución de lopinavir/ritonavir (LPV/r) por ATV/r, demostró una eficacia virológica comparable con disminución significativa en triglicéridos y colesterol total, en pacientes bajo terapia estable con LPV/r mas dos INTR, con viremia suprimida por al menos 6 meses, no mas de 2 fallos previos y sin mutaciones mayores a los IP. ^(53, 54)

El ritonavir, aun en dosis bajas, aumenta los niveles de lípidos, por lo que el de uso de IP sin ritonavir es una opción atractiva pero útil solo en situaciones bien seleccionadas. Esta estrategia es aplicable y ha demostrado su beneficio mejorando el perfil lipídico sin afectar la eficacia del régimen, en los estudios de inducción-mantenimiento (IP/r a ATV), donde desde un régimen inicial con IP/r/r y luego de varios meses de carga viral indetectable, se realizó el switch a ATV sin ritonavir. ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾ Es importante recordar que TDF no debe ser utilizado en regímenes con ATV sin ritonavir ya que puede disminuir los niveles séricos de ATV lo que puede reducir la eficacia.

Sustitución de IP/r a una familia diferente

a. Sustitución de IP/r por INNTR

Existen numerosos estudios de switch desde IP e IP/r a INNTR donde se reporta el efecto favorable sobre el perfil lipídico con descenso en triglicéridos y colesterol, así como una mejoría en la tolerabilidad. La eficacia virológica se mantuvo, excepto en pacientes que habían recibido regímenes previos no supresivos. ^(59, 60) Algunos estudios reportan mejoría en los índices de calidad de vida. ⁽⁶¹⁾ Se destaca mayor incidencia de hepatotoxicidad con NVP especialmente en pacientes coinfectados con VHC.

Estudios recientes de cohortes muestran que el switch a NVP, uno de ellos con TDF/FTC o TDF/3TC, muestran elevadas tasas de éxito en mantener la respuesta virológica. El fallo virológico estuvo asociado al uso previo de regímenes con INTR subóptimos o a la interrupción de un régimen previo con NVP o EFV. El switch de IP/r a NVP fue seguro independientemente del nivel de CD4 nadir o al momento del cambio. ^(62, 63)

La terapia de switch a un régimen con NVP para revertir las alteraciones metabólicas es una estrategia conveniente y que permite descender los costos mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, dado la menor barrera genética de los INNTR de primera generación y la mayor incidencia de hepatotoxicidad, debe realizarse una cuidadosa selección de los candidatos. Son candidatos aquellos pacientes que han permanecido bajo TARV estable, sin interrupciones y con carga viral suprimida de manera permanente, con especial cuidado de despistar precozmente la hepatotoxicidad en pacientes coinfectados con virus de hepatitis.

La sustitución de regímenes en base a IP/r o un INNTR diferente a EFV en pacientes recibiendo su primer plan, estables y con carga viral indetectable, por un régimen STR de TDF/FTC/EFV, demostró un impacto

favorable en el perfil lipídico con descenso en triglicéridos con similar eficacia virológica. El impacto en los lípidos favoreció al régimen STR y la mayoría de los pacientes refirieron la preferencia por este régimen. ⁽⁶⁴⁾

Rilpivirina (RPV), es un INNTR de segunda generación, con menor eficacia respecto a EFV entre pacientes con carga viral mayor a 100.000 copias/mL, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes. RPV tiene un perfil de seguridad significativamente más favorable respecto a EFV, con menor incidencia de efectos neuropsiquiátricos, hepatotoxicidad y menor tasa de elevación de colesterol, LDL y triglicéridos. ⁽⁶⁵⁾

