



Título de la tesis:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SIMPLIFICACIÓN DEL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA INFECCIÓN VIH**

Programa de doctorado:

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA (B12.56.1)

Nombre del doctorando:

JUAN PASQUAU LIAÑO

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Juan Pasquau Liaño
ISBN: 978-84-1306-405-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/58675>

LA EFICACIA y SEGURIDAD de LA SIMPLIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: “MENOS ES MÁS”.

Juan Pasquau Liaño

RESUMEN:

Con la eficacia del TAR prácticamente garantizada, el principal objetivo asistencial con los pacientes VIH+ debería ser la reducción y prevención del potencial tóxico del tratamiento antirretroviral a largo plazo y de su capacidad de interactuar con el proceso de envejecimiento y de emergencia de comorbilidades, que son ya el principal problema de los pacientes VIH, lo que impide la equiparación completa de su supervivencia con respecto a la población general. De entre los Antirretrovirales, son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos ('Análogos') los que tienen un papel relevante en este problema. Es por ello que llevamos años buscando estrategias que permitan evitar su uso, porque las llamadas Terapias Libres de Análogos (o de la pareja de análogos) nos permitirían abordar esa mejoría pronóstica a largo plazo de la Infección VIH, con una eficacia y seguridad cada vez mejor demostrada y con una gama de opciones cada vez más amplia, mejor adaptable a los pacientes. Como estrategias de mantenimiento de la supresión viral en pacientes controlados y estables, las Monoterapias con Darunavir y Lopinavir potenciados se podrían prescribir con seguridad en pacientes estables que no han tenido una Infección VIH avanzada o prolongada sin tratamiento, con nadir de linfocitos CD4 > 200/mm³, con cénit de CV < 100.000 copias/mL y con supresión viral previa prolongada sin historia de fracasos virológicos previos. En ausencia de esas circunstancias, salvo la estabilidad en una terapia previa supresora prolongada y sin fracasos virológicos, las Biterapias con 3TC + un Inhibidor de la Proteasa potenciado (Lopinavir, Atazanavir y Darunavir) o con un Inhibidor de la Integrasa (Dolutegravir) se han mostrado equivalentes a la Triple Terapia estándar. Finalmente, otras terapias duales libres de análogos, que combinan entre sí Inhibidores de la transcriptasa inversa No Análogos (Etravirina y Rilpivirina), Inhibidores de la Proteasa potenciados (Darunavir, Lopinavir) e Inhibidores de la Integrasa (Raltegravir y Dolutegravir), servirían como estrategia de simplificación o de rescate virológico en un amplio espectro de pacientes, con la única condición de que no tuviesen resistencias o intolerancia a alguno de sus componentes.

La madurez y solidez que han alcanzado en la actualidad las Terapias Simplificadas permite anticipar que van a tener un papel muy relevante en la optimización del tratamiento antirretroviral en el futuro

INTRODUCCIÓN.

El control de la Infección por VIH es un hecho ejemplar en la historia de la medicina, que sin duda hemos de atribuir a ese proceso de 'optimización continua' del tratamiento antirretroviral (TAR) que nos condujo a la emblemática Triple Terapia (TT). En su acepción inglesa ("HAART: Highly Active Antirretroviral Therapy", acuñada en 1996) se recoge bien la idea de un tratamiento que consiguió una extraordinaria eficacia en la supresión de la replicación del VIH. De tal manera que, en la actualidad,

puede decirse que no existe ningún paciente que albergue un VIH capaz de resistirse a su gran actividad.

Esto se consiguió gracias a un proceso de mejora continua de los fármacos antirretrovirales y de una nueva visión estratégica que permitió la combinación de 3 de estos fármacos.

Como consecuencia de ello, la TT frente al VIH ha alcanzado un prestigio sin igual en la medicina (exceptuando quizás el nuevo tratamiento antiviral, también combinado, frente al Virus de la Hepatitis C), y se ha consolidado como el 'gold standard' del TAR.

La farmacología antirretroviral ha seguido optimizándose a muy buen ritmo (aún siguen comercializándose nuevos fármacos, que siempre aportan beneficios adicionales demostrados frente a los fármacos ya existentes), y también han ido mejorando los aspectos galénicos y posológicos del TAR, de tal manera que en la actualidad disponemos de varios tipos de TT, con fármacos muy eficaces, muy bien tolerados y con muy escasa toxicidad a corto plazo, combinados en un único comprimido ("STR: Single-Tablet Regimen").

No es de extrañar, pues, que la mayoría de los pacientes VIH+, tanto en el mundo occidental como en el llamado tercer mundo, sigan siendo tratados con alguna de estas triples combinaciones.

Sin embargo, creo que se están acumulando evidencias científicas suficientes para propiciar un cambio paradigmático del tratamiento frente al VIH. La necesidad de mantener una TT de manera estática y permanente se ha visto cuestionada desde múltiples frentes y es ya un dilema conceptual (1).

En esencia, **dos son los factores sobre los que se ha fundamentado la revisión del paradigma de la TT.**

Por un lado, la **toxicidad de los Antirretrovirales (ARVs)** que, más allá de la eficacia, se ha convertido en el principal problema del tratamiento antirretroviral (TAR). Sobre todo en su visión a largo plazo, por su carácter frecuentemente subclínico, acumulativo, y con potencial de interaccionar con las comorbidades, el envejecimiento y, en general, con toda la patología que se relaciona con la inactivación y la inflamación que subyace en la patogenia del VIH. La emergencia de comorbidades y de los llamados "Eventos no-Sida" en el contexto de un proceso de envejecimiento en riesgo de anticiparse y acelerarse, se ha convertido en el principal factor que impide la equiparación de la supervivencia o la esperanza de vida entre los pacientes VIH y la población general. En consecuencia, si queremos mejorar ese pronóstico a largo plazo de la Infección VIH, hemos de integrar con más energía en nuestras preocupaciones asistenciales la necesidad de reducir el potencial tóxico de los ARVs.

Se trata de un problema que afecta preferentemente a los Análogos de los Nucleós(t)idos inhibidores de la transcriptasa inversa (AN), que, además, se integran por duplicado en la TT clásica, condicionando sinergias en su efecto antiviral, pero también en su potencial tóxico. No es de extrañar, por tanto, que, desde hace ya 15 años, se hayan venido planteando y experimentando tratamientos con menor potencial tóxico. Y las Terapias de Simplificación (TS) que prescindan de los Análogos (o al menos de uno de ellos), que se las ha denominado Terapias libres de análogos (TLA), han supuesto el primer y más importante intento estratégico de reducir y prevenir la toxicidad del TAR.

Por otro lado, el advenimiento de **fármacos antirretrovirales de muy alta eficacia y muy elevada barrera genética al desarrollo de resistencias**, nos ha permitido fundamentar mejor estas estrategias de simplificación terapéutica, con reducción del

número de fármacos que componen el TAR. Estamos hablando, básicamente, de los Inhibidores de la Proteasa potenciados (IPp) [Lopinavir (LPVp), Atazanavir (ATVp) y Darunavir (DRVp)] y de los Inhibidores de la Integrasa (II) más activos y robustos [Dolutegravir (DTG) y Bictegravir (BTG)].

Hay un tercer aspecto a destacar con respecto a estas nuevas estrategias, que, puesto que utilizan un número de fármacos más reducido para controlar la enfermedad, son capaces de reducir costes en un capítulo especialmente cuantioso del **gasto sanitario** en el mundo occidental y que plantea evidentes problemas de sostenibilidad en el mundo en desarrollo. Y es que se trata de un tratamiento de coste muy elevado, que hay que mantener de manera continua durante toda la vida del paciente, y que hay que ofrecer a cada vez más población, porque la cifra de personas que viven con VIH no para de incrementarse.

Si, como pretendo demostrar en este trabajo, disponemos ya de TS/TLA eficaces y seguras, que pueden sustituir a la TT y reducir así el potencial tóxico acumulativo del TAR y reducir significativamente sus costes, estaremos en condiciones de afirmar que este tipo de tratamientos ocupará un lugar relevante en las estrategias terapéuticas frente al VIH en el futuro (1).

LA IMPORTANCIA DE LA TOXICIDAD DE LOS ‘ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS’ (AN).

A lo largo de estos años, múltiples estudios nos han ido mostrando cual es el potencial tóxico de estos fármacos. Los primeros AN –exceptuando la Lamivudina (3TC) y la Emtricitabina (FTC)- , es decir, Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina y Estavudina, han dejado de prescribirse en nuestro medio básicamente porque su potencial de toxicidad mitocondrial se expresaba en muchos casos con rapidez e intensidad, provocando problemas de intolerancia y de toxicidad evidente (general, alérgica, digestiva, neurológica, metabólica, mieloide, del tejido adiposo...) (2, 3). Esto les hizo perder capacidad competitiva frente a sus ‘compañeros’ menos tóxicos (Lamivudina y Emtricitabina), y frente a los nuevos AN [Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), y su reciente versión optimizada, Tenofovir Alafenamida (TAF)].

Después de muchos años de uso, ni al 3TC ni al FTC puede atribuirse un carácter tóxico que haga necesarias estrategias de evitación. Siguen siendo fármacos perfectamente acomodables a cualquier escenario de tratamiento, considerando su baja barrera genética como su más importante limitación.

Pero no puede decirse lo mismo de ABC o de TDF. Después de muchos años con una imagen de fármacos poco tóxicos (exceptuando el Sd. De Hipersensibilidad asociado al ABC), el análisis más riguroso y extenso de su potencial tóxico a largo plazo, ha ido desvelando problemas muy importantes. ABC se ha relacionado, además de con una incidencia ‘excesiva’ de cuadros de hipersensibilidad idiosincrásica (que se han minimizado mucho con el screening genético del HLA*B57:01), con un exceso, en términos comparativos, de morbimortalidad cardiovascular (4). Aunque sigue siendo un tema polémico y ampliamente debatido, la comunicación en diversos estudios de efectos procoagulantes del ABC (5) impide archivar el problema.

TDF se ha relacionado específicamente con daño renal potencialmente causante de insuficiencia renal irreversible (6), con una mayor incidencia y prevalencia de osteopenia (7, 8), con una significativa inhibición de la telomerasa (que conduciría a un acortamiento del telómero y su potencial aceleración del proceso de

envejecimiento celular) (9-11), y con hepatopatía, en forma de hipertransaminasemia prolongada en ausencia de coinfección con virus hepatotropos (12), o incluso como factor de riesgo de la hepatopatía terminal y del hepatocarcinoma (13).

Además, considerando que los ARVs son fármacos que se van a tomar durante muchos años, hay que profundizar en el análisis de su toxicidad. El análisis de la toxicidad que emerge en los Estudios Clínicos (EC), que tienen siempre una duración del período de observación no mayor de 2-5 años y que no están diseñados para detectar toxicidades con período de incubación prolongados y con intensidad variable y difícilmente medible, es siempre insuficiente. Y esto es muy importante, porque los AN son fármacos que, por su mecanismo de actuación (bloqueo de la formación de la doble cadena de DNA), se asocian 'necesariamente' y con intensidad variable (que obviamente se suma o multiplica cuando se utilizan emparejados), a diversos e importantes mecanismos biológicos de lesión, que comparten todos los fármacos de la familia. Además de la bien conocida y ya citada toxicidad mitocondrial por inhibición de la gammapolimerasa, pueden provocar toxicidad mitocondrial y a otros niveles por otros mecanismos de lesión (estrés oxidativo (14, 15), inhibición de la telomerasa y acortamiento del telómero (9-11), genotoxicidad (16-22), inflamación (23, 24). Mecanismos de lesión que, a su vez, pueden provocar daños biológicos en muy diversas dianas (hígado, en la médula ósea (25), en la pared arterial (14), en el tejido adiposo, en las gónadas, en el músculo, en el sistema nervioso (23, 26)) e interferir y acelerar procesos como el envejecimiento (27) y la oncogénesis (16, 17).

El TAF, una versión optimizada del TDF, ha demostrado reducir significativamente el potencial tóxico a nivel renal y óseo del TDF (28). Por ello, las actuales TT con TAF y FTC se presentan como tratamientos 'muy seguros' y sin apenas potencial tóxico reconocible. La toxicidad renal y ósea del TDF dependía de las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el TDF, que en el caso del TAF se reducen mucho con respecto a las del TDF (28). Pero, para poder ejercer su actividad, todos los AN, y por supuesto también el TAF, requieren elevadas concentraciones intracelulares (que en el caso del TAF hasta cuadruplican las del TDF (29)), que son las que se asociarían a ese otro tipo de toxicidad comentada, de difícil abordaje –por su variable intensidad entre fármacos y entre pacientes, por su naturaleza relativamente oculta y de difícil medición, por su largo 'período de incubación'–, pero bien demostrada y de carácter acumulable a medio/largo plazo. Es una preocupación que sigue promoviendo estudios diseñados específicamente para aclarar mejor estos aspectos (30).

Se trata de un potencial tóxico específico, de toda la familia de AN, e independiente, que, además, puede ser aditivo o sinérgico con otros tóxicos, procesos, enfermedades o circunstancias con capacidad de producir daños biológicos similares, facilitando el proceso de envejecimiento y la emergencia de comorbilidades y los llamados eventos NO-SIDA –incluyendo el cáncer, que ya se está describiendo como la principal causa, con una tendencia creciente (31)- de manera más precoz e intensa. Tenemos datos que apoyan claramente estas ideas, y que atribuyen a las comorbilidades o 'eventos No-SIDA' que acompañan a la Infección VIH un peor impacto en el pronóstico de la enfermedad que incluso la pérdida del control de la supresión de la replicación del VIH y de la inmunodepresión (32).

Es esto tan importante, que el cuidado a largo plazo de nuestros pacientes VIH+ nos debería llevar a considerar este complejo potencial tóxico en la toma de decisiones sobre el TAR de mantenimiento en cada uno de ellos (1, 33).

Los TS/TLA ofrecen una seguridad y una capacidad de prevenir la toxicidad crónica acumulativa de los antirretrovirales muy atractiva. Estudios recientes nos ha mostrado

cómo estas TLA pueden solucionar a corto plazo problemas de toxicidad generados por las triples terapias con dos AN (34).

Así, pienso que en una actitud de compromiso con la seguridad de los pacientes, deberíamos considerar estas estrategias terapéuticas de simplificación en los probablemente muchos casos en que la TT con dos AN no sea estrictamente necesaria (1, 33).

LA POTENCIA ANTIVIRAL Y LA BARRERA GENÉTICA DE LOS ÚLTIMOS IPr E II COMO FUNDAMENTO DE LA SIMPLIFICACIÓN DEL TAR.

La posibilidad de contar con tratamientos simplificados, con menos fármacos antirretrovirales que los 3 clásicos, requería que alguno de los componentes de estas nuevas estrategias tuviese un intenso efecto antiviral y una gran barrera genética a las resistencias, que compensasen el efecto del o los fármacos ausentes. Y ésto ocurrió con los nuevos IPr: LPVp, ATVp y, sobre todo DRVp, que son fármacos que se unen a su diana (la Proteasa del VIH) con mayor afinidad y estabilidad que el resto de los antirretrovirales (35), que además actúan en diversas dianas del VIH, tienen muy buen perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que genera concentraciones plasmáticas muy por encima de la concentración inhibitoria (IC50 e IC90) (36) y que requieren múltiples mutaciones en la diana antes de permitir que el VIH se haga resistente, lo que dificulta mucho la emergencia de resistencias (37, 38). Se ha podido ir demostrando que los IPr mantienen su eficacia aunque los fármacos acompañantes muestren una actividad disminuída o nula en los análisis geno o fenotípicos, y también en los pacientes con mala adherencia al tratamiento. De tal manera que la emergencia de resistencias a los IPr, cualquiera que sea su manera de utilizarlos y al margen de la eficacia virológica conseguida, es una anécdota muy infrecuente. Tal es el efecto protector de estos antivirales sobre la emergencia de resistencias que con la generalización de su uso la prevalencia de resistencias a dichos fármacos no solo no ha aumentado, sino que ha disminuido de manera significativa (39). Además de los IPr, los últimos II (DTG y BTG) también presentan afinidades por la diana muy mejoradas (38), buen perfil PK/PD y gran robustez para dificultar la emergencia de resistencias del VIH (40, 41), por lo que ya se ha investigado y demostrado también, en el caso del DTG, su capacidad de configurar terapias duales con eficacia similar a la TT.

