

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



**RUTA EFICIENCIA
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL
Actualización 2014**

RUTA EFICIENCIA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Actualización 2014

Actualización del Informe Técnico Tratamiento Antirretroviral 2014 basado en el nuevo documento Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2014) y la Guía Europea de Tratamiento Antirretroviral (EACS Guidelines Noviembre 2013).

Índice

- 1.- Glosario de términos
- 2.- Inicio del tratamiento antirretroviral
- 3.- Análisis de la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral según las recomendaciones y documentos de consenso:
 - 3.1.- GESIDA enero 2014
 - 3.2.- EACS noviembre 2013
- 4.- Análisis de costes de los fármacos antirretrovirales
- 5.- Estrategias de optimización del tratamiento antirretroviral e impacto económico de las mismas:
 - 5.1.- Estrategias de optimización en pautas de inicio de tratamiento antirretroviral
 - 5.2.- Estrategias de optimización en pautas de rescate (2ª o sucesivas líneas)
- 6.- Conclusiones
- 7.- Anexos
- 8.- Bibliografía
- 9.- Autores

1.- GLOSARIO DE TÉRMINOS:

- **3TC:** Lamivudina
- **ABC:** Abacavir
- **ATV:** Atazanavir
- **BID:** Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
- **COBI:** Cobicistat
- **CVP:** Carga viral plasmática
- **d4T:** Estavudina
- **ddI:** Didanosina
- **CVP:** Carga viral plasmática
- **DRV:** Darunavir
- **EFV:** Efavirenz
- **ENF:** Enfurvitida
- **ETR:** Etravirina
- **EVG:** Elvitegravir
- **FAR:** Fármacos antirretrovirales
- **FPV:** Fosamprenavir
- **FTC:** Emtricitabina
- **InInt:** Inhibidores de la integrasa
- **IP:** Inhibidores de la proteasa
- **IP/r:** Inhibidor de la proteasa potenciados con ritonavir
- **ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos
- **ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos
- **LPV/r:** Lopinavir/ritonavir
- **MT:** Monoterapia
- **MVC:** Maraviroc
- **NVP:** Nevirapina
- **QD:** Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día

- **RAL:** Raltegravir
- **RPV:** Rilpivirina
- **RTV:** Ritonavir
- **SQV:** Saquinavir
- **TAR:** Tratamiento antirretroviral
- **TDF:** Tenofovir
- **ZDV, AZT:** Zidovudina

2.- INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

Las actuales guías de tratamiento antirretroviral (TAR) de GESIDA¹ recogen los siguientes aspectos relacionados con el inicio de TAR:

Figura 1. Indicaciones de TAR en pacientes con infección crónica por el VIH

RECOMENDACIÓN GENERAL	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH [±] . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
CONDICIÓN / CIRCUNSTANCIA	FUERZA Y GRADACIÓN
Enfermedades B o C del CDC	A-I
Cifra de linfocitos T CD4+	
<350/ μ L	A-I
350 a 500/ μ L	A-II
>500/ μ L	B-III
Comorbilidades	
Nefropatía por VIH Hepatitis crónica por VHC Hepatitis crónica por VHB Edad \geq 55 años Riesgo cardiovascular elevado Trastornos neurocognitivos Neoplasias	A-II
Riesgo de transmisión	
Mujeres gestantes	A-I
Transmisión heterosexual	A-I
Transmisión sexual entre varones	A-III

Es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la

decisión de cuándo empezarlo.

Con respecto a los **pacientes asintomáticos** hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- . Si CD4 <500 células/mL: tratar siempre.
- . Si CD4 >500 células/mL: recomendable. No existen de momento datos concluyentes, aunque la simplicidad y tolerabilidad de los regímenes actuales, así como la disminución de las tasas de transmisión y disminución de nuevas infecciones^{2,3} justifican la importancia de no demorar el TAR.

Debería recomendarse en pacientes con CVP superior a 10^5 copias/mL y edad ≥ 55 años y en aquellos con las siguientes comorbilidades: cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, existencia de riesgo cardiovascular elevado, tumores no relacionados con el sida y/o trastornos neurocognitivos.

En los **controladores de élite** (pacientes que mantienen CVP indetectables de forma mantenida sin TAR): no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del tratamiento por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto.

3.- ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN LAS RECOMENDACIONES Y DOCUMENTOS DE CONSENSO:

En la actualización de este informe técnico de tratamiento antirretroviral en el paciente HIV se han revisado y resumido las recomendaciones establecidas por las diferentes sociedades científicas tanto en el paciente naïve (sin tratamiento previo) como en el paciente pretratado (con tratamientos previos).

Las guías clínicas basan sus recomendaciones en ensayos clínicos aleatorizados y en la opinión de expertos reunidos para la elaboración de dichos documentos de consenso. A continuación se resumen las pautas recomendadas por las últimas guías: GESIDA enero 2014 y EACS Noviembre 2013.

3.1.- GESIDA 2014¹:

3.1.1.- Resumen de recomendaciones en el paciente naïve

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINN, un IP/r o un InInt.

El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. El esquema terapéutico debe adaptarse al estilo de vida, comorbilidades y posibles interacciones con otra medicación y deberá valorarse el riesgo de mala adherencia (**A-III**).

A) Recomendaciones con respecto a los ITIAN:

- Las combinaciones de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC (**A-I**). Se recomienda su uso en coformulaciones (**A-II**).

- La combinación TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (**A-II**).

- La combinación ABC/3TC debe emplearse con precaución en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL cuando se combina con un ITINN o un IP/r distinto de LPV/r (**A-II**).

Todas estas recomendaciones se basan en resultados de eficacia y seguridad obtenidos en distintos ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes naïve. Las conclusiones de los ensayos clínicos más significativos se exponen a continuación.

El **ensayo clínico HEAT²** demuestra la no inferioridad de TDF+FTC frente a abacavir+lamivudina (ABC+3TC), a las 48 y 96 semanas, en regímenes que incluyen lopinavir/ritonavir (LPV/r), independientemente de la carga viral basal y la situación inmunológica. En combinación con LPV/r la utilización de TDF+FTC ó ABC+3TC es igual de eficaz. En pacientes con CVP basal > 100.000 copias/ml o con cifra de CD4 <50 células/ μ L la eficacia de ambas combinaciones es similar.

Los **ensayos clínicos ACTG5202³ y ASSERT⁴** demuestran una mayor eficacia de TDF+FTC en comparación con ABC+3TC en pacientes naïve con regímenes en los que el tercer fármaco es efavirenz (EFV) ó atazanavir potenciado (ATV/r).

El **estudio ACTG 5202³** demuestra que en los pacientes con CVP basal >100.000 copias/mL tanto el tiempo hasta el fracaso virológico como el tiempo hasta el primer efecto adverso grado 3-4 son más cortos en los pacientes que reciben ABC/3TC que en los que reciben TDF/FTC. En los pacientes con CVP basal <100.000 copias/mL no hay diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y TDF/FTC independientemente de que se administren con ATV/r o EFV. En cuanto a la seguridad se observa que la excreción de β 2-microglobulina y de la proteína unida a retinol es significativamente mayor en la rama de pacientes que reciben TDF+FTC. De ahí que TDF+FTC tenga que utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si utilizamos regímenes que incluyan ABC+3TC es más seguro asociarlo a ATV/r. Sin embargo si usamos regímenes que incluyan TDF+FTC el perfil de seguridad es similar si se combinan los 2 ITIAN con ATV/r ó EFV.

En el **estudio ASSERT⁴** se comparan los perfiles de seguridad de TDF/FTC y ABC/3TC (ambos administrados con EFV) en pacientes HLA-B*5701 negativos. A las 48 semanas de TAR logran CVP <50 copias/mL más pacientes aleatorizados a TDF/FTC (71%) que los aleatorizados a ABC/3TC (59%).

B) Recomendaciones con respecto a los ITINN:

- La combinación EFV/TDF/FTC se considera una opción preferente (**A-I**).
- Nevirapina (NVP) no ha logrado demostrar la no inferioridad con respecto a efavirenz⁵.
- La combinación EFV + ABC/3TC debe evitarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL (**B-I**).
- EFV está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación. Se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Debe evitarse en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración (**A-III**).
- NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre y síntomas pseudogripales. Se han descrito eventos hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía

crónica y transaminasas elevadas. NVP está contraindicada si las transaminasas están por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad y en mujeres con CD4+ > 250 células/iL y varones con CD4+ > 400 células/iL (**A-II**).

- NVP induce el metabolismo de metadona y puede producir síndrome de abstinencia.
- Rilpivirina (RPV) no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL (**A-II**).
- En pacientes con CVP <100.000 la combinación RPV/TDF/FTC se considera una opción preferente de tratamiento (**A-I**).

Según el **estudio ACTG5202**³ la actividad antiviral de efavirenz y atazanavir potenciado, asociados a análogos preferentes, es similar, siendo más segura la utilización TDF+FTC como análogo preferente asociado a EFV ó ATV/r.

El **estudio ACTG 5142**⁶ valora la eficacia y tolerancia de tres regímenes de tratamiento: lopinavir/ritonavir + 2 análogos nucleosídicos (LPV/r+ 2ITIAN), efavirenz + 2 análogos nucleosídicos (EFV+2 ITIAN) y LPV/r+EFV. Se demuestra que tanto la eficacia virológica como el tiempo hasta el fracaso virológico son mejores con la pauta de EFV + 2 ITIAN y el incremento de los linfocitos CD4 es mayor en los brazos con LPV/r.

Los **estudios ECHO**⁷ y **THRIVE**⁸ han demostrado la no inferioridad de rilpivirina versus efavirenz en pacientes con CVP <100.000. En pacientes con CVP >100.000 copias/mL el riesgo de fracaso virológico es mayor en los pacientes tratados con rilpivirina vs efavirenz. La discontinuación de tratamiento debida a reacciones adversas es superior en el grupo de EFV, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. El desarrollo de rash y efectos neurológicos sí han demostrado diferencia estadísticamente significativa a favor de RPV.

C) Recomendaciones con respecto a los IP/r:

- Los IP de elección son ATV/r y DRV/r QD combinados con TDF/FTC (**A-I**).
- La combinación de ATV/r+ ABC/3TC también se considera preferente, aunque debe usarse con precaución en pacientes con CVP superior a 100.000 copias/mL (**A-I**).
- LPV/r BID o QD junto con TDF/FTC o ABC/3TC se consideran alternativas terapéuticas (**B-I**).
- Las combinaciones LPV/r+3TC y LPV/r+RAL han demostrado no inferioridad frente a LPV/r +2 ITIAN y podrían ser una alternativa a la triple terapia cuando no se pueda utilizar TDF ó ABC (**B-I**). Hay que tener en cuenta que la opción LPV/r+RAL sólo es válida en pacientes con CVP muy bajas^{9,10}.
- Es posible utilizar DRV/r+ABC/3TC, aunque no ha sido formalmente investigada en ningún ensayo clínico (**B-III**).
- Se debe evitar el uso de LPV/r en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular

elevado y ATV en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), siendo recomendable cambiar el IBP por antagonistas H2.

El **estudio ARTEMIS**¹¹ demuestra la no inferioridad de darunavir potenciado (DRV/r) frente a lopinavir potenciado (LPV/r) a las 48 semanas de tratamiento, en pacientes que reciben TDF+FTC como pareja de análogos. Sin embargo, a las 96 semanas se evidencia la superioridad de DRV/r frente a LPV/r.

El **estudio CASTLE**¹² demuestra la no inferioridad de ATV/r frente a LPV/r en regímenes que incluyen TDF+FTC como pareja de análogos. En materia de seguridad ATV/r presenta un mejor perfil lipídico pero al mismo tiempo se asocia a un desarrollo importante de hiperbilirrubinemia.

D) Recomendaciones con respecto a los IInt:

- Raltegravir (RAL) puede utilizarse en el paciente naïve combinado con ABC/3TC ó FTC/TDF (**A-I**).

RAL en pauta BID ha demostrado ser no inferior a EFV en los 3 primeros años de tratamiento en pacientes naïve y superior a EFV a partir del cuarto año¹³. RAL permite obtener una mayor rapidez en la supresión virológica aunque esto no parece tener ninguna relevancia en la evolución clínica.

- La combinación elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (EVG/COBI/FTC/TDF) ha demostrado no inferioridad con respecto a EFVFTC/TDF¹⁴ en pacientes con un filtrado glomerular estimado >70 mL/min y LTCD4+ >200 células/ μ L. Así mismo ha demostrado ser no inferior a ATV/r+FTC/TDF¹⁵.

Las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales de inicio quedan resumidos en la figura 2.

Figura 2: Esquemas de tratamiento antirretroviral de inicio recomendados¹

3 ^{er} Fármaco	Pauta ‡	Ensayos clínicos aleatorizados
Preferentes		
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ECHO, THRIVE, STAR
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,4,5}	ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ^{3,4}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103,
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,6,7}	ACTG 5202
	TDF/FTC+DRV/r ³	ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	ABC/3TC+DTG ^{6*}	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG ^{3*}	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI ⁸	GS-US-236-0102, GS-US-236-0103
	TDF/FTC+RAL ³	STARMRK, QDMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL ⁶	SPRING-2
Alternativas[#]		
ITINN	ABC/3TC+EFV ^{1,2,6,7}	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC+NVP ^{2,3,9}	ARTEN, VERXVE
IP/r	ABC/3TC+DRV/r ⁶	FLAMINGO
	TDF/FTC+LPV/r ^{3,10}	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC+LPV/r ^{6,10}	KLEAN, HEAT

3.1.2,- Resumen de recomendaciones en el paciente pretratado:

Según las guías GESIDA¹ la modificación del TAR en pacientes pretratados con supresión viral confirmada (CV < 50 copias/mL) sólo está indicada en los siguientes casos:

- Cuando existen firmes evidencias que avalan que el paciente tiene mayor riesgo de presentar un efecto adverso grave o irrecuperable si se mantiene el TAR actual que si se cambia (ejemplo lipodistrofia por zidovudina o estavudina).

- Desarrollo de efectos secundarios graves (toxicidad renal, osteomalacia u osteoporosis por tenofovir) o que dificultan la toma correcta de la medicación o interfieren en la calidad de vida del paciente (por ejemplo efectos adversos del SNC por efavirenz o diarrea por IP/r).
- Manejo de posibles interacciones farmacológicas.
- Deseo gestacional.
- Para mejorar en la adherencia.

Las diferentes estrategias quedan establecidas en el apartado de costes.

3.2,- GUIDELINES EACS Noviembre 2013¹⁶

3.2.1.-Resumen de recomendaciones en el paciente naïve

Las guías clínicas elaboradas por la "European AIDS Clinical Society" (EACS) han sido actualizadas en un documento de consenso en noviembre de 2013.

Estas guías recomiendan iniciar TAR en las personas infectadas por el VIH con valores de CD4 actuales por debajo de 350 células/ μ l. Para personas con valores de CD4 por encima de este nivel, la decisión debe depender de cada persona y valorarla, especialmente si una persona pide un TAR, está preparada para empezar y reúne alguna de las condiciones siguientes: sintomatología VIH o enfermedades asociadas al mismo, embarazo y hepatitis virales crónicas. Se debe dar prioridad a tratar a las personas con valores de CD4 por debajo de 350 células/ μ l y a las personas con mayor número de CD4 si reúnen alguna las condiciones enunciadas antes de poner recursos en el tratamiento como prevención.

En estas guías, se recomienda utilizar pautas preferentes cuya eficacia y seguridad han sido suficientemente demostradas en diferentes ensayos clínicos. En la tabla 1 se resumen las pautas de inicio preferentes recomendadas por EACS en el tratamiento de pacientes naïve.

Tabla 1: Pautas iniciales recomendadas en adultos sin tratamiento antirretroviral previo: ASOCIAR UN FÁRMACO DE LA COLUMNA A CON LOS FÁRMACOS DE LA COLUMNA B

A	B	Comentarios
ITIAN	ITINN	
<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz⁽ⁱ⁾ • Rilpivirina⁽ⁱⁱ⁾ 	Abacavir+Lamivudina ^(vii) o Tenofovir+Emtricitabina	<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/Emtricitabina coformulado • Abacavir/Lamivudina coformulado • Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina coformulado • Rilpivirina/Tenofovir/Emtricitabina coformulado
IP potenciado con ritonavir		
<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir potenciado^(iv) • Darunavir potenciado^(iv) 	Abacavir/lamivudina ^(vii) o Tenofovir/emtricitabina	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/ritonavir: 300/100 mg c/24 h • Darunavir/ritonavir: 800/100 mg c/24 h
ITI		
<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir 	<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/Emtricitabina • Abacavir/Lamivudina 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg c/12 h

i EFV: no recomendado en mujeres embarazadas o en mujeres con anticoncepción no segura o fiable; no activo frente a VIH-2 y VIH-1 grupo O.

ii RPV: solo si CVP < 100.000 copias/ml; IBP contraindicados, los antagonistas H2 deben tomarse 12 h antes o 4 h después de la RPV.

iv El estudio CASTLE (LPV/r vs. ATV/r) ha demostrado que ATV/r se tolera mejor. La coadministración con IBP está contraindicada en personas tratadas con anterioridad. Si se estima que la coadministración es inevitable, se recomienda una estrecha vigilancia clínica, no superar dosis de IBP comparables con 20 mg de omeprazol y administrarlos unas 12 horas antes que el ATV/r. El estudio ARTEMIS (LPV/r vs. DRV/r) ha demostrado que DRV/r es más eficaz y se tolera mejor.

vii ABC contraindicado si HLA B*5701 es positivo. Incluso si HLA B*5701 es negativo, debe informarse del riesgo de reacción de hipersensibilidad. ABC debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo CV elevado o en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml.

Estas guías recogen que debido a que la disponibilidad de los medicamentos genéricos para el VIH es cada vez mayor, éstos pueden utilizarse siempre que sustituyan al mismo fármaco y sin romper las asociaciones en dosis fijas recomendadas.

3.2.2.- Resumen de recomendaciones en el paciente pretratado

Según las guías EACS la modificación del TAR en pacientes pretratados está recomendada sólo en pacientes con supresión viral confirmada (CVP < 50 copias). Este cambio de TAR sólo estaría indicado en los siguientes casos:

1.- Cambio por toxicidad

- Toxicidad documentada
- Manejo de posibles interacciones farmacológicas
- Efectos secundarios
- Deseo gestacional

2.- Cambio como prevención de la toxicidad a largo plazo

- Prevención de toxicidad a largo plazo (cambio preventivo).
- Envejecimiento y/o comorbilidades con un posible impacto negativo de los fármacos utilizados en la pauta actual.

3.- Cambio por simplificación

- Deseo de simplificación
- Pauta actual no recomendada

En las guías EACS, se recogen numerosas estrategias de simplificación que se resumen a continuación

• ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN RECOMENDADAS:

1. Se debería cambiar de IP potenciado, para simplificar, prevenir o mejorar las anomalías metabólicas o para facilitar la adherencia, a ATV sin potenciar, un ITIAN o RAL sólo si se puede garantizar la actividad completa de los 2 ITIAN restantes de la pauta de tratamiento.

2. Simplificación de una pauta compleja en pacientes con experiencia a múltiples fármacos antirretrovirales con 1) sustitución de fármacos de difícil administración (ENF), escasa actividad (ITIAN en casos de multirresistencia a ITIAN) o mala tolerancia y 2) adición de fármaco(s) más activo(s), simple(s) y mejor tolerado(s).

3. Cambiar ITIAN de dos a una vez al día para simplificar y prevenir la toxicidad a largo plazo.

4. Cambio de fármaco de la misma familia en caso de reacción adversa relacionada con un fármaco específico.

5. Cambio de IP/r a ITINAN para simplificar, prevenir o mejorar las alteraciones metabólicas y facilitar la adherencia. NVP y RPV tienen la ventaja de su perfil metabólico. EFV y RPV tienen la ventaja de la combinación a dosis fija de tres fármacos (Atripla® y Eviplera®).

6. Revisar los antecedentes de TAR y los resultados de test de resistencia existentes.

7. Evitar cambiar a un fármaco con una barrera genética baja si la pareja de nucleósidos está comprometida por la posibilidad de una resistencia de clase archivada.

8. La monoterapia de IP/r con DRV/r c/24 h o LPV/r c/12 h puede ser una opción en personas con intolerancia a los ITIAN, para simplificar el tratamiento o para consumidores de drogas con frecuentes interrupciones de TAR. Esta estrategia sólo es aplicable a personas sin antecedentes de fracaso o con tratamiento previo basado en IP y que mantengan una CVP-VIH < 50 copias/ ml en los últimos 6 meses y que no padezcan hepatitis B crónica.

- **ESTRATEGIAS DE SIMPLIFICACIÓN NO RECOMENDADAS:**

1.- Tratamiento intermitente, interrupciones de tratamiento, secuenciales o prolongadas.

2.- Simplificación con terapia doble (1 ITIAN + 1 ITINN; 1 ITIAN +1 IP sin ritonavir; 1 ITIAN + RAL o 2 ITINN).

3.- Simplificación con triple terapia con análogos nucleosídicos.

4.- ANÁLISIS DE COSTES DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES:

A continuación se presentan los costes de los fármacos antirretrovirales actualmente comercializados en España, teniendo en cuenta los costes de adquisición (PVL Facturación), IVA (4%) y descuentos.

TABLA 2- Coste anual por paciente de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos

ANTIRRETROVIRAL	POSOLOGÍA	PVL (€)	IVA	Dtos	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	600/300 mg/24 h	293,53	4%	7,5%	282,38	3.388,56
Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	200/245 mg/24 h	419,75	4%	7,5% y 10,5%	372,58	4.470,96
Ziagen® (Abacavir)	300 mg/12 h	225,69	4%	7,5%	217,11	2.605,32
Lamivudina EFG	300 mg/24 h	62,76	4%	30,15%	45,59	547,08
Viread® (Tenofovir)	245 mg/24 h	288,70	4%	7,5%	277,73	3.332,76
Videx® (Didanosina)	250 mg/24 h	96,48	4%	7,5%	92,81	1.113,72
Zidovudina EFG	250 mg/12 h	345,04 ^a	4%	70,74%	21	252
	300 mg/12 h	414,06 ^a	4%	2% y 58,77%	34,80	417,58
Zerit® (Estavudina)	30 mg/12 h	1129,47 ^b	4%	15% y 6,87%	124,53	1.494,42

(a) Envase clínico de 300 cápsulas. (b) Envase clínico de 448 cápsulas.

TABLA 3 - Coste anual por paciente de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos

ANTIRRETROVIRAL	POSOLOGÍA	PVL (€)	IVA	Dtos	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
Sustiva® (Efavirenz)	600 mg/24 h	265,03	4%	7,5%	165,39	1.984,68
Efavirenz EFG 600 mg	600 mg/24 h	159,02	4%	50%	82,69	992,28
Nevirapina EFG 200 mg	200 mg/12 h	101,45	4%	85,78%	15	180
Viramune 400 mg (Nevirapina)	400 mg/24 h	109,06	4%	7,5%	104,91	1.258,96
Intence® (Etravirina)	200 mg/12 h	355,82	4%	7,5%	342,30	4.107,6
Edurant® (Rilpivirina)	25 mg/24 h	238,53	4%	7,5%	229,47	2.753,64

TABLA 4 : Coste anual por paciente de los combos Atripla®, Eviplera® y Stribild®

ANTIRRETROVIRAL	POSOLOGÍA	PVL (€)	IVA	Dtos	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
Atripla® (Efavirenz/Tenofovir/ Emtricitabina)	1 comp/24 h	604,68	4%	7,5%+ 7,83%	536,18	6.434,16
Eviplera® (Rilpivirina/Tenofovir/ Emtricitabina)	1 comp/24 h	627,87	4%	7,5%+ 0,33	602,02	7.224,24
Stribild® (Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir)	1 comp/24 h	842	4%	7,5%	810	9.720

TABLA 5 - Coste anual por paciente de los inhibidores de la proteasa potenciados

ANTIRRETROVIRAL	POSOLOGÍA	PVL (€)	IVA	Dtos	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir)	300 mg + 100 mg /24 h	381,18+ 22,46	4%	7,5%	388,3	4.659,6
Reyataz® (Atazanavir)	400 mg/24 h	381,18	4%	7,5%	366,69	4.400,28
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)	800 mg + 100 mg /24 h	380,22+ 22,46	4%	7,5%	387,37	4.648,44
	600 mg+ 100 mg /12 h	570,32+ 44,92	4%	7,5%	591,85	7.102,2
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	400/100 mg/12 h	360,02	4%	7,5%	346,34	4.157,28
Telzir® (Fosamprenavir) + Norvir® (Ritonavir)	1400 mg + 100 mg /24 h	293.01+ 22,46	4%	7,5%	303,49	3.641,88
Invirase® (Saquinavir) + Norvir® (Ritonavir)	1000 mg + 100 mg /12 h	303,96+ 44,92	4%	7,5%	335,63	4.027,56

TABLA 6- Coste anual por paciente de otros antirretrovirales

ANTIRRETROVIRAL	POSOLOGÍA	PVL (€)	IVA	Dtos	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
Isentress® (Raltegravir)	400 mg/12 h	690	4%	7,5% y 33,5%	441,41	5.296,92
Celsentri® (Maraviroc)	150 mg/12 h	706,8	4%	7,5%	679,94	8.159,28
	300 mg/12 h	706,8	4%	7,5%	679,94	8.159,28

5.- ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL E IMPACTO ECONÓMICO DE LAS MISMAS:

El progresivo incremento en el número de pacientes tratados, y por tanto en el coste de la infección por VIH, junto con la gran variabilidad de fármacos, el aumento constante de la utilización de recursos sanitarios y la mayor esperanza de vida de la población, refuerzan la importancia de la redistribución del gasto sanitario y la optimización del uso del tratamiento antirretroviral.

5.1- Estrategias de optimización en pautas de inicio de tratamiento antirretroviral:

- Siempre que existan pautas con similar eficacia y seguridad se deberá tener en cuenta la pauta de menor coste.

- **Se recomienda utilizar un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo nucleosídico (ITINN) antes que un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o antes que raltegravir**, por el menor número de comprimidos diarios, menor coste, como podemos observar en las tablas 7 y 8 y por la favorable relación coste/eficacia y coste/efectividad. Además, el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial, ya que en pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR.

- **En pacientes con CVP > 100.000 copias/mL el ITINN recomendado es efavirenz (EFV)** ya que:

- a) EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP > 100.000 copias/mL o muy inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4/ μ L)^{17,18}.
- b) EFV está disponible para su uso en coformulación junto a tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) en un único comprimido de administración una vez al día (Atripla®).

No se utilizará EFV durante el primer trimestre de la gestación (riesgo de teratogenicidad), ni en aquellos pacientes que realicen tareas peligrosas (conducir o usar máquinas pesadas), presenten trastornos psiquiátricos graves o en aquellos en los que deba iniciarse tratamiento sin esperar a los resultados del test de resistencias.

TABLA 7: Coste incremental anual por paciente de Efavirenz vs Inhibidores de la proteasa potenciados vs Inhibidores de la integrasa asociados con Tenofovir/Emtricitabina

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Efavirenz® (Efavirenz) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	455,27	5.463,24	-
Atripla® (Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabina)	536,18	6.434,16	+970,92
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	760,88	9.130,56	+3.667,32
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	718,92	8.627,04	+3.163,80
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)* + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	759,95	9.119,4	+3.656,16
Isentress® (Raltegravir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	813,99	9.767,88	+4.304,64
Stribild® (Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir)	810	9.720	+ 4.256,76

* Considerando dosis de DRV/r 800/100 mg cada 24 h

TABLA 8: Coste incremental anual por paciente de Efavirenz vs Inhibidores de la proteasa potenciados vs Raltegravir asociados con Abacavir/Lamivudina

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Efavirenz®+ Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	365,07	4.380,84	-
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	628,72	7.544,64	+ 3.163,80
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	670,68	8.048,16	+ 3.667,32
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	669,75	8.037	+ 3.656,16
Isentress® (Raltegravir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	723,79	8.685,48	+ 4.304,64

• **En pacientes con CVP<100.000 copias/mL la pareja de análogos nucleosídicos a tener en cuenta será abacavir/lamivudina (ABC/3TC), siempre y cuando la determinación HLA B5701 sea negativa y vaya asociado a RAL ó ATV/r.**

- ABC/3TC ha demostrado no inferioridad a TDF/FTC combinado con LPV/r en el estudio HEAT². Presenta similar eficacia y seguridad a las 48 y 96 semanas, incluso en pacientes con alta CVP basal (>100.000 copias/mL) y CD4+<50 células/μL.

- El estudio ACTG 5202 ha demostrado que en los pacientes con CVP basal <100.000 copias/mL no hay diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y TDF/FTC independientemente

de que se administraran con ATV/r o EFV^{3,4}.

- Su coste es inferior a TDF/FTC.

Tabla 9: Coste incremental anual por paciente Kivexa® vs Truvada®

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Kivexa®	282,38	3.388,56	-
Truvada®	372,58	4.470,96	+ 1.082,40

• **Los IP/r de elección son darunavir/ritonavir (DRV/r) QD y atazanavir/ritonavir (ATV/r)** por buena eficacia virológica, inmunológica y perfil de seguridad favorable. Se priorizará el de menor coste.

Tabla 10: Coste incremental anual de darunavir/ritonavir vs atazanavir/ritonavir

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+11.16
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	-

• **Lopinavir/ritonavir (LPV/r) QD debe constituir una opción alternativa en pacientes que no tengan mutaciones de resistencia a IP y en pacientes que no presenten hiperlipidemia o riesgo cardiovascular.**

Tabla 11: Coste incremental LPV/r vs DRV/r y ATV/r

ANTIRRETROVIRAL	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+502,32
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	+491,16
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	-

El coste de las pautas de tratamiento recomendadas por la guía GESIDA¹ como preferentes o alternativas quedan reflejadas en la tabla 12.

Tabla 12 : Coste de las combinaciones de TAR recomendadas por GESIDA

PAUTAS DE TRATAMIENTO		Coste mensual	Coste anual
Preferentes			
ITINN			
	TDF/FTC/EFV	536,18	6.434,16
	TDF/FTC/RPV	602,02	7.224,24
IP/r			
	TDF/FTC+ ATV/r	760,88	9.130,56
	ABC/3TC + ATV/r	670,68	8.048,16
	TDF/FTC + DRV/r	759,95	9.119,40
IInt			
	TDF/FTC/EVG/COBI	810	9.720
	TDF/FTC + RAL	813,99	9.767,88
	ABC/3TC + RAL	723,79	8.685,48
Alternativas			
ITINN			
	ABC/3TC + EFV	365,07	4.380,84
	TDF/FTC + NVP	387,58	4.650,96
IP/r			
	ABC/3TC + DRV/r	669,75	8.037
	TDF+FTC + LPV/r	718,92	8.627,04
	ABC/3TC + LPV/r	628,72	7.544,64

5.2-Estrategias de optimización en pautas de rescate (2ª o sucesivas líneas):

5.2.1.- Cambios de TAR tras toxicidad secundaria a FAR de la primera línea de tratamiento:

- Si el paciente desarrolla toxicidad central (somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración) moderada-severa o hiperlipidemia secundaria a efavirenz se recomienda

valorar el cambio de este fármaco por nevirapina^{19,20}, excepto si el paciente presenta hepatopatía crónica e hipertransaminemia, en cuyo caso el paciente podrá recibir rilpivirina^{21,22} (si CVP<100.000 copias/mL), etravirina^{23,24} o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (**A-II**).

Tabla 13: Coste incremental anual Nevirapina vs Atazanavir o Darunavir potenciados

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Nevirapina EFG® 200 mg	15	180	-
Edurant® (Rilpivirina)	229,47	2.753,64	+ 2.573,64
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+ 4.479,6
Intelence® (Etravirina)	342,30	4.107,60	+ 3.927,60
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)*	387,37	4.648,44	+ 4.468,44

- Si el paciente está recibiendo efavirenz o nevirapina y está en programa de deshabituación con metadona y desarrolla síndrome de abstinencia a la metadona, o bien va a iniciar tratamiento para la HPC con inhibidores de la proteasa (boceprevir o telaprevir), se recomienda sustituir estos antirretrovirales por rilpivirina (si CVP<100.000 copias/mL) o etravirina por escasa probabilidad de interacciones farmacológicas y por menor coste asociado.

Tabla 14: Coste incremental anual Rilpivirina vs Inhibidores de la proteasa potenciados

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Edurant® (Rilpivirina)	229,47	2.753,64	-
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+ 1.905,96
Intelence® (Etravirina)	342,30	4.107,60	+ 1.353,96
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)*	387,37	4.648,44	+1.894,80
Isentress® (Raltegravir)	441,41	5.296,92	+ 2.543,28

*: 800 mg Darunavir + 100 mg Ritonavir

5.2.2.- Simplificaciones de tratamiento:

El concepto de la triple terapia hubiera permanecido sin cuestionar durante más tiempo si no hubiera sido porque las combinaciones de fármacos, aunque son muy eficaces desde el punto de vista antiviral, se han visto penalizadas por la aparición de toxicidades importantes a medio y largo plazo y por el alto coste económico que suponen.

Por estos motivos, en los últimos años, la investigación clínica ha abordado de nuevo la posibilidad de tratamientos más sencillos, menos tóxicos y menos costosos, e incluso se ha planteado poner en cuestión la utilidad de la triple terapia. En este sentido, la simplificación del TAR en pacientes pretratados, supone un paso más a la hora de optimizar el TAR.

La concepción del VIH como una enfermedad crónica cuando la adherencia es máxima, dada la reducción en la morbimortalidad conseguida con el TAR, hacen que la simplificación del TAR en pacientes controlados pueda prevenir resistencias a otros fármacos en un futuro, evitar también efectos secundarios asociados al tratamiento, e incluso una disminución del coste de la farmacoterapia.

Se entiende por simplificación del TAR el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo la supresión. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida, facilitar la adherencia y prevenir o revertir algunos efectos adversos.

Se puede simplificar el TAR reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas.

Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se debe simplificar y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico. Los pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia ($>90\%$) son los mejores candidatos a simplificación.

- **Monoterapia con IP/r:**

La monoterapia con DRV/r una vez al día²⁵ o LPV/r dos veces al día²⁶ no han demostrado a largo plazo la no-inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por intención de tratar, si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso. La no inferioridad sí que se ha demostrado en los análisis por intención de tratar pura (ignorando los cambios de tratamiento, fundamentalmente las reinducciones con los ITIAN retirados previamente). No existe acuerdo sobre cuál de estos análisis es más relevante clínicamente.

En los ensayos clínicos de monoterapia con DRV/r o LPV/r con seguimiento virológico adecuado no se ha demostrado un incremento en el riesgo de selección de resistencia a inhibidores de la proteasa²⁷. Tampoco se ha demostrado un aumento en el riesgo de deterioro neurocognitivo asociado al VIH²⁸, replicación viral discordante en el líquido cefalorraquídeo, aumento de los biomarcadores de inflamación²⁹ o incremento del ADN celular del VIH integrado³⁰.

La monoterapia con ATV/r no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos^{31,32}.

GESIDA considera que no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en aquellos pacientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia. Sin embargo considera que tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia con DRV/r o LPV/r para evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN

si el paciente cumple los siguientes criterios: **1º) ausencia de hepatitis crónica B; 2º) CVP menor de 50 copias/mL durante al menos seis meses; 3º) ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP; y 4º) buena adherencia al TAR (B-I).**

Los factores a tener en cuenta cuando se utilice monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos CD4+ mayor de 100 células/ μ L.

Tabla 15: Coste incremental anual de la monoterapia con Lopinavir/ritonavir y Darunavir/ritonavir

	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	-
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	718,92	8.627,04	+ 4.469,76
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)* + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	759,95	9.119,40	+ 4.962,12
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	760,88	9.130,56	+ 4.973,28
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	628,72	7.544,64	+ 3.387,36
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	670,68	8.048,16	+ 3.890,88

Tabla 16: Coste incremental anual de la monoterapia con Darunavir/ritonavir:

	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	-
Prezista® (Darunavir) + Norvir® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	759,95	9.119,40	+ 4.470,96
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	718,92	8.627,04	+ 3.978,60
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	760,88	9.130,56	+ 4.482,12
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	628,72	7.544,64	+ 2.896,20
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	670,68	8.048,16	+3.399,72

• Terapia de mantenimiento con atazanavir (ATV) potenciado con ritonavir en combinación con lamivudina:

El estudio de De Luca A³³, en el cual se incluyeron 40 pacientes tratados con ATV/r + 2 ITIAN

con CVP <50 copias/mL durante al menos tres meses. Se vió que tras 48 semanas de tratamiento la simplificación de la triple terapia a ATV/r + 3TC fue segura y eficaz. Sólo dos pacientes presentaron fracaso virológico, en ambos casos sin mutaciones de resistencia y con resupresión de la replicación viral tras la reintroducción de los ITIAN.

A las 96 semanas tras el inicio del estudio el 85% de los pacientes continuaba presentando CVP indetectable en el análisis por ITT58. Esta estrategia también ha sido evaluada en el estudio SALT³⁴.

Tabla 17: Coste incremental anual de ATV/r + 3TC vs 2 ITIAN+1 IP/r

	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir) + Lamivudina	433,89	5.206,68	-
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	759,95	9.119,40	+ 3.912,72
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	718,92	8.627,04	+ 3.420,36
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir) + Truvada® (Tenofovir/Emtricitabina)	760,88	9.130,56	+ 3.923,88
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	669,75	8.037	+ 2.830,32
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	628,72	7.544,64	+ 2.337,96
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir) + Kivexa® (Abacavir/Lamivudina)	670,68	8.048,16	+ 2.841,48

• **Terapia de mantenimiento con atazanavir (ATV) no potenciado con ritonavir:**

Se trata de una estrategia de inducción-mantenimiento que consiste en iniciar un tratamiento con ATV/r y posteriormente, tras un mínimo de 26 semanas y siempre que exista CVP <50 copias/mL y no haya existido fallo virológico previo, se suspende el ritonavir con el fin de evitar los efectos secundarios que produce este fármaco incluso a dosis bajas.

Los estudios INDUMA³⁵, ARIES^{36,37} y ASSURE³⁸ han demostrado la no inferioridad de los esquemas de tratamiento basados en 2 análogos nucleosídicos + ATV no potenciado vs ATV potenciado con dosis baja de ritonavir. Además, en cuanto al perfil de seguridad, se producen menos casos de hiperbilirrubinemia y de dislipemia en la rama de ATV no potenciado, y en el grupo de ATV + ABC/3TC se observa una mejoría significativa de los biomarcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina, PTH, telopéptido C y osteocalcina).

Las dosis necesarias de ATV son 400 mg en régimen de dosis única diaria (QD) y los análogos nucleosídicos pueden ser cualquiera excepto tenofovir.

Tabla 18: Coste incremental anual de atazanavir no potenciado vs atazanavir potenciado

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) 400 mg/24 h	366,69	4.400,28	-
Reyataz® (Atazanavir) 300 mg/24 h + Norvir ® (Ritonavir) 100 mg/24 h	388,3	4.659,6	+259,32

- **Simplificación con atazanavir tras uso previo de otro inhibidor de la proteasa:**

El ATV es un IP de dosificación QD con buen perfil metabólico, que ha permitido una nueva estrategia de simplificación en la que atazanavir sustituye a otro inhibidor de la proteasa.

Los estudios que avalan la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica son el SWAN³⁹, ATAZIP⁴⁰, SIMPATAZ⁴¹ y el estudio AI424-06750⁴². Estos estudios muestran que en los pacientes en tratamiento estable con un IP (potenciado o no) y con CVP indetectable el cambio a ATV 400 mg QD (en caso de tomar TDF se pautó ATV/r 300/100 mg), mantiene las tasas de respuesta virológica y mejora el perfil de seguridad (menos suspensiones de tratamiento y mejoría del perfil lipídico) a las 48 semanas.

Esta estrategia es especialmente recomendable cuando el paciente presenta hiperlipidemia secundaria a un inhibidor de la proteasa y no se controla con tratamiento hipolipemiante.

Tabla 19: Atazanavir vs Darunavir y Lopinavir potenciados

ANTIRRETROVIRAL	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) 400 mg/24 h	366,69	4.400,28	-
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	+ 248,16
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	-243

- **Simplificación a pautas de administración una vez al día:**

Los resultados del metaanálisis de Parienti JJ et al sugieren que con las pautas QD la adherencia es mejor que con los regímenes BID⁴³.

- **Simplificaciones con Efavirenz, Nevirapina ó Rilpivirina:**

En pacientes en tratamiento con un inhibidor de la proteasa potenciado + 2 análogos nucleosídicos que no hayan tenido fracasos previos se puede sustituir el inhibidor de la proteasa por EFV o NVP. El cambio a un tratamiento en un único comprimido añade ventajas adicionales de adherencia (**A-I**). Esta estrategia es igualmente aplicable a los pacientes en los que se ha tenido que empezar el tratamiento sin conocer los resultados del test de resistencia y tras conocerse se observa sensibilidad a análogos nucleosídicos.

Los estudios de simplificación con EFV han mostrado baja tasa de fallo virológico y una mejora

importante en la satisfacción, en la adherencia de los pacientes tratados con EFV⁴⁴ y con una mejoría de los triglicéridos y colesterol-HDL³⁸. Sin embargo, es posible que experimenten efectos adversos sobre el SNC por EFV.

Existe menor evidencia del cambio de un IP/r a NVP tras desarrollo de dislipemia (**B-III**).

La simplificación de 2 ITIAN+ 1 IP/r a RPV/TDF/FTC se ha estudiado en un ensayo clínico abierto⁴⁵. Se ha observado que es seguro virológicamente y se asocia a mejoría en los niveles de colesterol total y LDL, cociente colesterol total/HDL y de los triglicéridos, así como a una mejoría de los efectos adversos gastrointestinales causados por los IP (**A-I**).

Tabla 20 : Inhibidores de la proteasa vs Efavirenz

ANTIRRETROVIRAL	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+ 3.667,32
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	+ 3.656,16
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	+ 3.165
Efavirenz EFG®	82,69	992,28	-

Tabla 21: Inhibidores de la proteasa vs nevirapina

ANTIRRETROVIRAL	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+ 4.479,6
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	+ 4.468,44
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	+ 3.977,28
Nevirapina EFG 200 mg®	15	180	-

Tabla 22 : Inhibidores de la proteasa vs Rilpivirina

ANTIRRETROVIRAL	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)	Coste incremental anual (€)
Reyataz® (Atazanavir) + Norvir ® (Ritonavir)	388,3	4.659,6	+ 1.902,96
Prezista® (Darunavir) + Norvir ® (Ritonavir)	387,37	4.648,44	+ 1.894,80
Kaletra® (Lopinavir/ritonavir)	346,34	4.157,28	+ 1.403,64
Edurant® (Rilpivirina)	229,47	2.753,64	-

- En aquellos pacientes que reciben **darunavir/ritonavir** como pauta de rescate y no presenten mutaciones primarias en la proteasa, el estudio ODIN⁴⁶ ha demostrado que la posología QD de **800/100 mg/24 h** presenta una eficacia no inferior a la dosis de 600/100 mg/12 h, mejor perfil de seguridad (menor tasa de efectos adversos grado 3/4 y menores niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos) y es más económica que la posología BID (cada 12 horas).

Tabla 23: Darunavir QD vs Darunavir BID:

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Prezista® (Darunavir) 800 mg/24 h+ Norvir ® (Ritonavir) 100 mg/24 h	387,37	4.648,44	-
Prezista® (Darunavir) 600 mg/12 h+ Norvir ® (Ritonavir) 100 mg/12 h	591,85	7.102,20	+2.453,76

- En pacientes con infección por VIH-multiresistente, que precisen tratamiento con **maraviroc**, el uso de este fármaco en **régimen QD (150 mg/24 h)** es igual de eficaz y seguro que en régimen BID siempre que vaya potenciado con un inhibidor de la proteasa potenciado diferente a tipranavir y fosamprenavir, tal y como recoge los análisis post-hoc realizados del estudio MOTIVATE^{47,48}. Esta eficacia se mantiene incluso en pacientes con alta carga viral y bajo recuento de CD4. Aunque esta dosis no está recogida en ficha técnica, debido a los datos disponibles de eficacia, seguridad y el menor coste asociado, es una opción que debe tenerse en cuenta.

Tabla 24: Maraviroc QD vs Maraviroc BID:

	Coste mensual (€)	Coste anual (€)	Coste incremental anual (€)
Celsentri® (Maraviroc) 150 mg/24 h	339,97	4.079,64	-
Celsentri® (Maraviroc) 150 mg/12 h	679,94	8.159,28	+4.079,64

6.- CONCLUSIONES

- Siempre que existan pautas con similar eficacia y seguridad se deberá tener en cuenta la pauta de menor coste.

7,- ANEXOS:

ANEXO 1.- DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES (US AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY):

Tabla 1. Niveles de evidencia científica

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 2. Grados de las recomendaciones

Grado	Recomendación
A (Niveles de EC Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (Niveles de EC IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (Nivel de EC IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: Evidencia científica

8.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero de 2014. Disponible en <http://www.gesida.seimc.org/index.asp#>. Acceso realizado el 21 de febrero de 2014.
2. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23(12):1547-1556.
3. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009;361(23):2230-2240.
4. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):49-57.
5. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363:1253-1263.
6. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358(20):2095-2106.
7. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind activecontrolled trial. *Lancet* 2011; 378:238-246.
8. Cohen CJ, AndradeVillanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229-237.
9. Cahn P, the Gardel Study Group. Dual Therapy with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) is non-inferior to standar triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL Study. 14th European AIDS Conference, Brussels, 16-19 October 2013. Abstract LBPS 7/6.
10. 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 Res Hum Retroviruses*. 2013; 29:256-265.

11. OrtizR, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1 infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389-1397.
12. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372(9639):646-655
13. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:77-85.
14. Wohl D, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax P, DeJesus E, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has Durable Efficacy and Differentiated Long-Term Safety and Tolerability Versus Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir DF (ATR) at Week 144 in Treatment-Naïve HIV Patients. Program and Abstracts of the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013; Denver, Colorado. Abstract H-672a.
15. Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF in treatment-naïve HIV-1 infected patients: week 144 results. 14th European AIDS Conference, Brussels, 16-19 October 2013. Abstract LBPS 7/2.
16. EACS Guidelines. EACS AIDS European Clinical Society. Guías. Noviembre 2013. Disponibles en [http:// www.europeanaidscinicalsociety.org](http://www.europeanaidscinicalsociety.org)
17. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, Costa MA, González J, Rubio R et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(4):343-350.
18. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Mendez P, Mosqueda-Gomez JL, Torres-Escobar I, Gutierrez-Escolano F et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naive subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(5):582-588.
19. Laureillard D, Prak N, Fernandez M, Ngeth C, Moeung S, Riel V, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* 2008; 9:514–518.
20. Parienti J-J, Peytavin G, Reliquet V, Verdon R, Coquerel A. Pharmacokinetics of the treatment switch from efavirenz to nevirapine. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1547–1548.
21. Mills A, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Yale K, Ramanathan S, et al. Virologic suppression is maintained in virologically suppressed HIV-1 infected subjects switching from efavirenz/emtricitabine/tenofovir (EFV/FTC/TDF) single-tablet regimen (STR) to

emtricitabine/rilpivirine/tenofovir (FTC/RPV/TDF) STR: week-24 results of GS-111. *HIV Med* 2013; 13 (Suppl 1):69–79.

22. Nelson M, Winston A, Waters L, et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity. Program and abstracts of the 53rd International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 10-13, 2013. Denver. Abstract H-672b.
23. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011; 25:65–71.
24. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier IK, Cavassini M, Fayet-Mello A, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011; 25:57–63.
25. 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. *HIV Med* 2012; 13:398–405.
26. 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 J Acquir Immune Defic Syndrom* 2009; 51:147–152.
27. Pulido F, Arribas JR, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Human Retroviruses* 2012; 28:1167–1169.
28. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, et al. Neurocognitive impairment in patients treated with protease inhibitor monotherapy or triple drug antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2013; 8:e69493.
29. Arribas JR, 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* 2012; 67:1804–1806.
30. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakoob R, Kinloch S, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials* 2013; 14:45–50.
31. Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; Cologne, Germany, 2009. PS4/6.
32. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L. 48-weeks outcomes of atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: Interim analysis results of the moDAT Study (nCT01511809). Program and abstracts of the 14th European AIDS

Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium. Abstract PS4/2.

33. De Luca A, Doino M, Fabbiani M, Bracciale L, Ciccarelli N, Colafigli M, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine q.d. in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 48 weeks safety and efficacy results from a pilot study (Atazanavir and Lamivudine Simplification Study [ATLAS]). Program and abstracts of the Program and Abstracts of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 17-20, 2011; Rome, Italy. Abstract CDB357.
34. Simplificación to Atazanavir/ritonavir + lamivudine as maintenance therapy (SALT). Disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>. Acceso realizado el 28 de febrero de 2014.
35. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, Pokrovsky V, Lazzarin A, Pialoux G et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010;15(7):993-1002.
36. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Sutherland-Phillips DH et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2010;11(2):69-79.
37. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2010;24(13):2019-2027.
38. Wohl D, Bhatti L, Small CB, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir from tenofovir/emtricitabine + Atazanavir/ritonavir maintains viral suppression and improves bone biomarkers. Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA. September 9-12, 2012. Abstract H-556c.
39. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, van WE, Antunes F, Leen C et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007;44(11):1484-1492.
40. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(1):29-36.
41. Rubio R, Serrano O, Carmena J, Asensi V, Echevarria S, Flores J et al. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir-based regimens in real-life conditions. *HIV Med* 2010;11(9):545-553.
42. Sension M, Ndrade Neto JL, Grinsztejn B, Molina JM, Zavala I, Gonzalez-Garcia J et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):153-162.
43. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily

antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:484-488.

44. Campo RE, Cohen C, Grimm K, Shangguan T, Maa J, Seekins D. Switch from protease inhibitor- to efavirenz-based antiretroviral therapy improves quality of life, treatment satisfaction and adherence with low rates of virological failure in virologically suppressed patients. *Int J STD AIDS* 2010;21(3):166-171.
45. Fisher M, Palella F, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van Lunzen J, et al. SPIRIT: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF single-tablet regimen from boosted protease inhibitor maintains HIV suppression at week 48. *J Int AIDS Soc* 2012; 15. doi:10.7448/IAS.15.6.18275.
46. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety at 48 weeks of one-daily vs twice daily DRV/r in treatment experienced HIV-1 + patients with no DRV/ resistance associated mutations: the ODIN-trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 27-March 2 2010. Abstract 57.
47. Taylor S, Arribas J, Perno C, McFadyen L, Hardy D et al. Efficacy of maraviroc (MVC) administered once-daily or twice-daily with boosted protease inhibitors to treatment-experienced patients. 6th IAS Conference, Rome, July 17-20 2011. Abstract TUAB0106.
48. Perno C, Craig C, Taylor S, Arribas J, Burnside r, Hardy D et al. Efficacy and Viral Resistance are Comparable When Maraviroc is Administered Once Daily or Twice Daily With Boosted Protease Inhibitors in Treatment-experienced Patients. 13th EACS, Belgrade, October 12-15, 2011 Abstract PE7 3/4.

9,- AUTORES:

- Dra. Alicia Lázaro López
F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara.
- Dr. José Manuel Martínez Sesmero
F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- Dra. Ana Horta Hernández
Jefe de Servicio de Farmacia: Hospital Universitario de Guadalajara.

REVISORES:

- Dr. Miguel Torralba González de Suso
F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara
- Dra. Maria Antonia Sepúlveda Berrocal
F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Salud. Toledo
- Dr. Miguel Yzusqui
F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ntra Sra del Prado. Talavera de la Reina
- Dra. Sonia Casallo
F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ntra Sra del Prado. Talavera de la Reina