Un estudio reciente utilizó el régimen STR de TDF/FTC/RPV como terapia para el switch de pacientes que se encontraban en un plan en base a IP/r con viremia suprimida al menos 6 meses, sin fallos previos, encontrando una eficacia virológica similar (independientemente del valor inicial de carga viral), con mejoría en los parámetros lipídicos y mejor tolerancia gastrointestinal. ⁽⁶⁶⁾ Recientemente se ha publicado una mejoría de los resultados reportada por los pacientes que participaron en el estudio, medida por un cuestionario de satisfacción de pacientes con VIH (TSQ: Treatment Satisfaction Questionnaire) y un cuestionario de síntomas vinculados (SIQ: Symptom Index Questionnaire).⁽⁶⁷⁾

b. Sustitución de IP/r por INI

Los inhibidores de la integrasa (INI) parecen ser alternativas atractivas para el switch desde un régimen en base a IP/r por su favorable perfil metabólico y el bajo grado de interacciones con otros fármacos. Sin embargo su menor barrera genética, especialmente de raltegravir (RAL) o elvitegravir (EVG), hacen que el cambio debe hacerse de manera cuidadosa y bajo determinadas condiciones, evitando la monoterapia funcional con INI.

Los estudios de switch de pacientes recibiendo un régimen que incluía LPV/r que era sustituido por un régimen conteniendo RAL, debieron ser tempranamente interrumpidos por una elevada tasa de fallo virológico en el brazo de RAL. Sin embargo, un subanálisis posterior mostró una tasa de éxito similar cuando los pacientes que recibieron RAL no habían tenido fallo previo. ⁽⁶⁸⁾ Hubo un efecto favorable sobre los lípidos con descensos significativos en el colesterol total, fracciones no-HDL colesterol y triglicéridos.

Un estudio posterior que incluyó pacientes con un régimen que incluía IP/r (mayoritariamente LPV/r, ATV/r, FPV/r) pero con mayores tiempos de supresión virológica, reportó tasas similares de respuesta virológica en quienes cambiaron a RAL respecto a quienes continuaron con IP/r. Aquí también se demostró una significativa mejoría en el perfil lipídico y en marcadores de actividad inflamatoria, especialmente cuando el switch se hizo desde LPV/r. ⁽⁶⁹⁾

También ha sido explorado el cambio al régimen STR incluyendo elvitegravir/cobicistat (EVG/c) con TDF/FTC, desde un régimen con IP/r (mayormente ATV/r y DRV/r). En este ensayo los pacientes incluidos estaban en su primer o segundo régimen, pero sin fallo previo. Hubo mayor tasa de respuesta virológica en el régimen STR, mejor tolerabilidad gastrointestinal, pero no hubo diferencias significativa en el impacto en los niveles de lípidos. ⁽⁷⁰⁾

PUNTOS CLAVE

- > Los IP/r son candidatos a ser sustituidos para revertir los efectos metabólicos asociados que podrían aumentar el riesgo cardiovascular
- > El switch a otro IP/r con menor impacto en los lípidos – ATV/r – es una estrategia posible si es necesario mantener esta familia
- > El switch a ATV sin ritonavir acompañado de ABC/3TC es posible en pacientes sin mutaciones de resistencia a IP y con un período prolongado de supresión virológica previa
- > El cambio de IP/r, fármacos de elevada barrera genética, a fármacos de menor barrera genética de la familia de INNTR o de los INI, debe realizarse con una cuidadosa selección de pacientes, considerando:
 - Ausencia de fallo previo
 - Mantener el backbone con 2 INTR para asegurar la potencia del régimen
 - Supresión virológica previa mantenida por mas de 6 meses
 - Nivel óptimo de adherencia
- > El cambio a NVP ha demostrado ser seguro, con un perfil favorable en los lípidos y de costo accesible, que hace que sea un ARV candidato para el switch en entornos de recursos limitados. No es recomendado en pacientes con fallo previo y se recomienda cautela en pacientes coinfectados con virus de hepatitis C

IV. Mejorar la conveniencia del régimen

Como fue previamente mencionado, los regímenes de una vez al día claramente son mas aceptados por los pacientes, por su facilidad y conveniencia, impactando sobre la calidad de vida. ⁽⁷¹⁾