Como consecuencia lógica de todo ésto, estudios recientes muestran que con los nuevos ARVs se ha conseguido una reducción significativa en el tiempo de la prevalencia de Resistencia en el VIH de nuestros pacientes actuales (42).

LA EFICIENCIA DE LA SIMPLIFICACIÓN DEL TAR.

La simplificación del TAR podría tener un impacto económico muy considerable, y ha demostrado una muy buena relación coste/eficacia (43-45). Puesto que cada vez hay más pacientes que viven con el VIH y necesitan tratamientos de precio elevado y larga duración, la reducción de costes del TAR es una necesidad en un mundo con recursos económicos limitados.

LAS DIVERSAS OPCIONES DE SIMPLIFICACIÓN DEL TAR.

Con estas premisas, la necesidad de prevenir la toxicidad acumulativa de los antivirales y la evidencia clínica de la robustez de los nuevos IPp, hace ya muchos años que se comenzó a desafiar el sólido paradigma de la TT con dos AN (1). Se trataba de estudios que planteaban ya las TLA y la reducción del número de fármacos del TAR, pero que consiguieron peores resultados que la TT, básicamente por problemas de tolerancia o toxicidad a corto plazo (46). Antes de replantear esta estrategia en mejores condiciones, en 2003 surgió ya la primera iniciativa para comprobar si el inhibidor de la proteasa potenciado (concretamente LPVp) en Monoterapia (MT) era capaz de mantener la supresión de la replicación del VIH alcanzada con la TT. Los resultados fueron esperanzadores y pusieron en marcha esta modalidad terapéutica en el escenario de la simplificación, que se ha seguido probando hasta la actualidad. Sin embargo, su despliegue ha ido mostrando ciertas limitaciones que han ido reduciendo su ámbito de aplicación y permitiendo la exploración de estrategias alternativas. Así, aprovechando la llegada de nuevos fármacos antirretrovirales, igual o más potentes, menos tóxicos y con distintas dianas, se fueron planteando iniciativas de BT, también libres de Análogos o, al menos, libres de la pareja de análogos (1). Se ha hecho tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento de los pacientes ya tratados y con la replicación del VIH suprimida de manera estable. Pero, aunque los resultados de las MT y BT en el tratamiento inicial son aceptables y recientemente se ha llegado a demostrar la no inferioridad de determinadas BT frente a la TT (47-50), en este trabajo **me centro en el escenario de la simplificación**, que es donde realmente han dado sus mejores resultados y donde aportan sus principales ventajas.

A) LAS MONOTERAPIAS.

Los estudios de MT comparan su eficacia en el mantenimiento de la supresión viral con la de la TT con 2 AN, siempre en pacientes estables, virológicamente bien controlados (con viremias plasmáticas estables < 50 copias/mL, admitiendo la presencia de blips –viremias aisladas > 50 copias/mL- como evento que no conlleva la pérdida del control virológico). El primer estudio publicado de MT con IPp fue el **Estudio OK** (51), con LPVp, una experiencia piloto en la que se comprobó su alta eficacia en el mantenimiento de la supresión viral. Sólo 2/21 pacientes, que no tuvieron buena adherencia al tratamiento, perdieron el control virológico; y no hubo emergencia de resistencias. Después se realizaron estudios más importantes, prospectivos, aleatorizados y multicéntricos, para comprobar la eficacia y seguridad de la MT.

- Con **LPVp**:

1) *El **OK04** (52, 53) (en 205 pacientes procedentes de TT con LPVp: 94% vs 90% en cuanto a ausencia de fracaso virológico –FV-, y 85% vs 90% en cuanto a CV < 50 copias/mL a las 48 sem en análisis por intención de tratar –ITT- y más episodios de viremia de bajo grado –LLV- con la MT; y a las 96 sem: 87% vs 78% en ausencia de FV y 77% vs 78% en Análisis ITT, con más LLV en MT, con 12% de necesidad de reinducción con TT) (53, 54), y*

2) *El **QoLKAMON^{JP}** (55) (en 225 pacientes procedentes de cualquier régimen de TAR, con 146 pacientes que pasaron a MT: 6.7% vs 2.3% VF, y 83% vs 90.7% con CV siempre < 50 copias/mL), que mostraron la no inferioridad de la MT frente a la TT en el mantenimiento de la CV de los pacientes con supresión virológica previa.*

- Con **DRVp**:

1) el **MONET** (56, 57) (con **DRVp** en régimen QD y en 256 pacientes que tomaban cualquier TT con **IPp** o No Análogos de los Nucleósidos, con 127 pac. en MT: A las 48 sem PP: 86.2% vs 87.8% CV < 50, y en ITT –switch=failure-, 84.3% vs 85.3%, and switch no failure: 93.5% vs 95.1%; Y a las 144 sem: ITT, TLOVR switch=failure: CV < 50 cop/mL 69% vs 75%, y si switch no failure: 84 vs 83.5%; 21 y 13 pacientes tuvieron CV > 50 cop x 2, de los cuales 86% y 77% tuvieron CV < 50 a las 144 sem)], que, en sus objetivos primarios, situaron a la MT en condiciones de no inferioridad frente a la TT);

2) El **PROTEA** (58, 59) (273 pacientes que estaban con cualquier TAR supresor en TT, de los que a 137 se les cambió a MT: A las 48 w, en el análisis Per Protocol –PP-, el 89.4% de los pacientes en MT tenían CV < 50 copias/mL vs 95.9% en TT. La no inferioridad de la MT se demostró cuando la reintroducción de los análogos de los nucleósidos no se consideró un fracaso y, sobre todo, en el subgrupo de pacientes con Nadir de Linfocitos CD4 > 200, donde la tasa de respuesta fue de 95% con MT vs 94% con TT);

- Con cualquier **IPp**:

1) el **PIVOT (60)** (Con 587 participantes y 3 -5 años de seguimiento, con 291 en MT, en los que hasta el 35% de los pacientes llegaron a tener rebrotes confirmados de viremia > 50 copias/mL, pero con resupresión fácil y rápida –en 3,5 semanas- de la viremia, 24% de manera espontánea con la misma MT, y, lo más importante, sin diferencias entre la MT y la TT en la emergencia de mutaciones de resistencia en el VIH y en la pérdida de opciones terapéuticas para el rescate, que eran el objetivo primario del estudio).

Se han hecho más estudios con **LPVp** [(55, 61, 62), con **DRVp** (58, 63)], en general con resultados bastante alentadores, a pesar de las limitaciones que comentamos debajo No ocurrió lo mismo con **ATVp** (64-66), que por diversos motivos (dudas sobre mayor tasa de fracasos y resistencias, peor penetración en el sistema nervioso central –SNC-), no participó del entusiasmo que promovieron sus competidores.

- Además, se han publicado datos de múltiples **COHORTES DE PACIENTES EN MT EN LA VIDA REAL** (67-73), con más de 3.300 pacientes en total, que nos han servido para configurar con rigor y precisión el panorama de luces y sombras que generan estos tratamientos. *La cohorte más importante publicada es la serie andaluza, una iniciativa personal en colaboración con el Dr. López Cortés (del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) y al amparo de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, que dio como resultado dos publicaciones fundamentales en el campo de la MT (68, 74). En ellas se demuestra, en 1.060 pacientes en la vida real, una efectividad en el mantenimiento de una CV < 200 copias/mL a las 48 sem del 88.3% (en análisis por ITT) y del 95.6% (en el Análisis OT o de Datos virológicos Observados en pacientes expuestos a MT), aún en pacientes con FVs previos a TAR (19.3%) con IP, con solo 4 casos (< 0.5%) de emergencia de mutaciones de resistencia a los IP (de los 49 genotipados realizados en FV). El análisis de la evolución de la viremia de todos los pacientes*

(5.793 determinaciones) mostró que el 65.4% mantuvieron la supresión viral de forma continuada, que el 21.2% tuvieron algún Blip (CV > 50 copias/mL de forma aislada, pero el 85% de ellos solo 1), el 6.4% tuvieron 'viremia intermitente', con una mediana del 40% de sus determinaciones detectables > 50 copias/mL, y el 7% tuvieron un FV con CV confirmada > 200 copias/mL. En el subgrupo de pacientes cuya MT fue DRVp (604 pac), a las 48 sem se mantenía la MT en el 84% (en análisis ITT) y 91.6% (en análisis OT, o de Datos Observados en pacientes expuestos), con un 8.4% de FV (con CV > 50 copias/mL), y de 4.8% (con CV > 200 cop/mL) (siempre con resupresión viral tras el rescate), algún Blip en la evolución en sólo el 23.4% de los pacientes, y ninguna mutación de resistencia a los IP en los 33 Genotipados realizados en los FV.

El análisis cuidadoso de todos ellos revela unas conclusiones que creemos sólidamente argumentadas (para LPVp y DRVp) y aplicables a pacientes que mantienen suprimida su viremia de manera estable con el TAR estándar de 3 fármacos (1):

- 1) La n de pacientes que han recibido MT y se han comparado con pacientes que seguían recibiendo TT en el seno de los EECC ha sido > 1.500 pacientes (54-56, 58, 60, 75, 76), en los que no se ha escatimado ningún tipo de análisis comparativo, lo que permite hablar con propiedad de qué ocurre en los pacientes durante la exposición a la MT. Además, la publicación de cohortes de pacientes que se han expuesto a MT en la vida real suma también otros > 2.700 pacientes (68-70, 72, 74, 77).
- 2) Hay dos Metaanálisis (78, 79)] de los EECC realizados que atribuyen a la MT una menor capacidad global de mantener suprimida la viremia que la TT (-6% en ambos). Las diferencias en los objetivos virológicos más exigentes, en el conjunto de los estudios realizados, han estado siempre, salvo en uno de ellos (80), por debajo del 10%. Y en cualquier caso, la tasa global de pacientes en MT que mantienen la supresión completa es siempre > 80%. Es importante considerar que el análisis de la eficacia comparativa entre la TT y la MT se ha hecho siempre con respecto al umbral de supresión viral más exigente (< 50 copias/mL) y, en cierta manera, arbitrario. La OMS (81) considera que el umbral de supresión viral que debe considerarse para el FV es de 1000 copias/ml, puesto que por debajo de esa cifra de viremia la progresión clínica de la infección, la transmisión sexual o la transmisión maternofetal son excepcionales (82). Y la Guía de TAR de USA (DHHS) establece dicho umbral en 200 copias/mL (83), asumiendo que predice igual el FV y la emergencia de resistencias que el umbral de 50 copias/mL. Por otro lado, la reproductibilidad o correlación entre las distintas técnicas que miden la carga viral se equilibra o se homogeniza a partir de las 200 copias/mL (84). Además, estas viremias de bajo grado, entre 50 y 400/500 copias/mL, en pacientes que toman un IPP, se sabe, por estudios virológicos exigentes que analizan específicamente este problema(83, 85, 86), que son seguras en cuanto que no permiten la emergencia de mutaciones de resistencia en el VIH durante el tratamiento, ni incrementan el nivel de inmunoadactivación o actividad inflamatoria residual, como se discute posteriormente. Y precisamente es en ese segmento (entre 50 y 400 copias/mL) donde se sitúan casi todas las viremias de los 'fracasos virológicos de las monoterapias'; de tal manera que cualquier metanálisis sobre

la eficacia de la MT que utilizase el umbral de 200 copias/mL mostraría su no inferioridad frente a la TT.

- 3) La calidad, la intensidad de la supresión viral de la MT allí donde se alcanza el objetivo prefijado para todo TAR (RNA-VIH < 50 copias/mL) es similar al de la TT, lo que se ha demostrado en varios estudios en los que se ha analizado el grado de supresión virológica con técnicas ultrasensibles (54, 56).
- 4) En conjunto, los pacientes expuestos a la MT, y en comparación con los pacientes en TT estándar, no han desarrollado más resistencias a los antivirales (54, 58, 61, 62, 64, 68, 74, 80, 87), ni siquiera en las circunstancias más difíciles, como en los casos en que la prevalencia de viremias detectables es muy elevada durante la exposición a MT (80), o incluso cuando la MT se aplica como rescate tras un FV en primera línea de TAR y se mantiene una elevada prevalencia de viremias detectables durante la exposición (88). Ni tampoco han incrementado más sus niveles de DNA-Proviral (56, 87), ni han tenido peor reconstitución inmunológica o han mostrado más inmunoactivación o incremento de los marcadores pro-inflamatorios (56, 87, 89). Además, es posible que la actividad proinflamatoria sólo se promueva cuando la viremia se mantenga > 50 copias/mL (90), probablemente incluso solo si > 200/500 copias/mL (91, 92), y que alcance significación y adquiera relevancia clínica (incremento de la morbimortalidad) sólo cuando sea muy elevada (> 10.000 copias/mL) (90, 92), algo que no ocurre nunca en los pacientes expuestos a la MT. Un estudio muy reciente ha mostrado que la intensificación con Raltegravir de una Monoterapia con IPp, aún consiguiendo un ligero descenso de la CV media (casi todas < 60 copias/mL) y una reducción del número de pacientes con CV > 10 copias/mL, no conseguía modificar el DNA-Proviral ni los niveles de marcadores proinflamatorios solubles (IL-6, PCRus, sCD14, sCD163) (93).
- 5) Tampoco se han visto problemas relevantes en lo que llamamos 'santuarios biológicos', allí donde los fármacos antirretrovirales penetran con mayor dificultad. En términos globales y en los análisis comparativos con la TT, no hay mayor deterioro neurocognitivo (94-96), ni presencia significativa de una mayor carga viral (CV) en el LCR, **semen** o tejido linfoide (97-99). Sin embargo, sabemos que los fármacos antirretrovirales se acumulan peor en el tejido linfoide que en el plasma o leucocitos (100). Esto supone un problema incluso para la Triple Terapia, sobre todo en territorios como el sistema linfoide intestinal, pero no sabemos si con la reducción de fármacos en el TAR se podría dificultar más el control de la infección VIH en los santuarios biológicos. Sobre todo en los casos en que la infección VIH ha avanzado mucho y ha podido invadir de manera intensa y prolongada los santuarios, como podrían sugerir los anecdóticos casos descritos en que ha habido clínica neurológica asociada a un déficit de control de la infección VIH en el compartimento cerebral asociados a la MT, aunque siempre con pérdida de la supresión viral plasmática asociada y con bajo nadir de linfocitos CD4 (<100, 200) (59, 101).
- 6) La MT se prescribe a pacientes bien controlados, estables, con o sin problemas de tolerancia o toxicidad mientras toman TT. Pero la suspensión de los AN genera potenciales beneficios en cuanto a la calidad de vida (55) y a la toxicidad a medio o largo plazo (80), que se hacen más visibles con la prolongación del seguimiento.
- 7) Y, lo más importante, en el subgrupo de pacientes en MT que fracasan en la capacidad de mantener la CV < 50 copias/mL, se ha podido demostrar:

- a. *Que recuperan la capacidad de mantener suprimida la viremia con la reintroducción del tratamiento previo o cualquier otro TAR optimizado (54, 55, 58, 61, 62, 64, 65, 68, 74).*
- b. *Que si se mantienen en MT, con mucha frecuencia (2/3) vuelven a conseguir la resupresión viral completa [(56, 68, 74, 80).*
- c. *Que, si la viremia se mantiene habitualmente < 200/400 copias/mL, no se suman mutaciones de resistencia en la proteasa y no se generan resistencias a los IPP (54, 55, 58, 61, 62, 64, 65, 68, 74).* Una evidencia que ha promocionado la propuesta de elevar el umbral del FV de los tratamientos basados en IPP hasta las 200 copias de RNA-VIH/mL.
- d. Que el DNA-Proviral y los marcadores de inmunoactivación e inflamación sólo se incrementan si la pérdida de control de la supresión viral alcanza los niveles predefinidos de fracaso virológico (FV), pero no con los blips o las viremias detectables de bajo nivel (87, 89, 102).
- e. Que esa incapacidad para mantener el control virológico se observa habitualmente en las primeras 48 semanas de exposición a la MT (80, 103), y se ha asociado a determinados factores de riesgo que hemos terminado conociendo bien y que nos permiten predecir y seleccionar a los pacientes en que la MT va a ser exitosa: La mala adherencia terapéutica, un Nadir de linfocitos CD4 < 200/mm³ y ciertas características basales como una mayor CV, un DNA-proviral más elevado, un mayor grado de inmunoactivación, o un menor período de tiempo previo de supresión viral o incluso de Tratamiento antirretroviral (77, 80, 89, 103)]. Considerando estas limitaciones se podría conseguir incrementar la tasa de éxito de la MT en el mantenimiento de la supresión viral hasta igualarla con la de la TT (58, 72).
- f. *Que no ha habido problemas observables o significativos en los santuarios biológicos (alteraciones del SNC, transmisión sexual o enteropatía/malnutrición/traslocación bacteriana con repercusiones clínicas).* Aunque, como comentábamos previamente, y en base a datos esporádicos, mantenemos dudas sobre la eficacia de la MT en el control de una Infección VIH que ha llegado a ser avanzada y haya podido establecerse y cronificarse en santuarios como el SNC (nadir CD4 < 200/mm³, Viremias elevadas y prolongadas) (104).

Con el advenimiento actual de los IP potenciados en comprimido único (Darunavir con Cobicistat –DRV/c-), la MT se ha convertido en una opción de simplificación verdaderamente atractiva, de un solo fármaco en un solo comprimido. Además, aunque la potenciación con Cobicistat se ha asociado a la obtención de concentraciones plasmáticas de Darunavir más bajas en el valle que con Ritonavir (105), *hemos podido comprobar que la capacidad supresora de la viremia del VIH se mantiene intacta, igual que con ritonavir, y perfectamente comparable con la de las Biterapias y Triples Terapias(106).*

Recientemente se han comunicado pequeñas experiencias de MT con Dolutegravir (DTG) (107-109), con un seguimiento medio de 24 semanas y resultados aparentemente satisfactorios (capacidad de mantener la viremia suprimida en torno al 90% de los casos). Sin embargo, en 4/82 pacientes, con experiencia previa a inhibidores de la integrasa, ha habido emergencia de resistencias al DTG, incluso con viremias de bajo nivel. Algo que se ha confirmado un EC (DOMONO Study) (110), y

que confirma las dudas sobre la robustez de la barrera genética de DTG en situaciones difíciles (111). Por este motivo la monoterapia con Dolutegravir se ha dejado de promover y se desaconseja su práctica en todas las Guías de tratamiento antirretroviral.

B) LAS BITERAPIAS.

En la medida en que se acumulaban los problemas de eficacia y toxicidad de los AN, que se iban comercializando nuevos antirretrovirales de elevada eficacia y perfil de toxicidad mejorado (Raltegravir –RAL-, Maraviroc –MVC-, Etravirina –ETV-, Rilpivirina –RPV- y Dolutegravir –DTG-) y que las MTs fueron mostrando algunas dificultades en superar el test de la no inferioridad con respecto a la TT, se ha ido favoreciendo el advenimiento de **terapias duales libres de análogos**. El eje de estos tratamientos eran los IPP que, con el refuerzo de estos nuevos fármacos, se presentaron como una atractiva alternativa incluso como tratamiento inicial. Pero, aunque en dos estudios consistentes (112, 113) la combinación de RAL con LPVp o DRVp se mostró como no inferior a la TT, los resultados de otros estudios de RAL con ATVp ó DRVp (85, 114, 115), y del subanálisis de los pacientes con una cifra basal de linfocitos CD4 < 200/mm³ y con CV > 100.000 copias/mL (113)] plantearon dudas sobre la eficacia comparativa de estas BTs. Las mismas o mayores dificultades aún para demostrar la no inferioridad se reprodujeron con las BTs con MVC + IPP (116) y ETV + IPP no se ha estudiado convenientemente en pacientes naïve. Por todo ello, y porque la triple terapia no ha cesado de perfeccionarse (STR con los ARVs menos tóxicos y más potentes) y de crecerse como competidora, en el momento actual este tipo de BTs no se recomiendan como tratamiento de inicio.

El caso de las BTs como estrategias simplificación en pacientes que reciben un TAR supresor es bien distinto. *El atractivo conceptual de la simplificación del TAR* (1) y la comercialización creciente de nuevos y mejores ARVs, ha hecho que se hayan ido probando prácticamente todas sus posibles combinaciones en BT, e incrementado las publicaciones con estas nuevas estrategias (1).

Se trata de un campo creciente, cada vez más difícil de abarcar de manera completa. Hago aquí y ahora un resumen de las principales estrategias y de los estudios más destacados, en un esquema que no sigue su desarrollo temporal, sino que agrupa las diversas opciones en función de sus características y fármacos utilizados. Todas se basan o utilizan como elemento fundamental de la combinación un IPP o un II, y con ellos, el segundo ARV utilizado fue inicialmente RAL, MVC y ETV, y posteriormente RPV o 3TC, cerrando el círculo con una combinación de un IPP (DRVp) y un II (DTG).

1. BITERAPIAS con IPP, sin AN:

- **Con MVC:** La combinación mejor estudiada ha sido **MVC + DRVp**, que no ha logrado demostrar la misma capacidad supresora que la TT (117-119). **MVC + ATVp** y **MVC + LPVp** no han sido convenientemente estudiados en pacientes con supresión viral, si bien *disponemos de los datos de un Estudio dirigido por mí pero aún no publicado, con 130 pacientes procedentes de 9 hospitales andaluces [Estudio BIMAT], en el que solo se consiguió mantener la viremia suprimida < 50 cop/mL en 2/3 pacientes.* Además, los insatisfactorios resultados obtenidos con MVC + DRVp (120,

121) y MVC + ATVp (116) han hecho que la combinación de MVC con IPP haya dejado de explorarse más y de utilizarse en la práctica clínica común. En cualquier caso, los estudios con biterapias libres de análogos han servido para demostrar que reducen los efectos adversos y el potencial tóxico de los ARVs, como la pérdida de densidad mineral ósea, o la hepatotoxicidad (118, 119)

- **Con RAL: Con RAL + LPVp** se consiguió una eficacia similar a la TT no sólo en pacientes con supresión de la CV, sino también en pacientes multitratados y con fracasos virológicos previos y en el momento del cambio (116, 122, 123). Sin embargo, con **RAL + ATVp** ó **ATVno potenciado** la tasa de pacientes con supresión viral fue menor o deficiente y hubo más emergencia de mutaciones de Resistencia que con la TT (113, 124, 125). No disponemos de estudios con **RAL + DRVp** en simplificación, y los resultados obtenidos como tratamiento inicial en dos estudios (113, 126) sugerirían su eficacia y seguridad en el escenario de la simplificación, a pesar de que la tasa de emergencia de mutaciones en los pocos fracasos virológicos que se produjeron fue muy superior con esta combinación que con la triple terapia, sobre todo cuánto mayor era la CV basal (85). *Nuestra experiencia en vida real con esta combinación, y en general con RAL + IPP, ha sido muy buena, sin ningún fracaso virológico tras muchos años de exposición* . Como con otras combinaciones libres de análogos, disponemos de abundante información sobre los beneficios que proporcionan estas TLA en efectos adversos y toxicidad con respecto a la TT.
- **Con ETV:** La combinación **ETV + DRVp** tiene una barrera genética muy elevada, y se ha mostrado tan eficaz como la TT en pacientes con un perfil muy distinto al que habitualmente tienen en los estudios de simplificación: altas tasas de fracaso virológico en el momento del cambio, extensa exposición a ARVs, Infección VIH avanzada, y resistencias acumuladas a más de una familia de ARVs tras múltiples FVs (107, 127, 128). *En mi experiencia personal (inicié en su día la coordinación de un Estudio multicéntrico, llamado ETRADAR, que, aunque se completó la fase inicial con la presentación del protocolo, no llegó a ponerse finalmente en marcha), que incluye 20 prescripciones, no ha habido ningún fracaso virológico.*
- **Con RPV:** La combinación de **RPV + DRVp** es la única sobre la que contamos con datos publicados.
 - Un estudio inicial sobre 36 pacientes naïve (129) demostró que no había interferencias farmacocinéticas desfavorables entre ambos ARVs y que se conseguía la supresión viral en 48 semanas en todos los pacientes (la mitad de ellos con >100.000 copias/mL de RNA-VIH).
 - Después, el **Estudio PROBE** (24), prospectivo y aleatorizado, mostró en una pequeña muestra de pacientes (30 + 30) con supresión virológica en TT estable, que esta biterapia era muy y

tan eficaz como la TT en el mantenimiento de la supresión viral (96.7%, 48 sem), además de apuntar una mejora de biomarcadores inflamatorios y de la densidad mineral ósea.

- También, en el **Estudio PREZENT** (130), sobre 30 pacientes naïve, se demuestra una eficacia completa en conseguir la supresión virológica a las 48 semanas (90% en ITT y 100% en PP ó DO).
- *Finalmente, el **Estudio RIDAR** (131), observacional, retrospectivo y multicéntrico, que yo he diseñado, coordinado, dirigido, analizado y publicado, muestra que esta BT es efectiva y segura en pacientes con Infección VIH avanzada, extensa exposición a TAR, nadir de linfocitos CD4 bajo, fracasos virológicos previos o ausencia de supresión viral basal (94.6% de eficacia –ausencia de FV- a las 24 semanas en análisis OT, sin emergencia de mutaciones de resistencia en los escasos fracasos virológicos acaecidos –dos CCVV > 50 copias/ml consecutivas-).*
- **Con DTG:** La combinación de IPp con DTG se trata al final, puesto que tiene unas características especiales, diferentes a la del resto de opciones aquí tratadas

Estas BTs, por tratarse de TLA e incluir antirretrovirales con un perfil reducido de efectos adversos, pueden mejorar o reducir el potencial tóxico del TAR (117, 118, 120, 132).

En relación con el gasto puede decirse que son tratamientos competitivos, que pueden generar ahorros considerables.

2. BITERAPIAS con IPp + 3TC:

Aunque la Lamivudina (3TC) es un AN de los más antiguos, su combinación en Biterapia con IPp ha proporcionado unos resultados verdaderamente espectaculares en cuanto a eficacia y seguridad, tanto en pacientes naïve como en simplificación en pacientes con supresión viral, y prácticamente en todas las ocasiones en que se ha estudiado. Disponemos de estudios publicados con:

- **3TC + LPVp:**
 - En pacientes naïve, como TAR de inicio: El **Estudio GARDEL** (47), en el que se obtiene la misma eficacia (CV < 50 cop/mL) con esta BT (198 pac, 88.3%) que con la TT (175 pac, 83.7%), incluso cuando la Viremia era muy elevada (> 100.000 copias/mL) (87.2% vs 77.9%)
 - En pacientes ya con TAR supresor (En simplificación): **Estudio OLE** (133), en el que la BT (123 p) se muestra no inferior a la TT (127 p) en el mantenimiento de la supresión viral (CV < 50 copias/mL a las 48 sem en el 87.8% vs 86.6% respectivamente). También hubo menos efectos adversos en el brazo de BT.

- **3TC + ATVp**, en Simplificación (en pacientes con TAR supresor):
 - **Estudio SALT (134)**, un estudio realizado en España y con una muy importante implicación y participación de nuestro grupo, en el que la BT (133 p, 84% con CV < 50 cop/mL a las 48 sem,) fue no inferior a la TT (135 p, 78% con CV < 50 cop/mL). Hubo la misma tasa de FVs (4% con BT vs 3% con TT) y de Blips -CV > 50 copias/mL aislada, seguida por otra CV < 50 copias durante el tiempo de seguimiento en el estudio- (15% con BT y 17% con TT con algún blip, y solo 3% vs 4% con 2 Blips). También hubo menos efectos adversos y discontinuaciones de tratamiento con la BT. Además, con esta BT hemos podido demostrar en este estudio que se consigue el mismo grado de control en y de protección del SNC frente a la infección VIH (135), lo que era una 'asignatura pendiente' de la MT.
 - **Estudio ATLAS-M (136)**: En el que la BT (133 p, 89% con CV < 50 cop/mL a las 48 sem, con 1.5% de FVs) no solo fue no inferior a la TT (133 p, 79.7% con CV < 50 cop/mL, con 4.5% de FVs), sino que hasta mostró superioridad en un análisis post-hoc.
- **3TC + ATV₄₀₀ (no potenciado)**:
 - En el escenario de la simplificación, hemos podido comprobar que con ATV, aún evitando la potenciación del IP (es decir, retirando el ritonavir o el cobicistat e incrementando ligeramente la dosis diaria de ATV de 300 a 400 mg: ATV_{nop - 400}: ATV₄₀₀) se podía mantener una eficacia similar a la de la TT en el mantenimiento de la supresión viral . En el seno de la TT ya se había demostrado la no inferioridad de ATV₄₀₀ con respecto al ATVp (137), y se habían descubierto los beneficios en términos de toxicidad y morbilidad de esta estrategia de retirada del ritonavir del régimen del TAR (137). Después se han publicado varias experiencias con esta BT con resultados alentadores. Se mantienen las mismas tasas de supresión viral y, aunque no se reduce el número de comprimidos, sí la toxicidad y el precio:
 - 1) **Estudio LAREY (138)**, en el que 40 pac. con TT mantuvieron la supresión viral (< 50 copias/mL) a las 48 sem de cambiarles a esta BT, con solo 3 blips entre 50 y 250 copias/mL durante los 40 pacientes-año de exposición, y con reducción de la toxicidad hepática y renal en los pacientes que procedían de TDF.
 - 2) El **Estudio de Rigo et al (139)**, en el que 20 pacientes mantienen la CV < 20 copias/mL durante 6 meses tras el cambio de TT a esta BT.
 - 3) Nuestro **Estudio SALT-2 (140)**, en el que se muestra en 46 pacientes que solo hay 1 FV durante 44.6 pacientes-año de seguimiento, en un paciente con evidentes problemas de cumplimiento (con 1.132 y 3.558 copias/mL, y aparición de mutaciones de R a ATV

en el genotipado realizado). La capacidad supresora de la viremia con esta biterapia fue equiparable a la que se consigue con la TT: El 95% de las viremias VIH determinadas durante la exposición a esta BT fueron < 50 copias/mL, y el 86.6% < 20 copias/mL y el 61.3% completamente indetectables (< 3-5 copias/mL). En el análisis de las 24 semanas de seguimiento, el 97% de los pacientes tenían CV < 50 cop/mL.

4) Nuestro **Estudio colaborativo con Gutiérrez-Camacho (140)**, demuestra que la biterapia con 3TC + ATVp es igual de eficaz que 3TC + ATV₄₀₀ en los pacientes con supresión viral previa a los que se les simplifica el tratamiento. En los 246 pac. analizados, 149 con 3TC + ATVp y 97 con 3TC + ATV₄₀₀, la eficacia conseguida con ambas estrategias fue del 85.9% vs 87.6% (en análisis ITT) y del 97.7 vs 98.8% (en análisis de pacientes expuestos al tratamiento –On Treatment o Datos Observados en pacientes expuestos–). Y esto, a pesar de que las concentraciones plasmáticas e intracelulares de Atazanavir conseguidas con 3TC + ATVp fueron significativamente superiores a las conseguidas con 3TC + ATV₄₀₀. Solo 14 pacientes tuvieron concentraciones-valle en plasma por debajo de la concentración considerada eficaz, y no hubo relación entre la concentración plasmática o intracelular y la presencia de FV o Blips.

○ **3TC + DRVp:**

- En pacientes naïve, como TAR de inicio: El **Estudio ANDES (66)** ha mostrado una eficacia similar en 75 pac. con esta BT vs 70 pac. con TT (93% vs 94% con CV < 50 cop/mL a las 48 sem, y 91% vs 92% en los pacientes con CV basal < 100.000 copias/mL).
- En simplificación, en pacientes con viremia suprimida:
 - **El Estudio DUAL (141):** En el que la BT (126 p, 88.9% con CV < 50 cop/mL a las 48 sem, con 3% de FVs) se ha vuelto a mostrar no inferior a la TT (123 p, 92.7% con CV < 50 cop/mL, con 1.5% de FVs).
 - También en **Cohortes retrospectivas en la vida real** [(142-145), que suman 406 pacientes, se ha mostrado que la capacidad de mantener suprimida la viremia con esta BT es muy elevada y comparable a la de la TT, con efectividades > 90% en el mantenimiento de la supresión viral (< 50 cop/mL) y una tasa de FV < 3%.

○ **3TC + IPp:**

- En simplificación, pero en pacientes que habían tenido un FV en su primera línea de TAR y acumulado abundantes mutaciones de Resistencia en sus VIH (95% con la M184V, que otorga teóricamente resistencia de alto nivel al 3TC), se realizó en Africa el **Estudio MOBIDIP/ANRS12 286 (146)**, para comparar la eficacia de una

Monoterapia con IPp (DRVp ó LPVp) (133 p) vs una BT + IPp (DRVp ó LPVp) (132 p.) en pacientes en TT (con un IPp) y con CV < 200 copias/mL durante al menos los 6 meses previos. Se observó una sorprendente y difícil de explicar diferencia en la eficacia a las 48 semanas, puesto que sólo hubo fracaso terapéutico en el 3% del grupo de la BT vs 24.8% en el grupo de la MT, lo que obligó al cierre precoz del estudio. La mayoría del fracaso terapéutico se basó en el FV (definido como una CV > 500 copia/mL confirmada), que ocurrió en el 2% de los pacientes en BT vs el 21% de los pacientes en MT. Este estudio, pues, fundamenta la superioridad de las BT con 3TC + IPp frente a las MT con IPp, aún en pacientes que contienen en el genotipo archivado del VIH una mutación que otorga resistencia de alto nivel al 3TC.

A la vista de todos estos resultados, no es sorprendente que un Metaanálisis (134) sobre la eficacia y seguridad de esta estrategia con 3TC + IPp muestre su no inferioridad y equivalencia con respecto a la TT en el escenario de la simplificación.

Del análisis cuidadoso de todos estos datos y estudios (47, 133, 136, 139, 143, 145-148) podrían extraerse las siguientes **conclusiones sobre la BT con 3TC + IPp**:

- 1) La n global de pacientes incluidos en los EECC y Cohortes comentados incluye 1.632 pacientes en BT. Los EECC (con un total de 920 pac en BT) tienen un buen diseño, bien controlado, sin problemas metodológicos relevantes en los que la BT se compara con la TT, no tienen problemas metodológicos relevantes, y se aplican sobre una población homogénea de pacientes con control virológico y estables en sus primeras líneas de TAR, sin antecedentes de FV (exceptuando el Estudio MOBIDIP (146), como he comentado)
- 2) Los resultados de eficacia virológica de estas BTs en los EECC (66, 136, 141, 146, 147, 149) cumplen en todos los casos los criterios de no inferioridad con respecto a la TT, y se confirma en un Metaanálisis (150). Por ello, estas BTs ya han comenzado a aparecer entre las recomendaciones con alto grado de evidencia en las Guías de Tratamiento Antirretroviral como opción de simplificación para los pacientes con TAR con supresión viral.
- 3) Tampoco hay más emergencia de resistencias, ni más blips, ni mayor incidencia de viremias de bajo grado. No disponemos de datos sobre evolución del DNA-Proviral, ni de los marcadores de inmunoactivación e inflamación, pero si estos cambios fuesen dependientes del grado de viremia o de los antirretrovirales, no pueden esperarse cambios desfavorables para estas BTs. Estudios posteriores de BT con 3TC + II, que comentamos debajo, confirman que estas BT no se asocian a un mayor grado de inmunoactivación o inflamación (ver debajo).
- 4) Con respecto a la toxicidad, estos estudios muestran que tras el cambio a estas BTs se produce una tendencia a la mejoría de casi todas las alteraciones de los análisis, incluyendo la función renal, la bioquímica hepática y la densidad mineral ósea, y exceptuando el lipidograma plasmático, que podría empeorar ligera y poco significativamente tras la retirada del TDF.
- 5) Si el problema de los 'santuarios biológicos' que puede tener la MT se reproduce con la BT es algo que se ha estudiado en profundidad en el Estudio

SALT, que utilizó el IPP (ATV) con menor capacidad de penetrar en el Sistema Nervioso Central (SNC). Y se ha podido demostrar que el deterioro cognitivo asociado a la Infección VIH no progresa durante la exposición a la BT, y es similar, visto desde cualquier perspectiva, al que presentan los pacientes en TT (135). Éste y otros estudios muestran que los tests neurocognitivos aplicados a los pacientes VIH+ son muy sensibles (la prevalencia de alteraciones neurocognitivas detectadas por estos tests es muy elevada en la población VIH) para detectar las alteraciones que una infección VIH activa en el SNC pudiera ocasionar en la esfera neurocognitiva. Por ello son muy útiles estos estudios para confirmar que el papel protector de TAR sobre el SNC se consigue siempre que se alcance la supresión viral plasmática, independientemente del número de ARVs con que se consiga (135).

- 6) La Lamivudina ó 3TC es un ARV que sin duda aporta un valor adicional y especial a las BT: Creo que puede afirmarse, a la vista de todos estos datos, que, en términos de eficacia, el 3TC como único AN ejerce un efecto supresor de la replicación del VIH equivalente al que ejercen 2 ANs, y que este efecto parece que puede ejercerse aún en el caso de que el paciente albergue cuasiespecies 'archivadas' del VIH con la teóricamente inactivante mutación 184v en la transcriptasa inversa. Además, es el ARV al que, tras 25 años de uso y siendo el ARV más utilizado en la historia de la Infección VIH, menos efectos adversos se le han atribuido (151). Por último, quizás merezca la pena comentar un sorprendente hallazgo recientemente publicado en la Revista Nature (152) que atribuye al 3TC –y sobre todo a él entre el resto de los ARVs- la capacidad de hacer revertir, con intensidad y rapidez, lesiones cerebrales de tipo inflamatorio implicadas en la patogenia del envejecimiento y de la Enf. de Alzheimer en un modelo experimental en ratones.
- 7) Además, puesto que el 3TC se utiliza ya habitualmente como fármaco genérico, estas BT con 3TC suponen una importante reducción de los gastos farmacéuticos. Si consideramos además que tienen la misma eficacia que la TT en el escenario de la simplificación temprana, habrá que asumir que en la relación coste/eficacia adquirirán un carácter dominante.

Los estudios que han probado la eficacia de estas BT se han realizado con IPP potenciados con Ritonavir. Pero con el advenimiento de los nuevos IPP en comprimido único, que han cambiado el ritonavir por Cobicistat como potenciador, permitiendo una formulación galénica bioequivalente en un solo comprimido (Darunavir con Cobicistat -DRV/c- y Atazanavir con Cobicistat –ATV/c-] , se puede conseguir la reducción de un comprimido en esquemas que hasta ahora han sido de 3-5 comprimidos diarios.

En definitiva, las BTs con 3TC + IPP en los pacientes con supresión viral estable y sin antecedentes de FV aportan un plus de eficacia a la de las MTs, a cambio de un aparentemente muy leve incremento del potencial tóxico y de los costes.

3. BITEREPIA con II, sin AN:

Plantear una simplificación, una reducción del número de ARVs del TAR prescindiendo de los IPP, que aportaban una gran actividad antiviral y, sobre todo,

una enorme 'barrera genética' a las resistencias, no resultó una tarea fácil. El Estudio SWITCHMRK (153), con 702 pacientes, en el que la mitad de los pacientes que tomaban una TT con LPVp cambiaron a una TT con RAL, no pudo demostrar la no inferioridad de RAL frente a LPVp. A las 24 semanas un 84.4% de los pacientes con RAL mantenían la CV < 50 cop/mL vs. un 90.6% con LPVp, una diferencia significativa entre ambos TAR que llevó a la finalización precoz del estudio. Hubo mayor emergencia de mutaciones de resistencia en el brazo de RAL en el FV. Y aunque la explicación pudo estar, en parte, en el hecho de que se reclutaron pacientes con FVs previos y probablemente mutaciones de resistencia que pudieran inactivar a alguno de los ARVs acompañantes, lo cierto es que el estudio 'visualizó' el concepto de que cambiar un ARV de elevada barrera genética (LPVp) por otro de menor barrera genética (RAL), aún en el seno de la TT, podía ser una estrategia equivocada. Y ésto, a pesar de que el estudio demostró un descenso de la toxicidad (sobre el todo en cuanto al lipidograma plasmático) con el cambio de IPp a un II, que era el objetivo principal del estudio y de la simplificación del TAR. Hubo, por tanto, que plantearse estas nuevas BT con II con otros fármacos de mayor barrera genética que los AN (como ETV)...o con un II de mayor barrera genética, como el DTG:

- **Con ETV + RAL:** Profundizando en la línea de prevención de la toxicidad del TAR, se han probado **BTs sin AN y sin IPp**, concretamente **ETV + RAL**. Pero aunque la mayoría de los pacientes que recibían esta combinación mantenía la supresión viral (Estudio ETRAL, Estudio Piloto de Monteiro P) (154, 155), en los pocos pacientes en que hay fracaso virológico la emergencia de resistencias a RAL y/o ETV ha sido mayor que la observada en las BTs con IPp (156, 157)]. *En mis 12 pacientes tratados con esta BT sólo ha habido un FV, derivado de un mal cumplimiento terapéutico (el paciente tomó el 50% de las dosis prescritas durante varios meses), pero con emergencia de resistencias tanto al RAL como a la ETV.* Por este motivo, y porque se trata de un TAR con 4 comprimidos en régimen BID, esta combinación no se ha llegado a recomendarse nunca como una buena alternativa para la simplificación del TAR.
- **Con RPV + DTG:** La llegada del DTG, un II con muy elevada barrera genética a las resistencias, permitió el planteamiento de una BT sin IPp. Y la primera opción que se planteó es esta combinación, para la que se configuró uno de los principales EECC planteados en la simplificación del TAR, y la atractiva posibilidad de coformularlos en un solo comprimido que pudiese competir con los actuales STR de la TT:
 - El **Estudio SWORD (158)**, con 1028 pacientes, ha demostrado que en el escenario estándar de la simplificación del TAR (pacientes con TT supresor y estable, sin FVs previos), el cambio a esta BT (516 p) es no inferior a la continuación de la TT (512 p.) tanto en la eficacia virológica a las 48 sem (95% de los pacientes mantenían CV < 50 cop/mL en ambos brazos en el análisis ITT), como en la tasa de FVs (< 1% con la BT vs 1% con TT, sin emergencia de mutaciones que confiriesen resistencia ni a DTG ni a RPV), como en la estratificación de la viremia (mismas tasas de viremia

indetectable en ambos brazos) (159) y, muy interesante (porque se empieza a plantear este aspecto de la BT en este estudio), también en la evolución de los biomarcadores inflamatorios y de inmunoactivación (160, 161). La tolerancia fue muy buena (el brazo de la TT siguió tomando un TAR que estaba siendo eficaz y bien tolerado, y la BT presentó los mismos niveles de tolerancia y efectos adversos); en el brazo de la BT hubo un 3% de abandonos por efectos adversos y en el de la TT un 1%. Además, la BT ha demostrado en este estudio que se asocia a una mejoría de los biomarcadores óseos y de la función renal, con un impacto neutro en la aterogénesis. A todo esto se añade que el comprimido único coformulado se ha comercializado recientemente, incrementando el atractivo de esta BT, que sin duda va a competir con los STR de las actuales y modernas TT.

- **Estudios Observacionales de Cohortes:** Se han publicado al menos 6 estudios con esta combinación de BT (109, 124, 162-165), que suman otros 506 pacientes para el Análisis, y que confirman que en la vida real se obtienen los mismos resultados con esta BT en la simplificación del TAR. En conjunto, el éxito virológico (mantener la CV < 50 cop/mL a las 24 ó 48 semanas, en análisis por ITT) se obtiene en el 94% de los pacientes, y el FV global es del 1.3%. Además, se observa que con el cambio a esta BT se produce una mejoría del filtrado glomerular renal y de los lípidos. *Nosotros hemos participado en el Estudio DORIVIR(162) y actualmente tengo 19 pacientes en tratamiento con esta BT, que me permiten comprobar que todos estos hallazgos se observan igual en nuestros pacientes.*

Podemos afirmar, pues, que la eficacia y seguridad de esta BT con RPV + DTG se han convertido en una evidencia científica de primer orden –A1-(158), que se fundamentan en que se trata de una verdadera TLA, con 2 ARVs que presentan una elevada barrera genética a las resistencias, que prescinde de necesidad de la potenciación farmacológica (y, por tanto, de un fármaco adicional, como el ritonavir o el cobicistat), que se ha coformulado en un comprimido único (y por tanto puede competir bien con los nuevos STR de la TT)...y que prepara el camino para el próximo y paradigmático TAR ‘Long Acting’ (tratamientos de muy larga vida media, que permitirán tratamientos parenterales administrados cada 1-3 meses), puesto que se basan en reformulaciones de la RPV y de un II parecido al DTG como es el Cabotegravir (CBG) (y que trato debajo).

○ **BITERAPIAS con II + 3TC:**

A pesar de los inconvenientes comentados sobre las BT que prescinden de los IPP, y de la baja barrera genética a las resistencias del 3TC y del RAL, se han comunicado experiencias favorables con la combinación de 3TC + RAL. El advenimiento de un II con elevada barrera genética para las resistencias,

como el DTG, ha propiciado, sin embargo, un abordaje más sólido, con más garantías, de una BT (3TC + DTG) emergente que parece albergar un esperanzador futuro:

- **Con 3TC + RAL:** Disponemos de una experiencia publicada sobre 14 pacientes (166) en la que no hubo FV y del **Estudio Piloto RALAM** (167), que comprobó que 49 pacientes bien seleccionados para esta combinación, con un genérico coformulado de RAL/3TC (Dutrubis®) a dosis de 1 comp/12 h, no presentó ningún FV en el análisis de la sem 24 y sí ventajas en términos de toxicidad y efectos adversos con respecto a la TT. Son muy pocos pacientes los explorados para esta combinación, se trata de un régimen BID, y las dudas que el RAL ha presentado en el escenario de las BT junto con la baja barrera genética teórica del 3TC hacen de esta combinación una opción poco atractiva en el momento actual, en que disponemos de II con mayor barrera genética y mayor soporte científico.
- **Con 3TC + DTG:** La eficacia que el DTG estaba teniendo en la TT (siempre equivalente o incluso superior a la conseguida con los IPP) fue todo un éxito. Y aunque la experiencia con DTG en Monoterapia resultó insatisfactoria por la alta tasa de emergencia de resistencias en los pocos FV acaecidos, quedó claro que se trataba de un ARV con una muy elevada barrera genética a las resistencias y con un gran éxito en la TT por su eficacia (en muchos casos superior a la de los IPP con que se que comparó). Además, los resultados comunicados de la BT con 3TC + IPP eran tan buenos, incluso en el difícil escenario del TAR de inicio, que la combinación de 3TC + DTG generó rápidamente mucho interés. DTG ofrecía además un perfil de toxicidad teóricamente beneficioso, un potencial efecto favorable en la inflamación crónica subyacente asociada a la infección VIH (por ser un II y asumir con ello las pequeñas ventajas comunicadas con RAL en este campo) y unas posibilidades de coformulación (con RPV y con 3TC) que no presentaban los IPP, por lo que lo que se están realizando y publicando múltiples estudios con esta combinación, entre los que destaco los siguientes:
 - **Como TAR de inicio:**
 - Inicialmente, el **Estudio PADDLE** (168), con 20 pacientes naïve, ya puso de manifiesto la enorme y rápida capacidad supresora de 3TC + DTG como TAR de inicio, al mostrar que todos ellos tenían CV < 400 copias/mL a las 3 semanas, y CV < 50 cop/mL a las 8 semanas. En el análisis de las 48 sem solo hubo un FV, sin mutaciones de resistencia en la transcriptasa inversa (no se pudo amplificar la proteasa ni la integrasa, porque la máxima CV durante el FV fue de 246 cop/mL) y con resupresión posterior sin cambios en el TAR, es decir con el mismo tratamiento (3TC + DTG).
 - Después, el **EC ACTG 5353** (169), demostró en 120 pacientes naïves, con un 31% con viremias basales

elevadas (CV > 100.000 cop/mL), una eficacia (CV < 50 cop/mL a las 48 sem, en análisis ITT) del 90%, que fue la misma entre los que tenían más y menos de 100.000 cop/mL. Solo hubo 3 FV (asociados a problemas de cumplimiento, porque tuvieron niveles plasmáticos de DTG indetectables durante el FV) y solo en 1 caso emergieron mutaciones de R (M184V y R263R/K). Hubo muy escasos efectos adversos relevantes (solo 2 pacientes) y no hubo salidas por efectos adversos.

- *Finalmente el mayor y más importante EC realizado con una BT, el **Estudio GEMINI** (170), en el que también hemos participado, ha demostrado, con el máximo nivel de evidencia (A1), que 3TC + DTG es una BT equivalente a la TT como TAR de inicio (3TC + DTV vs TDF/FTC + DTG). Se trata de un estudio que reclutó a 1.441 pacientes en 192 centros de 21 países, con viremias basales entre 1000 y 500.000 cop/mL, en el que la BT (716 pac) consiguió una eficacia (CV < 50 cop/mL a las 48 sem, análisis ITT) del 91% vs el 93% de la TT (717 pac). Sólo hubo falta de respuesta virológica en el 3% (BT) y en el 2% (TT), y en los 10 casos que reunieron criterios de salida por motivos virológicos (6 con BT y 4 con TT) en sus genotipados se detectaron mutaciones emergentes de resistencia a ninguno de los ARV utilizados. Entre los múltiples subanálisis de las diversas estratificaciones realizadas de la muestra, solo se halló una mayor tasa de Fracaso de la BT frente a la TT entre los pacientes con < 200 linfocitos CD4/mm³, aunque esta diferencia no se debió a problemas de eficacia u otro tipo de fracaso del tratamiento (y tiene mucho que ver con las dificultades que el análisis tipo Snapshot empleado tiene para este tipo de análisis). Hubo más efectos adversos relacionados con el tratamiento en la rama de TT (24%) que en la de la BT (18%), con solo un 2% de abandonos por efectos adversos en ambas ramas.*
- *Tan interesados y tan convencidos estamos en nuestro grupo de que esta BT es tan eficaz como la TT como TAR de inicio, que acabamos de poner en marcha un EC prospectivo observacional post-autiración en fase IV (**Estudio DOLAVI**, ClinTrials.gov NCT 04002323, Eudract 2019-002723-15 y el nº de registro en la AEMPS CHT-DOL-2019-01) para comprobar la eficacia de esta combinación en este escenario en la vida real.*
- **Como simplificación:** Antes de la realización y publicación del Estudio GEMINI en pacientes naïve, los primeros intentos de probar la eficacia de esta BT con 3TC + DTG obviamente se realizaron en el más sencillo escenario de la simplificación, destacando las siguientes iniciativas publicadas:

- En el **EC ASPIRE** (171), prospectivo y aleatorizado, se compara la capacidad de mantener suprimida la viremia de esta BT (45 pac) frente a la TT (45 pac), que fue del 90.9% vs. 89.9% respectivamente en análisis ITT, y del 98% con la BT en el análisis de los pacientes expuestos y con datos virológicos. Solo hubo 1 FV y 1 Blip, en la rama de la BT sin emergencia de mutaciones, y con 4 Blips aislados en 4 .pacientes de la rama de la TT. En un análisis estratificado de la respuesta viral con técnicas ultrasensibles para medir la viremia, se comprobó que las tasas de respuesta en conseguir viremias indetectables con esta técnica eran iguales para la BT y la TT...demostrando, por tanto, que con esta BT no hay más 'viremia residual' –a la que algunos autores otorgan cierta capacidad para movilizar la respuesta inflamatoria- que con la TT [(172)].
- En el **Estudio LAMIDOL** (173), abierto, prospectivo y de un solo brazo, se analiza la respuesta de 104 pacientes con TAR supresor y estables que se cambian a esta BT, consiguiendo a las 48 sem un 97% de éxito terapéutico (CV < 50 cop/mL a las 48 sem), con 1 solo FV (en la sem 4), y 4 blips en todo el estudio (1 de ellos, con 59 cop/mL, condicionó una de las 3 salidas del estudio para volver a la TT, sin mutaciones de resistencia en el FV ni en los blips. No hubo efectos adversos reseñables.
- El **Estudio DOLULAM** (174, 175), planteó esta simplificación con 3TC + DTG en un perfil de pacientes distinto. Con un TAR supresor actual, pero con antecedentes de fracasos virológicos, mayor exposición a TAR e Infección VIH más avanzada: 17 de los 27 pacientes reclutados tenía 'archivada' en su DNA proviral o en genotipados previos la mutación M184V, que teóricamente confiere resistencia de alto nivel al 3TC. Sin embargo, se mantuvo el control virológico en la 48 sem y a las 96 sem en el 100% de los pacientes (en análisis Per Protocol o de los pacientes expuestos con datos virológicos) la respuesta a las 48 sem fue del 100%, sin FV y con solo 2 blips (de 52 y 63 cop/mL). Dos pac se retiraron por efectos adversos, y otro por propia voluntad.
- En el **Estudio de Maggiolo et al** (176), una cohorte prospectiva de 94 pacientes, el resultado también fue impresionante, puesto que todos mantuvieron la supresión viral (CV < 50 cop/mL) a las 24 sem, sin FV, ni abandonos por efectos adversos, ni blips. El cociente CD4/CD8 se mantuvo sin cambios y con esta estrategia se consiguió un ahorro económico de > 225.000 €/año.

- La **Cohorte de Borghetti et al** (177), es un análisis retrospectivo de 206 pac. seguidos hasta la 48 sem, e el que se observa de nuevo la enorme eficacia de esta estrategia, puesto que el 98% de la población expuesta (188 de 193 pac) mantiene la CV < 50 cop/mL a las 48 sem. Los 5 FV se producen sin emergencia de mutaciones de resistencia, y en 1 de ellos el paciente continúa con el mismo tratamiento con resupresión y buena evolución. Hay un 6.3% de retiradas (13 pacientes), la mitad por efectos adversos a nivel del SNC. Y mejora el cociente CD4/CD8 durante la exposición a la BT.
- *Finalmente, está nuestra **Cohorte DOLAMA** (178)], otra iniciativa de nuestro grupo amparada por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, de carácter observacional y retrospectivo, que comenzamos en 2016 y que actualmente tiene reclutados 200 pacientes con un seguimiento de 48 sem, y de la que ya hemos hecho varias comunicaciones en congresos nacionales e internacionales y de la esperamos una próxima publicación (en prensa). En la última comunicación presentamos 178 pacientes, con 158 expuestos a la BT y con seguimiento virológico, entre los que se obtiene una tasa de eficacia virológica (ausencia de FV en el 98% y CV < 50 cop/mL a las 24 sem del 95.6%), con 4 Blips a las 24 sem y 3 FV, sin mutaciones de resistencia a DTG ó 3TC. A destacar que el perfil de nuestros pacientes era distinto al habitual en la simplificación con BT con 3TC, con muchos pacientes muy expuestos a TAR y con infección VIH avanzada, aunque sin antecedentes de FV en riesgo de haber seleccionado la mutación M184V.*
- *Están a punto de publicarse los resultados de otro gran EC con esta BT con 3TC + DTG como TAR de mantenimiento en pacientes con buen control virológico. Se trata del **Estudio TANGO** (ClinTrials.gov NTC02831673), en el que también estamos colaborando, y que, con toda seguridad, confirmará los espectaculares resultados obtenidos en los estudios comentados.*

En definitiva, las BT con 3TC ó RPV + DTG han venido para quedarse, una vez que se están despejando las dudas sobre si tendrían la misma eficacia virológica que la TT [(171, 179)] y sobre si podría tener alguna influencia negativa sobre la inflamación crónica residual de la infección VIH. Porque, aunque algún estudio poco consistente apoya esta posibilidad (180) –en un análisis retrospectivo y ad-hoc encuentra un empeoramiento de la evolución de los CD4/CD8 en 107 pac en DT vs 1073 pac. en TT y 67 pac. en MT-, los estudios dirigidos directamente o indirectamente a analizar este problema no descubren ninguna diferencia entre las BT y las TT o desvinculan la viremia residual o la

intensidad y número de ARVs del TAR de la inflamación (92, 93, 158, 181, 182).

Aunque 3TC + DTG no es estrictamente una terapia libre de análogos, hay que admitir que 3TC es un AN muy especial, como se describe en el punto 6 de las conclusiones del apartado de las BT con 3TC + IPp.

El DTG también es un ARV con muy buen perfil de toxicidad y efectos adversos (en este momento sus únicas limitaciones son los efectos en el SNC, que globalmente pueden ser un problema que afecte a < 5% de los pacientes que lo toman, y el 'nuevo' problema del incremento ponderal o incremento del IMC, que se está estudiando).

A destacar también que ya se ha comenzado a comercializar una presentación coformulada de 3TC/DTG en comprimido único, que sin duda supondrá una ventaja competitiva muy importante en relación con otras opciones de simplificación que requieren 2 comprimidos.

De tal manera que, finalmente, además de una BT eficaz, es muy segura, con un potencial tóxico comparativamente reducido y una relación coste/eficacia favorable, competitiva.

○ **BITERAPIA con DRVp + DTG:**

La combinación del mejor IPp (DRVp) y el mejor II disponible para la simplificación (DTG) –porque BIC viene coformulado en un STR y no se ha comercializado como ARV independiente- sin duda merece una atención especial. Hablamos de una BT de 2 comprimidos en régimen QD, con buenos y bien conocidos perfiles de tolerancia y toxicidad, y con una eficacia y barrera genética a las resistencias que debe ser muy difícil encontrar a muchos pacientes que alberguen alguna cuasiespecie de VIH resistente a esta combinación. Además, la interacción farmacológica entre ambos productos se ha comprobado que permite bien su uso conjunto, y que podría ser favorable cuando se pasa de DRV/ritonavir BID a DRV/cobicitat, situación en la que los niveles plasmáticos de DTG podrían duplicarse (183). Se trata, pues, de una muy atractiva BT para la simplificación del TAR de rescate configurado con muchos fármacos y comprimidos que aún reciben muchos pacientes, y con utilidad potencial también y por tanto en el escenario del rescate de FVs en pacientes con extensa exposición a ARVs, múltiples FVs previos y resistencias acumuladas a múltiple antivirales. Conceptualmente es una propuesta atrevida, el número de pacientes susceptibles de optimizar su TAR previo con esta combinación no es demasiado elevado, y no tendría tampoco ventajas económicas evidentes en muchos casos. Quizás por ello no hay, que yo conozca, grandes iniciativas para explorar esta combinación, por lo que resumo a continuación las más importantes que se han publicado:

- **Cohorte de Capetti et al (184)**, un Estudio observacional que ha seguido a 130 pacientes con esta combinación hasta las 96 semanas. Se trata de un grupo de pacientes que provenían de 42 diferentes regímenes de TAR complejo o en BID, que estaba en FV el 30%, con viremia basal detectable en el 40%, todos con resistencia a 1-5 clases de ARVs, y que en la semana 96 de seguimiento solo 2 pac. tenían CV > 50 cop/mL, 23 pac. entre 1-49

cop/mL y 101 indetectable. Además hubo una mejoría de la tasa de pacientes con alteraciones en los análisis (glucosa, creatinina, GPT, Colesterol total y Triglicéridos).

- **Cohorte de Korea** (185), que describe a 31 pacientes multiexpuestos y mult fracasados al TAR, con un 42% con viremia basal detectable, y que a las 48 semanas del cambio a DTG + DRVp, el 87% está con CV < 50 cop/mL.
- **Cohorte de Polonia** (186), con 75 pac. también muy expuestos al TAR, con el 39% con CV basal detectable, y que a las 48 semanas del cambio a DTG-DRVp el 93% tenían CV < 50 cop/mL.
- **Cohorte Andaluza** (187), que es otra iniciativa de nuestro grupo, en este caso de ámbito nacional, como un estudio observacional retrospectivo, en el que ya llevamos incluidos > 120 pacientes, con un perfil muy parecido al descrito en las cohortes mencionadas [30% con SIDA previo, Nadir CD4 104, 16 años y 8 líneas de TAR previos, 63% con FV previos y 42% con mutaciones de R al menos a 2 familias de ARVs, 37% con Carga Viral basal detectable, 14% con CV > 200 cop/mL], y que en el último análisis comunicado teníamos a 76 pacientes expuestos y con datos virológicos hasta la semana 24, con un 96% de eficacia (con CV < 50 copias/mL). Los 3 casos en que no se había conseguido una CV < 50 cop/mL tenían problemas evidentes de cumplimiento terapéutico y no presentaron emergencia de mutaciones de resistencia.
- **EC DUALIS** [ClinTrials. Gov - NCT02486133, Technische Universität München]: Se trata de un EC prospectivo y aleatorizado, aún no publicado, del que se acaba de hacer una primera comunicación a la que solo he podido acceder parcialmente (desconozco la autoría), para saber que ha incluido a 254 pacientes (125 con DTG + DTVp y 129 con TT), y que, en el análisis de las 48 semanas, el 96% de los pacientes en BT tenían CV < 50 cop/mL vs 95% en la TT, y que la tasa de FV ha sido del 1.6% en la BT y del 3.1% en la TT.

Con estos resultados tan impresionantes, parece evidente que esta combinación va permitir la simplificación del TAR en los pacientes más difíciles, y que en el futuro es posible que muy pocos pacientes sean tributarios obligados de la TT.

○ **BITERAPIA con Long Acting:**

La consolidación y el éxito de la BT en tratamientos orales ha permitido el planteamiento de una terapia parenteral de larga duración (Long Acting ó LA) basada también en una combinación de 2 fármacos, concretamente RPV y un II parecido al DTG que es el Cabotegravir (CAB). Que RPV y DTG han funcionado perfectamente en el escenario de la simplificación ha quedado demostrado por el Estudio SWORD (158). Quedaba demostrar también que una combinación muy

similar (RPV LA + CAB LA) podía ser también efectiva, lo que abriría un nuevo paradigma en la historia del tratamiento antirretroviral, con tratamientos parenterales administrados cada 1-3 meses, que tendrían potencialmente un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los estudios que conducen a este cambio de paradigma son los siguientes:

- **Estudios LATTE y LATTE-2** (188, 189): En el **LATTE-1** se probó en 243 pac. CAB oral (a diversas dosificaciones de 10, 30 y 60 mg) vs Efavirenz (EFV), ambos en TT por un período de inducción de 24 sem, al cabo del cual el 86% de los pacientes con CAB y el 74% con EFV consiguieron una CV < 50 cop/mL. Los suprimidos con CAB + 2 AN sustituyeron entonces los 2 AN por RPV oral, y en la semana 96, la BT con RPV + CAB mantenía con CV < 50 cop/mL en el 76% de los pacientes vs 63% con la TT con EFV. En el **LATTE-2**, tras un TAR de inicial de inducción con CAB (30 mg) + ABC/3TC, los pacientes que alcanzaron la supresión viral se aleatorizaron a recibir una BT LA con RPV + CAB cada 4-8 semanas o a continuar con la TT oral. De los 286 pac. que se siguieron durante la fase de mantenimiento, se consiguió CV < 50 cop/mL a las 96 sem en el 84% (LA 4 sem), 87% (LA 8 sem) y 94% (TAR oral) (siempre en análisis ITT).
- **Estudios ATLAS/FLAIR** (190, 191): En ellos, en la fase de mantenimiento, tras conseguir la supresión viral, 308 pac. continuaron con BT con RPV LA + CAB LA y 308 pac. con TT convencional, consiguiendo a las 48 sem una tasa de éxito virológico (mantener una CV < 50 cop/mL) del 92.5% y 95%, con 1.6% y 1% de FV, respectivamente, lo que permite a esta BT LA alcanzar la no inferioridad con respecto a la TT.

APLICABILIDAD DE LA SIMPLIFICACIÓN del TAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:

Mi dedicación a la investigación de la simplificación del TAR lleva 15 años de evolución, lo que me ha permitido, como se explica en este texto, participar y colaborar en más de 20 estudios y publicaciones relacionados, en más de la mitad de las veces como iniciador, director, coordinador y autor principal de la publicación correspondiente. El resultado de esta dedicación, que se ha integrado con una labor asistencial continuada durante todos estos años, ha sido un conocimiento profundo del tratamiento antirretroviral, de la versatilidad que ha ido desplegando en la medida en que se ha ido enriqueciendo y con nuevos y cada vez mejores fármacos. Una versatilidad que ha ido permitiendo una adaptación a las necesidades de los pacientes cada vez más fina, y consiguientemente, un grado de aceptación, tolerancia y satisfacción cada vez mayor en los pacientes.

Las opciones de simplificación del TAR se han multiplicado y consolidado con el tiempo, de tal manera que pienso que hoy en día quedan muy pocos pacientes realmente obligados a mantenerse en una Triple Terapia...eterna.

Es verdad que determinados factores bien conocidos suponen un riesgo para el fracaso de las terapias de simplificación, de reducción del número de fármacos, de la presión farmacológica. Estos factores de riesgo para el fracaso de la simplificación

son la infección VIH avanzada, la inmunodeficiencia grave, el nadir muy bajo de linfocitos CD4 (la invasión y permanencia en los santuarios biológicos del VIH, como el SNC, del VIH con altos niveles de replicación pueden ocurrir y ser más importante cuanto más avanzada está la infección VIH y la inmunodeficiencia), o la exposición prolongada a elevadas viremias (o el 'área bajo la curva' de la CV total) –por motivos similares a los descritos con la inmunodeficiencia y los santuarios, pero también porque son la expresión de una elevada fitness viral, que puede hacer más difícil la supresión farmacológica con ARVs-, la experiencia de supresión virológica pre-simplificación (cuanto más fácilmente se consiga controlar la viremia y más tiempo esté controlada en un paciente determinado, más fácil será que funcione la reducción de fármacos), el mal cumplimiento terapéutico y probablemente otros aspectos virológicos, del huésped o idiosincrásicos. Y cuántos más factores de los citados haya acumulados en un paciente, más difícil será plantearle un TAR con menos fármacos.

Hay, pues, que seleccionar cuidadosamente a los pacientes a los que se les ofrece un TAR simplificado. Pero es verdad también que cada vez disponemos de más opciones consolidadas y robustas de simplificación, que nos van a permitir ofrecer un tratamiento con menos de 3 fármacos a casi todos los pacientes, incluidos los pacientes naïve.

Podríamos establecer un esquema jerarquizado de opciones de simplificación, en función de la gradación de los factores de riesgo de fracaso de la simplificación que antes he mencionado. Así, de menor a mayor acúmulo de dichos factores de riesgo, podríamos ofrecer hoy a nuestros pacientes un esquema jerarquizado de opciones así: DRVp → 3TC/DTG → 3TC + DRVp → RPV/DTG ó RPV/CAB LA → RPV + DRVp → DTG + DRVp. Con estas 7 opciones que incluyen 5 ARVs podrían tratarse la mayoría de nuestros pacientes, al menos en su fase de mantenimiento (que es la mayor parte del tiempo de exposición al TAR.) (Figura 1).

No es extraño, pues, que mi convicción de que la simplificación del TAR es una opción real, segura y eficaz, se haya ido trasladando a mis decisiones clínicas en la vida real. Lo he aprendido en la consulta (la investigación y la asistencia en mi caso están profundamente interrelacionadas)...y lo he ido aplicando en mi Consulta.

Si actualmente en el mundo occidental un mínimo de entre el 70-80% de los pacientes reciben un TAR en TT (o con más ARVs), en mi consulta sólo lo recibían, en el último corte de prevalencia realizado en 09/2018, el 31.6% de mis pacientes, mientras que el 17.8% recibían MT con DRVp, y el 50.6% algún tipo de BT (el 27.1% con 3TC y el 23.4% Biterapias libres de Análogos). En ese momento, los pacientes en MT tenían su última CV < 50 copias/mL en el 92% de los casos (88% < 20 copias/mL) y una mediana de cociente CD4/CD8 de 1.12; y los pacientes en BT tenían CV < 50 copias/mL el 93% (83% < 20 copias/mL) y un cociente de CD4/CD8 de 0.96; y los pacientes en TT, 93% con CV < 50 copia/mL (80% con CV < 20 cop/mL), y un cociente CD4/CD8 de 0.70. (192). No quiere decir esto que mis pacientes en MT están mejor controlados virológica e inmunológicamente que los de BT ó TT. En una cohorte, el paciente que se mantiene en MT es aquél al que le va bien la MT, y está en TT el que, al menos por el momento, no puede simplificarse su TAR, lo que introduce un sesgo interpretativo. Estos datos dicen, más bien, que si se seleccionan bien los pacientes para la simplificación y se le ofrece una opción correcta, se pueden mantener sin problemas con un control virológico e inmunológico equivalente al que puede conseguirse con la triple terapia...con menor exposición a fármacos potencialmente tóxicos (**Figura 2**).

Esta sensación obtenida en un corte puntual de prevalencia se puede confirmar analizando retrospectivamente los FV que se han producido en mi Consulta desde

1999, en función de la estrategia utilizada (**Figura 3**). Así, hemos contabilizado 1.560 líneas de TAR en TT, 339 líneas de BT y 116 de MT. En la TT, que incluye muchas líneas antiguas con baja barrera genética, contabilizamos 96 FVs o cambios por motivos virológicos (6.15%), en los cuales emergieron mutaciones de resistencia en 69/96 (72%). En la BT 8/339 FVs o cambios por motivos virológicos (2%) con 2/8 (25%) con emergencia de resistencias. Y en la MT, 7/116 (6.03%) FVs o cambios por motivos virológicos, con 1/7 (14.3%) emergencia de resistencias en el fracaso (192).

Por tanto, puedo finalizar diciendo que he investigado mucho en la simplificación del TAR, que he aprendido con ello que se trata de una estrategia eficaz y segura para la fase de mantenimiento del TAR y que he podido transferir estos beneficios a mis pacientes con más celeridad y operatividad de lo habitual en mi contexto profesional amplio.

CONCLUSIONES.

La población infectada por el VIH tiene todavía un riesgo incrementado de morbimortalidad y de envejecimiento prematuro, quizás relacionado en parte con la inflamación crónica residual que subyace en toda infección VIH, pero también por el potencial tóxico a largo plazo de los ARVs, sobre todo de los AN. El máximo control de esa inflamación que puede conseguirse con el TAR se logra cuando se consigue una supresión viral por debajo de 200 ó 400 copias de RNA-VIH/mL, independientemente del número de ARVs con el que esto se consiga. Por tanto, conseguido este grado de supresión virológica (que se obtiene con cualquier propuesta actual de TAR) nuestro principal objetivo asistencial, pensando en el control a largo plazo de nuestros pacientes, debería ser la reducción del potencial tóxico del TAR. Actualmente disponemos de múltiples explicaciones que justifican la prescripción de TT, cada vez más eficaz, segura y confortable. Pero en casi ningún caso podemos afirmar que la TT es una necesidad para nuestros pacientes, que han de tomar necesariamente 2 AN el resto de sus vidas. La ciencia ha desplegado múltiples alternativas de la TT, muchas de ellas extraordinariamente sólidas (equivalentes a la TT con grado de evidencia máximo, A1) que hacen ya innecesario el mantenimiento casi universal de la Triple terapia...eterna.

Por tanto, la demostración de que los tratamientos que se configuran sin la pareja de AN y en torno a los IP potenciados y los últimos II (TLA, TL de la pareja de AN) son seguros y eficaces en el mantenimiento de la supresión viral, nos ofrece una gran oportunidad para abordar la prevención y minimización de ese exceso de morbimortalidad. También para la reducción de los gastos del TAR.

La ciencia nos ofrece una oportunidad para mejorar los cuidados a largo plazo de nuestros pacientes, y sólo nos queda adquirir la conciencia que nos permita asumir la importancia que esto tiene y la posibilidad de hacerlo operativo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C. Nuke-Sparing Regimens for the Long-Term Care of HIV Infection. *AIDS Rev.* 2015;17(4):220-30.
2. Fleischer R, Boxwell D, Sherman Kenneth E. Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;38(8):e79-e80.
3. Cherry CL, Lal L, Wesselingh SL. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues: mechanism, monitoring and management. *Sexual Health.* 2005;2(1):1.
4. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2015;23(2):214-23.
5. Falcinelli E, Francisci D, Belfiori B, Petito E, Guglielmini G, Malincarne L, et al. In vivo platelet activation and platelet hyperreactivity in abacavir-treated HIV-infected patients. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):349-57.
6. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26(7):867-75.
7. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS.* 2012;26(7):825-31.
8. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(4):572-80.
9. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, Tennakoon S, Velayudham P, Gouillou M, et al. Inhibition of Telomerase Activity by Human Immunodeficiency Virus (HIV) Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Potential Factor Contributing to HIV-Associated Accelerated Aging. *The Journal of Infectious Diseases.* 2013;207(7):1157-65.
10. Stella-Ascariz N, Montejano R, Pintado-Berninches L, Monge S, Bernardino JI, Perez-Valero I, et al. Brief Report: Differential Effects of Tenofovir, Abacavir, Emtricitabine, and Darunavir on Telomerase Activity In Vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(1):91-4.
11. Montejano R, Stella-Ascariz N, Monge S, Bernardino JI, Pérez-Valero I, Montes ML, et al. Impact of Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors on Blood Telomere Length Changes in a Prospective Cohort of Aviremic HIV-Infected Adults. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018;218(10):1531-40.
12. Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, Ryom L, Reiss P, Law M, et al. Antiretroviral Drugs and Risk of Chronic Alanine Aminotransferase Elevation in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Monoinfected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. *Open Forum Infect Dis.* 2016.
13. Ryom L, Lundgren JD, De Wit S, Kovari H, Reiss P, Law M, et al. Use of antiretroviral therapy and risk of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in HIV-positive persons. *AIDS.* 2016;30(11):1731-43.
14. Xue SY, Hebert VY, Hayes DM, Robinson CN, Glover M, Dugas TR. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Induce a Mitophagy-Associated Endothelial Cytotoxicity That Is Reversed by Coenzyme Q10 Cotreatment. *Toxicological Sciences.* 2013;134(2):323-34.

15. Smith RL, Tan JME, Jonker MJ, Jongejan A, Buissink T, Veldhuijzen S, et al. Beyond the polymerase- γ theory: Production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial toxicity. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187424.
16. Guimarães NN, de Andrade HHR, Lehmann M, Dihl RR, Cunha KS. The genetic toxicity effects of lamivudine and stavudine antiretroviral agents. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010;9(5):771-81.
17. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Mixtures of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (AZT), Lamivudine (3TC), and Nevirapine (NVP) (CAS Nos. 30516-87-1, 134678-17-4, 129618-40-2) in Genetically Modified C3B6.129F1-Trp53(tm1Brd) N12 Haploinsufficient Mice (in utero and postnatal gavage studies). *Natl Toxicol Program Genet Modif Model Rep*. 2013(16):1-236.
18. Grando AC, Guimarães NN, de Souza AP, Lehmann M, Cunha KS, Dihl RR. Assessment of complex genomic alterations induced by AZT, 3TC, and the combination AZT +3TC. *Drug and Chemical Toxicology*. 2018:1-6.
19. Moraes Filho AVd, Carvalho CdJS, Carneiro CC, Vale CRd, Lima DCdS, Carvalho WF, et al. Genotoxic and Cytotoxic Effects of Antiretroviral Combinations in Mice Bone Marrow. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165706.
20. de Moraes Filho AV, de Jesus Silva Carvalho C, Verçosa CJ, Gonçalves MW, Rohde C, de Melo e Silva D, et al. In vivo genotoxicity evaluation of efavirenz (EFV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) alone and in their clinical combinations in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2017;820:31-8.
21. Chen-Chen L, de Jesus Silva Carvalho C, de Moraes Filho AV, Vêras JH, Cardoso CG, Bailão E, et al. Toxicity and genotoxicity induced by abacavir antiretroviral medication alone or in combination with zidovudine and/or lamivudine in *Drosophila melanogaster*. *Human & Experimental Toxicology*. 2018;38(4):446-54.
22. Korkmaz S, Yuksel S, Ersoy Y. The genotoxicity of Tenofovir disoproxil fumarate in HBV-infected patients. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2018(0):600.
23. Cherry CL, Rosenow A, Affandi JS, McArthur JC, Wesselingh SL, Price P. Cytokine Genotype Suggests a Role for Inflammation in Nucleoside Analog-Associated Sensory Neuropathy (NRTI-SN) and Predicts an Individual's NRTI-SN Risk. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2008;24(2):117-23.
24. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Serna Ortega P, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;72(1):46-51.
25. Khawcharoenporn T, Shikuma CM, Williams AE, Chow DC. Lamivudine-associated macrocytosis in HIV-infected patients. *International Journal of STD & AIDS*. 2007;18(1):39-40.
26. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;10(1):26-39.
27. Trifunovic A, Larsson NG. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. *Journal of Internal Medicine*. 2008;263(2):167-78.
28. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy. *Medicine*. 2016;95(41):e5146.
29. Stray KM, Park Y, Babusis D, Callebaut C, Cihlar T, Ray AS, et al. Tenofovir alafenamide (TAF) does not deplete mitochondrial DNA in human T-cell lines at intracellular concentrations exceeding clinically relevant drug exposures. *Antiviral Research*. 2017;140:116-20.

30. Relative Mitochondrial Toxicity of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2019.
31. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
32. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22698.
33. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018;7(2):183-95.
34. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciano P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17:19819.
35. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. Binding Kinetics of Darunavir to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Explain the Potent Antiviral Activity and High Genetic Barrier. *Journal of Virology*. 2007;81(24):13845-51.
36. Kakuda TN, Brochot A, Tomaka FL, Vangeneugden T, Van De Castele T, Hoetelmans RMW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of boosted once-daily darunavir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(10):2591-605.
37. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, Laskey S, Shan L, Bailey JR, et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(9):3848-60.
38. De Meyer S, Aziijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, et al. TMC114, a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor Active against Protease Inhibitor-Resistant Viruses, Including a Broad Range of Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49(6):2314-21.
39. Lathouwers E, Gupta S, Haddad M, Paquet A, de Meyer S, Baugh B. Trends in Darunavir Resistance-Associated Mutations and Phenotypic Resistance in Commercially Tested United States Clinical Samples Between 2006 and 2012. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015;31(6):628-35.
40. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(11):981-94.
41. Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;75(1):61-6.
42. Davy-Mendez T, Eron JJ, Brunet L, Zakharova O, Dennis AM, Napravnik S. New antiretroviral agent use affects prevalence of HIV drug resistance in clinical care populations. *Aids*. 2018;32(17):2593-603.
43. Pasquau J, Gostkorszewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget Impact Analysis of Switching to Darunavir/Ritonavir Monotherapy for HIV-Infected People in Spain. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2012;10(2):139-41.
44. Ribera E, Martínez-Sesmero JM, Sánchez-Rubio J, Rubio R, Pasquau J, Poveda JL, et al. Impacto económico asociado a la implementación de las recomendaciones con grado de evidencia A- I del documento de consenso de GeSIDA/PNS (2015) relativas a la

optimización del tratamiento antirretroviral en adultos infectados por virus de la inmunodeficiencia humana con carga viral suprimida en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36(3):157-64.

45. Oddershede L, Walker S, Paton N, Stöhr W, Dunn D, Sculpher M. Cost-effectiveness analysis of protease inhibitor monotherapy vs. ongoing triple-therapy in the long-term management of HIV patients. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17:19498.
46. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2095-106.
47. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(7):572-80.
48. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *Journal of the International AIDS Society*. 2017;20(1):21678.
49. Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;66(11):1689-97.
50. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-55.
51. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/Ritonavir as Single-Drug Therapy for Maintenance of HIV-1 Viral Suppression. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;40(3):280-7.
52. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Pasquau J, Portilla J, editors. Drug resistance outcomes at 48 weeks in the OK04 trial: a comparative trial of single-drug maintenance therapy with lopinavir/ritonavir vs. triple therapy with lopinavir/ritonavir. 2007 14th CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection).
53. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22(2):F1-F9.
54. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-Ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir-Ritonavir and 2 Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV: 96-Week Analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(2):147-52.
55. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Montes ML, Romero-Palacios A, Vargas J, Sanjoaquin I, et al. High quality of life, treatment tolerability, safety and efficacy in HIV patients switching from triple therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195068.
56. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010;24(2):223-30.

57. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, 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 < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Medicine*. 2012;13(7):398-405.
58. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas JR, Arenas-Pinto A, Fehr J, et al. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. *Aids*. 2015;29(14):1811-20.
59. Girard PM, Antinori A, Arribas JR, Ripamonti D, Bicer C, Netze-Sveine B, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med*. 2017;18(1):5-12.
60. Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, et al. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. *Health Technology Assessment*. 2016;20(21):1-158.
61. Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, Bonnard P, Baillat V, Cabie A, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(11):2436-44.
62. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as Maintenance After HIV-1 Viral Suppression: Results of a 96-Week Randomized, Controlled, Open-Label, Pilot Trial (KalMo Study). *HIV Clinical Trials*. 2009;10(6):368-74.
63. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabie A, Meynard JL, 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(3):691-5.
64. Karlström O, Josephson F, Sannerborg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted Atazanavir as Maintenance Monotherapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;44(4):417-22.
65. Spagnuolo V, Galli L, Bigoloni A, Nozza S, Monforte A, Antinori A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: 96-week analysis results of the MODAT study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19806.
66. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: 48-week efficacy and safety results. *Aids*. 2014;28(15):2269-79.
67. López-Cortés LF, Castaño MA, López-Ruz MA, Rios-Villegas MJ, Hernández-Quero J, Merino D, et al. Effectiveness of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Monotherapy in Clinical Practice Even with Previous Virological Failures to Protease Inhibitor-Based Regimens. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0148924.
68. Pasquau J, Lopez-Cortes L, Mayorga MI, Viciano P, Del Mar Arenas M, Rios MJ, et al. Monotherapy with darunavir/ritonavir is effective and safe in clinical practice. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19813.
69. Santos JR, Llibre JM, Berrio-Galan D, Bravo I, Miranda C, Perez-Alvarez S, et al. Monotherapy with boosted PIs as an ART simplification strategy in clinical practice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014.

70. Pasquau J AM, Hidalgo-Tenorio C, et al. La monoterapia frente al VIH: Una visión realista de sus ventajas e inconvenientes. VI Congreso Nacional de GESIDA. P-1532014.
71. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard JL, Gras G, Partisani M, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *Aids*. 2012;26(18):2345-50.
72. Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Castagna A, De Luca A, Celesia BM, et al. Refining criteria for selecting candidates for a safe lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected virologically suppressed patients. *PLoS One*. 122017.
73. Curran A, Monteiro P, Domingo P, Villar J, Imaz A, Martinez E, et al. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: same results as in clinical trials? The PIMOCS Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1390-6.
74. Lopez-Cortes LF, Castano MA, Lopez-Ruz MA, Rios-Villegas MJ, Hernandez-Quero J, Merino D, et al. Effectiveness of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Monotherapy in Clinical Practice Even with Previous Virological Failures to Protease Inhibitor-Based Regimens. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148924.
75. 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. *The Lancet HIV*. 2015;2(10):e417-e26.
76. Arribas JR, 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 < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012;13(7):398-405.
77. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard J-L, Gras G, Partisani M, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy. *AIDS*. 2012;26(18):2345-50.
78. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negro E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(7):e22003.
79. Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Medicine*. 2015;17(5):358-67.
80. Paton NI, Stohr 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(10):e417-26.
81. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: World Health Organization; 2018 2018-03-13 14:25:29.
82. Ellman TM, Alemayehu B, Abrams EJ, Arpadi S, Howard AA, El-Sadr WM. Selecting a viral load threshold for routine monitoring in resource-limited settings: optimizing individual health and population impact. *J Int AIDS Soc*. 2017;20 Suppl 7.
83. HIV/AIDS Treatment Guidelines. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV: @AIDSinfo; 2019 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>].
84. Swenson LC, Cobb B, Geretti AM, Harrigan PR, Poljak M, Seguin-Devaux C, et al. Comparative performances of HIV-1 RNA load assays at low viral load levels: results of an international collaboration. *J Clin Microbiol*. 2014;52(2):517-23.
85. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*. 2011;25(17):2113-22.

86. Doyle T, Smith C, Vitiello P, Cambiano V, Johnson M, Owen A, et al. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):724-32.
87. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabie A, Meynard JL, 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;67(3):691-5.
88. Claassen CW, Keckich D, Nwizu C, Abimiku A, Salami D, Obiefune M, et al. HIV Viral Dynamics of Lopinavir/Ritonavir Monotherapy as Second-Line Treatment: A Prospective, Single-Arm Trial. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:2325958218823209.
89. Estébanez M, Stella-Ascariz N, Mingorance J, Pérez-Valero I, Bernardino JI, Zamora FX, et al. Inflammatory, procoagulant markers and HIV residual viremia in patients receiving protease inhibitor monotherapy or triple drug therapy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 142014. p. 379.
90. BenMarzouk-Hidalgo OJ, Torres-Cornejo A, Gutierrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Lopez-Cortes LF. Differential effects of viremia and microbial translocation on immune activation in HIV-infected patients throughout ritonavir-boosted darunavir monotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e781.
91. Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2011;204(1):135-8.
92. So-Armah KA, Tate JP, Chang CCH, Butt AA, Gerschenson M, Gibert CL, et al. Do Biomarkers of Inflammation, Monocyte Activation, and Altered Coagulation Explain Excess Mortality Between HIV Infected and Uninfected People? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 722016. p. 206-13.
93. Puertas MC, Gómez-Mora E, Santos JR, Moltó J, Urrea V, Morón-López S, et al. Impact of intensification with raltegravir on HIV-1-infected individuals receiving monotherapy with boosted PIs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(7):1940-8.
94. Arribas J, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, et al. Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19788.
95. Perez-Valero I, Gonzalez-Baeza A, Estebanez M, Monge S, Montes-Ramirez ML, Bayon C, et al. A Prospective Cohort Study of Neurocognitive Function in Aviremic HIV-Infected Patients Treated With 1 or 3 Antiretrovirals. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1627-34.
96. Santos JR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Prats A, Curran A, Domingo P, et al. Virological Efficacy in Cerebrospinal Fluid and Neurocognitive Status in Patients with Long-Term Monotherapy Based on Lopinavir/Ritonavir: An Exploratory Study. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e70201.
97. Torres-Cornejo A, BenMarzouk-Hidalgo OJ, Viciano P, Sánchez B, López-Ruz MA, López-Cortés LF, et al. Protease inhibitor monotherapy is effective in controlling human immunodeficiency virus 1 shedding in the male genital tract. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1):98.e7-.e10.
98. Vinuesa D, Parra-Ruiz J, Chueca N, Alvarez M, Muñoz-Medina L, Garcia F, et al. Protease inhibitor monotherapy is not associated with increased viral replication in lymph nodes. *AIDS*. 2014;28(12):1835-7.

99. Lopez-Ruz MA, Lopez-Zuniga MA, Gonzalvo MC, Sampedro A, Pasquau J, Hidalgo C, et al. Effect of monotherapy with darunavir/cobicistat on viral load and semen quality of HIV-1 patients. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196257.
100. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(6):2307-12.
101. Tiraboschi J, Hamzah L, Siddiqui A, Kulasegaram R, Post F, Fox J. Cerebrospinal fluid viral escape and acute encephalitis in a patient on boosted protease inhibitor monotherapy. *Antivir Ther*. 2016;21(5):461-4.
102. Arribas J, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels after 3 years of treatment with darunavir/ritonavir monotherapy or darunavir/ritonavir + two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the MONET trial. *J Antimicrob Chemother*. 67. England 2012. p. 1804-6.
103. Stöhr W, Dunn DT, Arenas-Pinto A, Orkin C, Clarke A, Williams I, et al. Factors associated with virological rebound in HIV-infected patients receiving protease inhibitor monotherapy. *AIDS*. 2016;30(17):2617-24.
104. Pasquau Liaño J. Penetración en reservorios. En: Lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infecc Microb Clin*. 2008;21:26 (Supl.16): 41-6.
105. Kakuda TN, Brochot A, Tomaka FL, Vangeneugden T, Van De Casteele T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of boosted once-daily darunavir. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2591-605.
106. Pasquau J, García-Vallecillos C, Cruces-Moreno M et al. In monotherapy, darunavir/cobicistat demonstrates equivalence to darunavir/ritonavir, and in selected patients is as effective as bitherapies or triple therapies. *HIV Drug Therapy Congress, Glasgow 2016*; Abstract nº P084.
107. Katlama C, Soulié C, Caby F, Denis A, Blanc C, Schneider L, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(9):2646-50.
108. Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, Lonca M, Tricas A, Moreno L, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(7):1975-81.
109. Gubavu C, Prazuck T, Niang M, Buret J, Mille C, Guinard J, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;71(4):1046-50.
110. 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(12):e547-e54.
111. Naeger LK, Harrington P, Komatsu T, Deming D. Effect of dolutegravir functional monotherapy on HIV-1 virological response in integrase strand transfer inhibitor resistant patients. *Antivir Ther*. 2016;21(6):481-8.
112. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/Ritonavir Combined with Raltegravir or Tenofovir/Emtricitabine in Antiretroviral-Naive Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29(2):256-65.
113. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-

- naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014;384(9958):1942-51.
114. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina J-M, McDonald C, Raffi F, et al. A Nucleoside- and Ritonavir-Sparing Regimen Containing Atazanavir Plus Raltegravir in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-Infected Patients: SPARTAN Study Results. *HIV Clinical Trials*. 2012;13(3):119-30.
115. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR Study: Week 48 Safety and Efficacy of Raltegravir Combined with Boosted Darunavir Compared to Tenofovir/Emtricitabine Combined with Boosted Darunavir in Antiretroviral-Naive Patients. Impact on Bone Health. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106221.
116. Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Fätkenheuer G, Leal M, Than S, et al. Maraviroc Once-Daily Nucleoside Analog-Sparing Regimen in Treatment-Naive Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;62(2):164-70.
117. Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, et al. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. *HIV Medicine*. 2017;19(1):65-71.
118. Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, Sterrantino G, Colangeli V, Re MC, et al. Switch to maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187393.
119. Macias J, Recio E, Marquez M, Garcia C, Jimenez P, Merino D, et al. Efficacy and safety of once-daily maraviroc plus ritonavir-boosted darunavir in pretreated HIV-infected patients in a real-life setting. *HIV Med*. 2014;15(7):417-24.
120. Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, Saag MS, Mukwaya G, Nozza S, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *Aids*. 2016;30(8):1229-38.
121. Taiwo B, Acosta EP, Ryscavage P, Berzins B, Lu D, Lalezari J, et al. Virologic response, early HIV-1 decay, and maraviroc pharmacokinetics with the nucleos(t)ide-free regimen of maraviroc plus darunavir/ritonavir in a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(2):167-73.
122. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(10):1196-206.
123. Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Losso MH, Nwizu CA, et al. Raltegravir Non-Inferior to Nucleoside Based Regimens in SECOND-LINE Therapy with Lopinavir/Ritonavir over 96 Weeks: A Randomised Open Label Study for the Treatment Of HIV-1 Infection. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0118228.
124. Gantner P, Bani-Sadr F, Garraffo R, Roger PM, Treger M, Jovelin T, et al. Switch to Ritonavir-Boosted versus Unboosted Atazanavir plus Raltegravir Dual-Drug Therapy Leads to Similar Efficacy and Safety Outcomes in Clinical Practice. *PLoS One*. 112016.
125. van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauk I, Serrano O, et al. Brief Report. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;71(5):538-43.
126. Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1056-62.

127. Ruane PJ, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, et al. The Intelence and pRezista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. *HIV Medicine*. 2015;16(5):288-96.
128. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A, et al. Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir Plus Etravirine Dual Regimen in Antiretroviral Therapy-Experienced Patients: A Multicenter Clinical Experience. *HIV Clinical Trials*. 2014;15(4):140-50.
129. Jackson A, Else L, Higgs C, Karolia Z, Khoo S, Back D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nucleoside sparing dual regimen containing rilpivirine plus darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *HIV Clin Trials*. 2018;19(1):31-7.
130. Open Label, Pilot Study of Darunavir Boosted by Cobicistat in Combination With Rilpivirine to Treat HIV+ Naïve Subjects - PREZENT STUDY - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 2015.
131. Pasquau J, de Jesus SE, Arazo P, Crusells MJ, Rios MJ, Lozano F, et al. Effectiveness and safety of dual therapy with rilpivirine and boosted darunavir in treatment-experienced patients with advanced HIV infection: a preliminary 24 week analysis (RIDAR study). *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):207.
132. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, Wallet C, Gerstoft J, Russell C, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *The Lancet HIV*. 2015;2(11):e464-e73.
133. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, 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(7):785-92.
134. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):246-53.
135. Perez-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(9):2444-51.
136. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1163-71.
137. Calvez V, Hocqueloux L, Meynard JL, Muret P, Castan B, Tardy JC, et al. Less-drug regimen including atazanavir in maintenance treatment of HIV infection: how, who, when, why? *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):19-28.
138. Carbone A, Galli L, Bigoloni A, Bossolasco S, Guffanti M, Maillard M, et al. Unboosted atazanavir with lamivudine/emtricitabine for patients with long-lasting virological suppression. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17:19811.

139. Rigo F, Cucchetto G, Lanzafame M, Nicole S, Lattuada E, Concia E, et al. Dual therapy with a combination of unboosted atazanavir and lamivudine as maintenance treatment in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *HIV Med.* 2017;18(10):790-2.
140. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection 23-26 October 2016, Glasgow, UK - 2016 - Journal of the International AIDS Society - Wiley Online Library. 2019.
141. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Perez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):2112-8.
142. Casado JL, Banon S, Rodriguez MA, Santiuste C, Perez-Elias MJ, Moreno A, et al. Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2014;70(2):630-2.
143. Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, Borderi M, Conti M, Mancini R, et al. Improvement in renal function and bone mineral density after a switch from tenofovir/emtricitabine plus ritonavir/boosted protease inhibitor to raltegravir plus nevirapine: a pilot study. *Antiviral Therapy.* 2015;20(3):217-24.
144. Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(6):1843-9.
145. Borghetti A, Mondì A, Piccoli B, Gagliardini R, Lamonica S, Ciccarelli N, et al. Switching to lamivudine plus darunavir/r dual therapy in a cohort of treatment-experienced HIV-positive patients: the experience of an Italian centre. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19817.
146. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(9):e384-e92.
147. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1955-64.
148. Gutierrez-Valencia A, Garcia C, Viciano P, Milanes-Guisado Y, Fernandez-Magdaleno T, Espinosa N, et al. No difference in effectiveness of treatment simplification to boosted or unboosted atazanavir plus lamivudine in virologically suppressed in HIV-1-infected patients. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203452.
149. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, 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(7):775-84.
150. 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(11):2927-35.

151. Quercia R, Perno CF, Koteff J, Moore K, McCoig C, St Clair M, et al. Twenty-Five Years of Lamivudine: Current and Future Use for the Treatment of HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;78(2):125-35.

152. De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, Skvir NJ, Criscione SW, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature.* 2019;566(7742):73-8.

153. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, 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.

154. Katlama C, Reynes J, Assoumou L, et al. Raltegravir/etravirine as maintenance strategy in HIV-1-infected virologically suppressed individuals aged over 45 years on prior boosted protease inhibitor containing regimen: results at W48 of the ANRS163-ETRAL study. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract MOPEB0314. 2. *ClinicalTrials.gov.* Capacity of the dual combination raltegravir/etravirine to maintain virological success in HIV-1 infected patients of at least 45 years of age--ANRS 163 ETRAL. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT02212379.

155. Monteiro P, Perez I, Laguno M, Martinez-Rebollar M, Gonzalez-Cordon A, Lonca M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):742-8.

156. Benson D, Dingwall S, Giordano J, White M, Pierone Jr. G. Real World experience with Raltegravir and Etravirine as dual agent treatment of HIV. EACS Barcelona 2015. PE8/10.

157. Calin R, Valantin MA, Simon A, et al. Raltegravir/Etravirine dual therapy as a virologically safe treatment option in suppressed HIV-1 infected patients. IAS Conference Kuala Lumpur, 2013. Abstract WEPE516. [

158. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, 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.* 2018;391(10123):839-49.

159. Underwood M, Angelis K, Wang R et al. Comparison of viral replication below 50 copies/mL for two-drug (DTG+RPV) versus three-drug current antiretroviral regimen (CAR) therapy in the SWORD-1 and SWORD-2 studies. HIV Drug Therapy Congress, Glasgow 2018. Abstract # p311.

160. Orkin C, Llibre JM, Kahl L et al. Renal, inflammatory and bone biomarkers following switch to the DTG + RPV 2-drug regimen: The SWORD-1 & SWORD-2 Studies. 16th European AIDS Conference (EACS) 2017, Milan. Abstract # BPD2/10.

161. Hernández B, Kahl L, Matthews J et al. Bone, renal and inflammatory biomarkers up to Hjek 100 post switch to DTG + RPV: The SWORD-1 and SWORD-2 Studies. HIV & Hepatitis Nordic Conference; September 2018, Stockholm, Sweden. Poster P9.

162. Palacios R, Mayorga M, Gonzalez-Domenech CM, Hidalgo-Tenorio C, Galvez C, Munoz-Medina L, et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir Plus Rilpivirine in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: The DORIVIR Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2018;17:2325958218760847.

163. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Orofino G, Barbarini G, De Socio GV, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164753.
164. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. *Ann Pharmacother*. 2018;52(1):11-8.
165. Monsalvo M, Fontecha M, Vivancos M et al. Switching to the combination of dolutegravir plus rilpivirine as dual therapy in the clinical setting: a prospective cohort study. HIV Drug Therapy Congress, Glasgow 2018. *J Int AIDS Soc*. 2018; 21(S8): e25187, pág. 72 - Abstract # P096.
166. Cucchetto G, Lanzafame M, Nicole S, Lattuada E, Calza L, Concia E. Raltegravir plus lamivudine as 'maintenance therapy' in suppressed HIV-1-infected patients in real-life settings. *J Antimicrob Chemother*. 72. England2017. p. 2138-40.
167. Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine - RALAM STUDY - *ClinicalTrials.gov*. 2015.
168. Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):21678.
169. Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1689-97.
170. Cahn P MJ, Arribas J, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) versus DTG plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results from the GEMINI studies. *AIDS* 2018: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, July 23-27, 2018.2018.
171. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1794-7.
172. Li JZ, Sax PE, Marconi VC, Fajnzylber J, Berzins B, Nyaku AN, et al. No Significant Changes to Residual Viremia After Switch to Dolutegravir and Lamivudine in a Randomized Trial. *Open Forum Infect Dis*. 62019.
173. Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):739-45.
174. Charpentier C, Montes B, Perrier M, Meftah N, Reynes J. HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(10):2831-6.
175. Reynes J, Meftah N, Tuailon E et al. Dual regimen with dolutegravir and lamivudine maintains virologic supresión even in heavily treatment experienced HIV-infected patients: 96 weeks results from maintenance DOLULAM study. 9th IAS Conference on HIV Science. Paris 2017. Abstract # MOPEB0322.

176. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):215.
177. Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, Ciccullo A, Capetti A, Rusconi S, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med.* 2018.
178. Hidalgo-Tenorio C, De Jesús SE, López Cortés L, Santos J, Gómez M, Ferra S, García Vallecillos C and Pasquau J . DOLAMA study: effectiveness and safety of a dual therapy with dolutegravir plus lamivudine in treatment-experienced HIV patients . *HIV Drug Therapy Congress, Glasgow 2018.* *J Int AIDS Soc.* 2018; 21(S8): e25187, pág 71. Abstract # P094.
179. Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, Sculier D, Beguelin C, Egger M, et al. Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2018;7:1359.
180. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Rusconi S, Gori A, et al. Switching to dual/monotherapy determines an increase in CD8+ in HIV-infected individuals: an observational cohort study. *BMC Med.* 2018;16(1):79.
181. Vallejo A, Molano M, Monsalvo-Hernando M, Hernandez-Walias F, Fontecha-Ortega M, Casado JL. Switching to dual antiretroviral regimens is associated with improvement or no changes in activation and inflammation markers in virologically suppressed HIV-1-infected patients: the TRILOBITHE pilot study. *HIV Med.* 2019.
182. Gandhi RT, McMahan DK, Bosch RJ, Lalama CM, Cyktor JC, Macatangay BJ, et al. Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation. *PLoS Pathog.* 2017;13(4):e1006285.
183. Elliot ER, Cerrone M, Else L, Amara A, Bisdomini E, Khoo S, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir with and without darunavir/cobicistat in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):149-56.
184. Capetti AF, De Socio GV, Cossu MV, Sterrantino G, Cenderello G, Cattelan A, et al. Durability of dolutegravir plus boosted darunavir as salvage or simplification of salvage regimens in HIV-1 infected, highly treatment-experienced subjects. *HIV Clin Trials.* 2018;19(6):242-8.
185. Lee SA, Kim SW, Chang HH, Jung H, Kim Y, Hwang S, et al. Effectiveness, Safety, and Tolerability of a Switch to Dual Therapy with Dolutegravir Plus Cobicistat-Boosted Darunavir in Treatment-Experienced Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Infect Chemother.* 2018;50(3):252-62.
186. Jablonowska E, Siwak E, Bociaga-Jasik M, Gasiorowski J, Kalinowska A, Firlag Burkacka E, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210476.
187. Pasquau J , García C, Muñoz L et al. Effectiveness and safety of a dual therapy with boosted darunavir and dolutegravir in patients with an advanced HIV infection. *J Int AIDS Soc.* 2018; 21 (S8): e25187. Pág 60. Abstract # P071.
188. Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1

infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1145-55.

189. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczer D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10101):1499-510.

190. Orkin C et al. Long-Acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR Hjek 48 results.. CROI 2019, Seattle. Late breaker oral abstract 140LB.

191. Swindells S et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: atlas week 48 results. CROI 2019, Seattle. Oral abstract 139.

192. García-Vallecillos C, Sequera-Arquelladas S, Hidalgo-Tenorio C, Pasquau-Liaño J. Evolución y eficacia de las terapias de simplificación en una consulta VIH. XX Congreso SAEI 2019; Poster 0461.

FIGURA 1

La SIMPLIFICACIÓN y OPTIMIZACIÓN del TAR

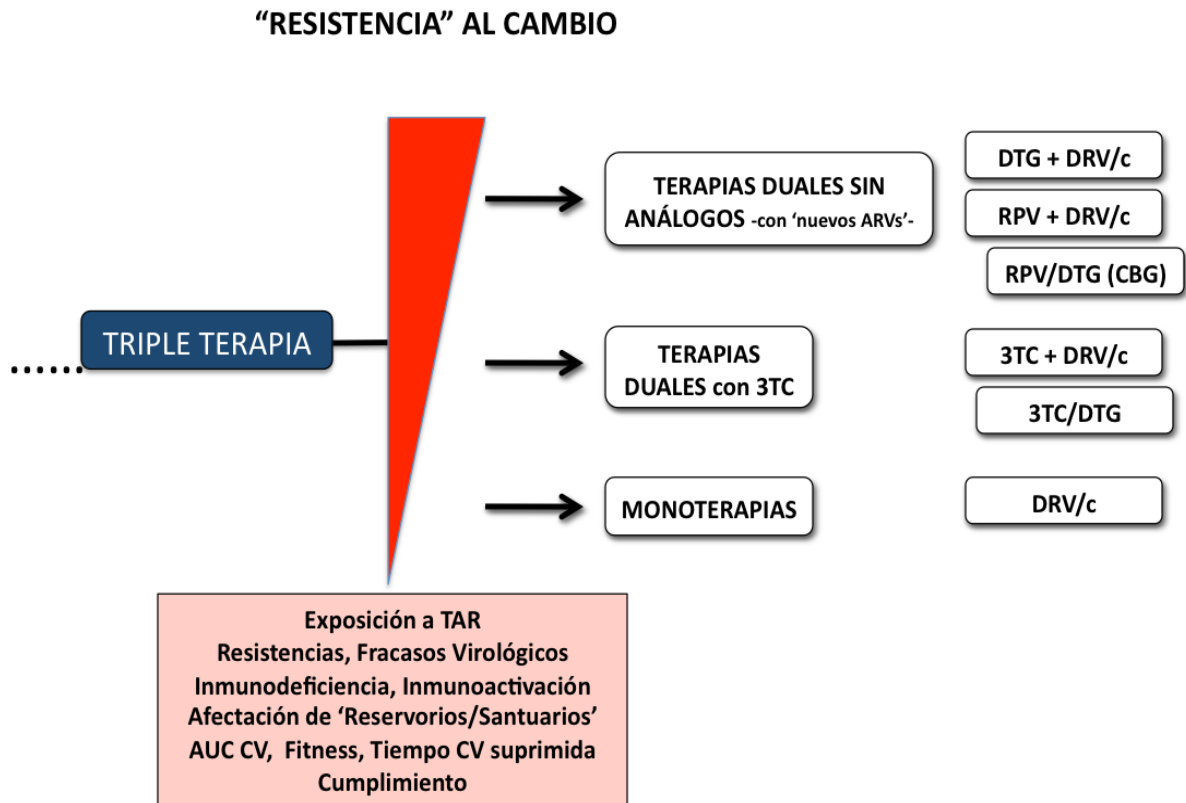
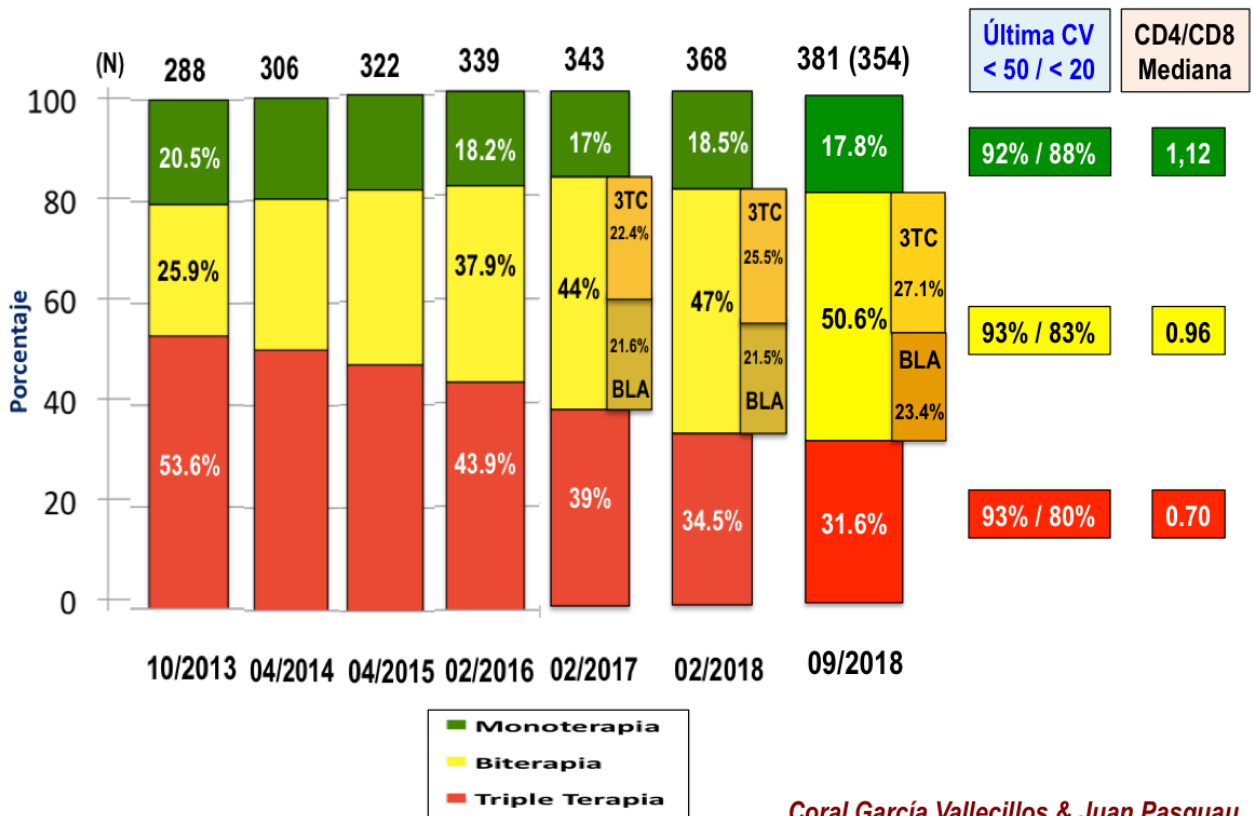


FIGURA 2

EVOLUCIÓN 'ESTRATÉGICA' del TAR (...en mi consulta)

Pacientes en TAR. Consulta de Juan Pasquau. Hospital Virgen de las Nieves. Granada



Coral García Vallecillos & Juan Pasquau

FIGURA 3

Pacientes en TAR. Consulta de Juan Pasquau. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

	Triple T	Doble T	Mono T
Lineas de Tratamiento (n)	1.560	399	116
Fracasos o cambios por motivos virológicos	96 (6,15%)	8 (2%)	7 (6,03%)
Fracasos con emergencia de mutaciones de resistencia	69/96 (72%)	2/8 (25%)	1/7 (14,3%)

Coral García Vallecillos & Juan Pasquau