Por otro lado, está bien demostrado que la adherencia – elemento clave para el éxito terapéutico – es significativamente mayor con tratamientos de un comprimido único (por su sigla en inglés, STR: single tablet regimen). Un metáanálisis reciente reporta una significativa mayor adherencia a STR respecto a regímenes de varias tabletas conteniendo combinaciones de dosis fijas (CDF), independientemente que estos últimos sean administrados en una sola toma o en dosis separadas. La probabilidad de alcanzar carga viral indetectable fue también significativamente mayor en STR, mientras que la tasa de efectos adversos de laboratorio grado 3 y 4 fue significativamente menor. No se encontraron diferencias significativas en ganancia de CD4, mortalidad, reacciones adversas de cualquier tipo ni tolerabilidad. ⁽⁷²⁾

Algunos estudios reportan menores costos asociados a cuidados de salud en pacientes que reciben STR respecto a aquellos que se encuentran en regímenes de dosis múltiples. (73, 74)

Existe entonces una relación inversamente proporcional entre el número de comprimidos y el número de dosis y la tasa de adhesión al TARV: la adherencia es mayor con una tableta una vez al día comparada con varias tabletas una vez al día, aunque es mejor varias tabletas una vez al día, que varias distribuidas en 2 veces al día.

Por lo anteriormente expuesto es que los regímenes de una vez al día, mejor aún en STR, son priorizados para el inicio del TARV y además son siempre objeto de investigación para utilizar en el switch, especialmente como estrategia de simplificación.

Por ejemplo, el cambio de un primer régimen con INNTR (EFV o NVP), con carga viral suprimida, al régimen STR con TDF/FTC/EFV, mantiene eficacia virológica. (75) El switch al régimen STR de TDF/FTC/EVG/c, como ya fue mencionado, es una estrategia que permite revertir efectos adversos vinculados a EFV y a IP/r, de manera segura ofreciendo un régimen simplificado con buena tolerabilidad para el paciente. La sustitución desde TDF/FTC mas RAL en primer régimen con carga viral suprimida a TDF/FTC/EVG/c también es una opción de simplificación segura. (76)

Más recientemente se ha demostrado, que la sustitución de un primer plan de 2 INTR mas IP/r, INNTR o RAL al régimen STR de ABC/3TC/DGV, es una estrategia de simplificación virológicamente eficaz con mejoría en escalas de satisfacción de los pacientes. La sustitución a este régimen puede hacerse en pacientes sin resistencia previa (excepto INNTR), bajo un régimen previo supresivo, que deseen la simplificación, con screening negativo de HLA-B*5701, y descartada hepatitis crónica por virus B. (77)



Bibliografía:

1. Llibre JM, Cardona G, Santos JR, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013; 5: 215-21
2. Vitoria M, Forn N, Doherty M, Flexner C. Simplification of antiretroviral therapy: a necessary step in the public health response to HIV/AIDS in resource-limited settings. *Antivir Ther* 2014; 19(Suppl 2): 31-7
3. Van den Eynde E, Podzamczar D. Switch strategies in antiretroviral therapy regimens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 1055-74
4. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e63623. doi:10.1371/journal.pone.0063623
5. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20:43-50
6. Gerschenson M, Kim C, Berzins B, et al. Mitochondrial function, morphology and metabolic parameters improve after switching from stavudine to a tenofovir-containing regimen. *J Antimicrob Chemother* 2009; 1244-50
7. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 562-8
8. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1591-601
9. Ribera E, Larrouse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: the RECOMB study. *HIV Medicine* 2013; 14: 327-36
10. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, et al. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 556-61
11. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1637-45
12. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015; 10:e0116297
13. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012; 17: 1011-20
14. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-weeks results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 963-72
15. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir. Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203: 1791-801
16. Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, Ebeling PR, Emery S, et al. (2012) Changes in Bone Turnover and Bone Loss in HIV-Infected Patients Changing Treatment to Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine. *PLoS One* 7: e38377

17. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med* 2016; 17: 106-17
18. Negredo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3368-71.
19. Mills T, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from a tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomized, active-controlled, multicenter, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Inf Dis* 2016; 16: 43-52.
20. Gallant J, Daar E, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamida versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158-e165.
21. Bloch M, Tong WW, Hoy J, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med* 2014; 15: 373-80
22. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 775-84
23. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 785-92
24. Katlama C, Assoumou L, Valantine MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1648-52
25. Calin R, Paris L, Simon A, et al. Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2012;17:1601-4
26. Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:742-8
27. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e22003. doi:10.1371/journal.pone.0022003
28. Pulido F, Arribas JR, Delgado R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 11: F1-9
29. Arribas J, Delgado R, Arranz A et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 147-52
30. Bierman WF, van Agtmael MA, Daner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23: 279-91
31. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1878-85
32. Arribas J, Horban A, Gerstolf J et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS* 2010; 24: 223-30

33. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, et al. 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 < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012; 13: 398-405
34. Katlama C, Valantin MA, Garte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS* 2010; 24: 2365-74
35. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, et al. Long-term efficacy of darunavir/ ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 691-5
36. Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis* 2009; 199:866-71
37. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 417-22
38. Imaz A, Llibre JM, Mora M et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 358-62
39. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1441-9
40. Trottier B, Galanikis C, Longpré D, et al. Removing inactive NRTIs in a salvage régime is safe, maintains virological suppression and reduces treatment costs: results from VERITAS study (TMC114HIV4054). *HIV Clin Trials* 2015; 16: 111-6
41. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 560-5
42. Parienti JJ, Massari V, Rey D, et al for de SIROCCO study team. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 263-6
43. Ward DJ, Curtin JM. Switch from efavirenz to nevirapine associated with resolution of efavirenz-related neuropsychiatric adverse events and improvement in lipid profiles. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 542-8
44. Laureillard D, Prak N, Fernandez M, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* 2008; 9: 514-8
45. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008; 46:933-40
46. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 216-23
47. Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011; 25: 65-71
48. Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011; 25:65-71
49. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011; 25:57-63
50. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011; 25: 1481-7

51. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:590-9
52. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1484-92
53. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 29-36
54. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(1):29-36
55. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV infected patients. *AIDS* 2010; 24: 2019-27
56. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/ lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 233-44
57. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010; 15: 993-1002
58. Baril J, Conway B, Giguere P, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* 2014; 15: 301-10
59. Ena J, Leach A, Nguyen P. Switching from suppressive protease inhibitor-based regimens to nevirapine-based regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HIV Medicine* 2008; 9: 747-56
60. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al; for de NEFA Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2003; 1036-46
61. Negro E, Cruz L, Paredes R et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 504-10
62. Llibre JM, Bravo I, Ornelas A, et al (2015). Effectiveness of a treatment switch to nevirapine plus tenofovir and emtricitabine (or lamivudine) in adults with HIV-1 suppressed viremia. *PLoS ONE* 10(6): e0128131. doi:10.1371/journal.pone.0128131
63. Patterson P, Socias E, Pryluka D, et al. Switching to nevirapine-based regimens after undetectable viral load is not associated with increased risk of discontinuation due to toxicity. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. *J Intern AIDS Soc* 2014, 17(Suppl 3): 19794
64. De Jesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 163-74
65. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA \leq 100.000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDs* 2014; 28: 168-75

66. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28: 335-44
67. Brunetta J, Moreno S, Antinori A, et al. Patient-reported outcomes after a switch to a single-tablet regimen of rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir DF in HIV-1-positive, virologically suppressed individuals: additional findings from a randomized, open-label, 48-week trial. *Patient* 2015; 8: 257-67.
68. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 375(9712): 396-407
69. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24:1697-707
70. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 581-9
71. Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adher* 2010; 4: 115-25
72. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimen. *Medicine* 2015; 94:
73. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. (2012) Lower Healthcare Costs Associated with the Use of a Single-Pill ARV Regimen in the UK, 2004–2008. *PLoS ONE* 7(10): e47376. doi:10.1371/journal.pone.0047376
74. Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, et al. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 489–496
75. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:163-74
76. Mills A, Crofoot G, Ortiz R, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials* 2014; 15: 51-6
77. Trottier B, Lake J, Logue K, et al. Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression. Presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17-21 September 2015, San Diego, California.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N. Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy