

Lucía Yunquera-Romero  
Rocío Asensi-Díez  
Macarena Gajardo-Álvarez  
Isabel Muñoz-Castillo

# Biterapia como alternativa de tratamiento en los pacientes VIH pretratados: experiencia en un hospital de tercer nivel

Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

## RESUMEN

**Introducción.** La biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado con antirretrovirales (ARV) y una forma de simplificación del tratamiento antirretroviral (TAR) para mejorar la adherencia en determinados pacientes, además de una posible opción de tratamiento en pacientes en los que hayan fracasado TAR previos.

**Métodos.** El objetivo del estudio es describir la efectividad, grado de adherencia y costes de los regímenes de biterapia utilizados en los pacientes VIH pretratados en un hospital de tercer nivel.

**Resultados.** Se estudiaron 38 pacientes (8 se excluyeron). Los principales motivos de cambio a biterapia fueron evitar los efectos adversos del TAR anterior (40%), la simplificación (36,67 %) y el rescate virológico (20%). Los esquemas de biterapia más utilizados fueron: IP/r + INI (26,67%), IP/r + ITIAN (23,33%), IP/r + ITINN (23,33%), IP/r + CCR5 (16,66%) e INI + ITINN (10%). Los ARV más utilizados fueron: DRV/r + RAL en el 23,33 % de los pacientes; DRV/r + 3TC en el 20% y DRV/r + ETR en el 16,67 %. La adherencia antes del cambio a biterapia fue del 86,79% y tras el cambio a biterapia fue del 96,27%. El ahorro económico que supuso el cambio a biterapia de estos pacientes fue de 3.635,16 €.

**Conclusión.** La biterapia con IP/r se plantea como una alternativa eficiente comparada con la terapia convencional en pacientes pretratados.

**Palabras clave:** Biterapia, Inhibidores de la proteasa potenciados, VIH, pacientes pretratados

## Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital

### ABSTRACT

**Introduction.** Dual therapy regimen might be an effective alternative to prevent the occurrence of side effects and comorbidities associated with prolonged treatment with antiretroviral (ARV) and a way of simplification of antiretroviral therapy (ART) to improve adherence in certain patients. It also represents a potential treatment option for patients who have failed previous TAR.

**Methods.** The aim of the study is to describe the effectiveness, adherence and costs of dual therapy regimen used in pretreated HIV patients in tertiary hospital.

**Results.** Thirty-eight patients were studied (eight were excluded). Reasons for simplification to dual therapy were previous treatment toxicity (40%), simplification (36.67%) and virological rescue (20%). The dual therapy regimens most used were: IP/r + INSTIs (26.67%), IP/r + NRTIs (23.33%), IP/r + NNRTIs (23.33%), IP/r + CCR5 (16.66%) e INSTIs + NNRTIs (10%). ARV more used were darunavir/ritonavir (DRV/r) + raltegravir (23.33 %); DRV/r + lamivudine (20%) y DRV/r + etravirine (16.67 %). Adherence was 86.79% before switching to dual therapy and 96.27% after switching. The cost savings of switching to dual therapy of these patients was € 3,635.16.

**Discussion.** Dual therapy with IP/r might be an effective alternative to selected treatment experienced patients compared with conventional therapy.

**Key Words:** dual therapy, boosted protease inhibitors, HIV, treatment experienced patients.

Correspondencia:  
Rocío Asensi Díez  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga. Dirección: Avenida de Carlos Haya s/n. CP.29010. Málaga.  
Tfno: 951291435.  
Fax: 951291493.  
Email: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es.

## INTRODUCCIÓN

El arsenal farmacoterapéutico disponible para el tratamiento del VIH ha experimentado una importante evolución desde la aparición de los primeros antirretrovirales (ARV). El descenso de la morbimortalidad y la disminución de la transmisión permiten hoy considerar la infección por VIH como una enfermedad crónica. Por esta razón, se ha producido un cambio en los objetivos del tratamiento antirretroviral (TAR): mejorar la calidad de vida del paciente y optimizar los recursos, sin comprometer la efectividad.

Tanto en primera línea, en pacientes "naive", como en líneas posteriores tras fracaso del tratamiento ARV, los regímenes de tratamiento preferentes siguen siendo la combinación de tres principios activos frente al VIH: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido/nucleotido (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un inhibidor de la integrasa (INI) o inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosido (ITINN)<sup>1,2</sup>.

Actualmente, la biterapia, terapia dual o tratamiento con dos fármacos ARV, donde uno de ellos normalmente sea un IP/r, no es una práctica habitual, sin embargo en el caso de los pacientes pretratados, GESIDA<sup>3</sup> justifica el cambio a biterapia para evitar o prevenir la aparición de efectos adversos asociados a ITIAN. Esta opción, requiere que el paciente cumpla los siguientes criterios: ausencia de hepatitis crónica B, carga viral plasmática (CVP) (<50 copias/mL) durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos previos a IP/r o 3TC. Los esquemas estudiados con un buen perfil de efectividad y seguridad en estos pacientes son atazanavir/ritonavir (ATV/r) + 3TC<sup>3</sup> y LPV/r + 3TC<sup>4</sup>. En pacientes que fracasan a un primer TAR basado en ITINN, LPV/r + raltegravir (RAL) resulta no inferior a lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 ó 3 ITIAN (estudio SECOND-LINE)<sup>5</sup>. Esta pauta puede ser una opción en pacientes que no pueden recibir tenofovir (TDF) o abacavir (ABC).

De acuerdo con otros estudios publicados recientemente<sup>3-7</sup>, se puede considerar que la biterapia que incluya un IP/r, puede ser una buena alternativa en pacientes pretratados. Estos regímenes pueden utilizarse en pacientes con carga viral suprimida, definiéndose como carga viral plasmática (CVP) <50 copias/mL, pero deben usarse con precaución en pacientes con recuentos bajos de CD4, así como una historia larga de tratamientos ARV.

La biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado con ARV y una forma de simplificación del TAR, para mejorar la adherencia en determinados pacientes, además de una posible opción de tratamiento en pacientes en los que hayan fracasado TAR previos. No obstante, los resultados obtenidos en los diferentes estudios deben interpretarse con cautela hasta que estas combinaciones sean validadas por grupos de expertos y pueda valorarse la eficacia y seguridad de este tipo de regímenes a largo plazo y en un mayor número de pacientes.

Todo ello, pone de manifiesto la necesidad de realizar un análisis de las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de los pacientes que actualmente están siendo tratados con biterapia, su adecuación a las guías de práctica clínica y discusión con los estudios existentes.

Es por ello, que el objetivo de nuestro estudio es describir la efectividad, grado de adherencia y costes de los regímenes de biterapia utilizados en los pacientes VIH pretratados en un hospital de tercer nivel.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Selección de pacientes y búsqueda de datos.** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad  $\geq$  18 años) pretratados (al menos un TAR previo), entre Enero 2009- Enero 2015, ambos inclusive. Los pacientes debían haber estado al menos 48 semanas en tratamiento con biterapia. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes de los que no se disponía información clínica y/o analítica suficiente para su posterior análisis y aquellos pacientes con biterapia en primera línea de tratamiento.

La información se obtuvo de la base de datos AdvanCed HIV 2009 de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, de las historias clínicas electrónicas y de los registros de dispensaciones del programa informático de pacientes externos del Servicio de Farmacia.

**Variables empleadas.** Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel que incluía:

1-. Variables demográficas: edad y sexo.

2-. Variables clínicas. A distinguir:

• **Antes de la biterapia (ABT).** Familias de ARV, ARV y número diferente de combinaciones de ARV utilizados por los pacientes; semanas de tratamiento con otra/s combinación/es de ARV; respuesta virológica e inmunológica definida como % de pacientes con CVP suprimida y valores de linfocitos CD4 (células/ $\mu$ L) respectivamente, antes del cambio a biterapia y motivo de cambio a biterapia.

• **Tras la biterapia (TBT).** Familias y combinación de ARV de biterapia; respuesta virológica e inmunológica definida como el % de pacientes con CVP suprimida y valores de linfocitos CD4 (células/ $\mu$ L) respectivamente en 2 momentos distintos: a la semana 24 y 48 tras el cambio.

3-. Variable de adherencia. El cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

% adherencia: número de unidades de medicación ARV total dispensada/Numero de unidades de medicación ARV prevista.

Se consideraron unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última en el periodo de tiempo considerado para el cálculo. Se calculó la adherencia en 2 periodos: 12 meses antes del cambio y posterior al cambio hasta la fecha de corte del estudio

En el caso de que alguno de los pacientes tuviera un ingreso en nuestro hospital, el Servicio de Farmacia le facilitaba el TAR durante todo el periodo de hospitalización, por lo que para el cálculo de la adherencia también se tuvo en cuenta el registro de medicación dispensada en dosis unitaria a pacientes hospitalizados.

4-. Variable de ahorro económico definida como el ahorro producido de la no utilización de la TAR previa al cambio. El ahorro fue calculado como el coste de la biterapia multiplicado por el periodo de días hasta la fecha de corte del estudio menos el coste del TAR antes del cambio multiplicado por el mismo número de días. Se han considerado exclusivamente los costes farmacológicos de los diferentes regímenes de TAR seleccionados. El cálculo se ha realizado teniendo en cuenta el coste diario de cada una de las alternativas. Para determinar el coste/día del tratamiento se ha considerado el precio venta laboratorio (PVL) más IVA de cada especialidad farmacéutica menos la deducción establecida sobre cada especialidad según el RD-Ley 8/2010<sup>8</sup>. Los precios se consultaron en la base de datos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (versión online)<sup>9</sup> a 22 de abril de 2015 y las deducciones a aplicar sobre el precio de cada especialidad se establecieron según la lista publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en Marzo de 2015<sup>8</sup>. Se consideraron costes estables durante el periodo de evaluación. La dosis diaria recomendada para cada uno de los fármacos se ha extraído de las correspondientes fichas técnicas, obtenidas de la página Web de la European Medicines Agency (EMA)<sup>10</sup>.

El análisis estadístico de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), medianas y rangos y porcentajes.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

## RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes que fueron tratados con biterapia durante el período de estudio. Los pacientes con biterapia representaron un 1,93 % del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (N=1.965).

El régimen de biterapia fue elegido en cada momento por un facultativo médico de la UGC de Infecciosos de nuestro hospital en base al perfil acumulado de resistencias e historia individual de tratamientos ARV previos, características particulares de adherencia y tolerancia de cada paciente, CVP basal y recuento de CD4 que presentaba cada paciente antes del cambio y otras circunstancias clínicas propias de cada paciente: comorbilidades, otros fármacos, etc.

Se excluyeron 8 pacientes: 5 por no disponer de datos suficientes para su posterior análisis y 3 por tratarse de terapias de inicio (pacientes "naive") en el periodo de estudio.

**Tabla 1** Familia de TAR previo a la biterapia en los pacientes del estudio.

Familia ARV previo a biterapia	% Pacientes
2 ITIAN +IP/r	26,66
IP/r	20,00
IP/r + INI	10,00
IP/r + INI + CCR5	6,66
IP/r + INI + ITINN	6,66
IP/r + INI + ITIAN	6,66
2 ITIAN + INI	3,33
IP/r + INI + IF	3,33
2ITIAN + ITINN	3,33
ITIAN+ IP/r + CCR5	3,33
ITINN + IP/r	3,33
IP/r + ITIN+ ITIAN	3,33
ITIN + IP/r + IF	3,33

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosido/nucleótido.  
IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; CCR5: antagonista del correceptor CCR5; INI: Inhibidores de la integrasa; IF: inhibidores de la fusión.

**Tabla 2** Motivos del cambio a biterapia en los pacientes del estudio.

Motivo de cambio	Número de pacientes	% del total
Efectos adversos	12	40,00
Osteoporosis	5	16,66
Lipodistrofia	3	10,00
Intolerancia gastrointestinal	2	6,66
Alteraciones renales	2	6,66
Simplificación	11	36,67
Rescate ("blips" o fracaso virológico)	6	20,00
Mejora de la adherencia	1	3,33
Tratamiento VIH+ Leishmania	1	3,33

De los 30 pacientes incluidos, el 86,67 % eran varones. La media de edad fue de  $49,90 \pm 10,41$  años. Los pacientes tuvieron una media de  $46 \pm 15$  meses de TAR previo a la biterapia (teniendo en cuenta que nuestros registros informáticos comenzaron en el año 2008) y una media de  $3,93 \pm 2,21$  TAR previos, diferentes a la biterapia.

En cuanto a la situación basal de los pacientes, el 73,33% presentaba CV suprimida antes del cambio a biterapia y una mediana de CD4 de 469 (105-1.657) cel/ $\mu$ L.

**Tabla 3** Pacientes con rescate (fracaso virológico/"blips"): CVP (copias/mL), CD4 (células/ $\mu$ L) y TAR previo y tras la biterapia.

Tratamiento previo a la biterapia	Nº de pacientes por tratamiento	CVP basal previo al cambio a biterapia	Valor de CD4 basal previo al cambio a biterapia	Biterapia	CVP a semana 24 tras el cambio a biterapia	Valor de CD4 a la semana 24 tras el cambio a biterapia	CV a semana 48 tras el cambio a biterapia	Valor de CD4 a la semana 48 tras el cambio a biterapia
DRV/r	P 1	121,9	289	DRV/r+3TC	<50	276	<50	295
	P 2	250,9	433	DRV/r+ETR	<50	487	<50	543
LPV/r, FTC, TDF	P 3	15.750	574	DRV/r+RAL	<50	815	<50	700
	P 4	154,4	489	DRV/r+RAL	<50	483	<50	691
DRV/r, ETR, RAL	P 5	89,86	603	DRV/r+ETR	<50	614	<50	614
LPV/r	P 6	55,63	760	DRV/r+RAL	<50	885	<50	700

P: paciente; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir; ETR: etravirina; RAL: raltegravir.

Respecto al TAR previo a la biterapia: el 66,66% de los pacientes estaban en tratamiento con terapia triple, destacando la asociación de 2 ITIAN +IP/r (26,66%); el 20% estaban en tratamiento con monoterapia y el 13,33 % estaban en tratamiento con una biterapia diferente a la analizada en el periodo de tiempo del estudio (tabla 1).

Los principales motivos de cambio a biterapia fueron evitar los efectos adversos del TAR anterior (40%), la simplificación (36,67 %) y el rescate virológico (20%) (tabla 2). Se define fracaso virológico (FV)<sup>1</sup> como dos determinaciones consecutivas de CVP>50 copias/mL, a las 24 semanas del inicio del TAR. El FV puede ocurrir con o sin selección de mutaciones de resistencia (MR). Si la CVP basal es elevada, puede precisarse más de 24 semanas para alcanzar la CVP<50 copias/mL, particularmente en regímenes sin INI. Se entiende por fracasos virológicos transitorios ("blips")<sup>1</sup> como valores de CVP aislados y transitorios entre 50 y 200 copias/mL. Los "blips" no se asocian a mayor riesgo de FV, aunque algunos autores lo han reportado así como aparición de MR cuando son frecuentes. En presencia de "blips" se recomienda evaluar la adherencia y barrera genética del TAR.

Los efectos adversos más destacados, por los cuales el 40% (N=12) de los pacientes pasaron a un régimen de biterapia, fueron osteoporosis (16,66%), lipodistrofia (10%) y alteraciones gastrointestinales (6,66%, un paciente presentó diarrea y otro intolerancia gastrointestinal) principalmente. De los pacientes que sufrieron alteraciones renales, uno presentó un Síndrome de Fanconi y otro un cólico renal. Uno de los pacientes estudiados presentó más de un motivo de cambio (simplificación y osteoporosis) (tabla 2).

En el 20 % de los pacientes (N= 6), el cambio a biterapia se utilizó como tratamiento de rescate, al haber presentado estos pacientes fracaso virológico/"blips" en las analíticas de control realizadas. Todos presentaban CV suprimida a la semana 24 y 48 tras el cambio a biterapia. Los resultados analíticos y los esquemas de TAR utilizados en los pacientes con rescate (fracaso virológico/"blips") se describen en la tabla 3.

Un 20% de los pacientes pasaron de monoterapia a biterapia, tres de ellos lo hicieron por presentar fracaso virológico/"blips" (dos pacientes con DRV/r, uno con LPV/r), dos presentaron lipodistrofia (DRV/r) y en un paciente se buscó ampliar la cobertura farmacológica.

Los esquemas de biterapia más utilizados fueron: IP/r + INI (26,67%), IP/r + ITIAN (23,33%), IP/r + ITINN (23,33%), IP/r + CCR5 (16,66%) e INI + ITINN (10%). Los ARV más utilizados fueron: DRV/r + RAL en el 23,33 % de los pacientes; DRV/r + 3TC en el 20% y DRV/r + ETR en el 16,67 % (tabla 4).

La media de meses que estuvieron los pacientes en tratamiento con biterapia fue de 25,11  $\pm$  13,47.

El % de pacientes con CVP suprimida fue del 90% y la mediana de CD4 fue de 540,5 (147-1.616) cel/ $\mu$ L a la semana 24 tras el cambio a la biterapia. El 100% de los pacientes presentaba CV suprimida y la mediana de CD4 fue de 591,5 (167-1.599) cel/ $\mu$ L a semana 48 tras el cambio a biterapia.

El 90% (N=27/30) de los pacientes continuaban con biterapia en la fecha de corte del estudio. El motivo de discontinuación de la biterapia en 10% de los pacientes (N=3) fue la simplificación a monoterapia.

La adherencia antes del cambio a biterapia fue del 86,79% y tras el cambio a biterapia fue del 96,27%.

El ahorro económico que supuso el cambio a biterapia de estos pacientes fue de 3.635,16 €, representando un 13,34% del coste total que habría supuesto el que hubieran continuado con el mismo TAR que tenían previo a la biterapia.

## DISCUSIÓN

El 90% de los pacientes de nuestro estudio estuvieron en tratamiento con un régimen de biterapia que incluía un IP/r. La biterapia, donde uno de los fármacos ARV sea un IP/r se plantea como una alternativa eficiente en los pacientes VIH+ pretratados. Existen diversos estudios que ponen esta afirmación

<b>Tabla 4</b>			
<b>Familias de ARV y ARV más utilizados en los esquemas de biterapia en los pacientes del estudio.</b>			
Familia ARV	FAR	Número de pacientes	% pacientes
IP/r + INI	DRV/r +RAL	7	23,33
	ATV/r+ RAL	1	3,23
	TOTAL	8	26,67
IP/r + ITIAN	DRV/r +3TC	6	20,00
	DRV/r+ TDF	1	3,33
	TOTAL	7	23,33
IP/r + ITINN	DRV/r + ETR	5	16,67
	ATV/r + ETR	1	3,33
	DRV/r + RPV	1	3,33
	TOTAL	7	23,33
IP/r + CCR5	DRV/r+ MVC	4	13,33
	ATV/r+ MVC	1	3,33
	TOTAL	5	16,66
ITINN +INI	ETR+ RAL	3	10

DRV/r: Darunavir/ritonavir; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; FTC: Emtricitabina; TDF: Tenofovir; ETR: Etravirina; RAL: Raltegravir; ATV/r: Atazanavir/ritonavir; MVC: Maraviroc; RPV: Rilpivirina; 3TC: Lamivudina;

ción de manifiesto. Zaccarelli et al<sup>6</sup> publicaron en formato poster los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en Italia en el que se incluyeron 480 pacientes VIH+ procedentes de distintos centros y que cambiaron a biterapia que incluyera IP/r: DRV/r, LPV/r, ATV/r más un segundo fármaco que fuera RAL, MRV, ETR, 3TC o TDF. Concluyeron que la biterapia con IP/r era efectiva en pacientes con CVP < 50 copias/ml, pero ha de ser usada con precaución en pacientes con niveles basales bajos de CD4 y una largo historial de tratamientos previos. DRV/r fue la mejor opción de tratamiento entre los IP/r, ATV/r fue efectivo, pero es el que presentó mayor frecuencia de interrupción por toxicidad y RAL fue el fármaco que mostró mejor tolerabilidad y su uso como segundo fármaco estuvo asociado a menor fallo virológico.

Burgos J et al<sup>7</sup> realizaron un estudio retrospectivo en tres hospitales de España en el que se incluyeron 131 pacientes VIH+ pretratados a los que se les cambió a régimen de biterapia (que incluyera un IP/r). Las razones para el cambio a biterapia fueron toxicidad a ITIAN (46,6%), cambio de 3TC/FTC debido a resistencia (16,8%), simplificación de regímenes duales con IP, enfuvirtide o tipranavir (20,6%) y simplificación de otros regímenes complejos (16%). Los IP/r más utilizados fueron DRV/r, LPV/r o ATV/r en el 58%, 16,8% y 13% de los pacientes respectivamente usados en combinación con TDF (50,4%), RAL (22,1%) o ETR (12,2%). Concluyeron que la biterapia con IP/r podría resultar útil en cuanto a comodidad para el paciente y para disminuir la toxicidad en pacientes pretratados previamente seleccionados.

El estudio SALT<sup>3</sup>, publicado recientemente, es un estudio randomizado, doble ciego, abierto y de no inferioridad. Los criterios de inclusión fueron pacientes VIH+ con edad  $\geq$  18 años y con CVP suprimida durante al menos 6 meses, sin resistencias, ni fallo virológico, VHB negativo y en general buen estado de salud. ATV/r+3TC demostró ser una biterapia efectiva no inferior a triple terapia con ATV/r+3TC o FTC+ITIAN/ITINN, preservando futuras opciones de tratamiento a los pacientes VIH+, evitando los efectos adversos asociados a los ITIAN e ITINN y reduciendo los costes del TAR. Se calculó además la adherencia, siendo del 96% en el grupo de biterapia vs. 93% en el de terapia triple. Hay publicados otros 2 estudios con ATV/r+3TC: el estudio ATLAS<sup>11,12</sup> y ATLAS-M<sup>13</sup>. El primero es un estudio con pequeño tamaño muestral, sólo 40 pacientes con terapia triple que incluyera ATV/r y CVP suprimida. A las semanas 48 y 144 habían discontinuado a causa de fallo virológico 1 y 2 pacientes respectivamente. ATLAS-M<sup>13</sup> es un estudio de no inferioridad con 266 pacientes. Demostraron la no inferioridad de ATV/r+3TC vs. terapia triple. Todos estos buenos resultados contrastan sin embargo, con los obtenidos en el estudio HARNES<sup>14</sup> donde se evaluó la biterapia con ATV/r + RAL. Se randomizaron 109 pacientes con CVP suprimida. El 9,7% (N=7/72) de los pacientes del grupo de biterapia tuvo rebrote virológico vs 2,7% (N=1/37) en el grupo de terapia triple y por tanto se decidió parar el ensayo. Sin embargo cuando todos los pacientes habían alcanzado la semana 48, el rebrote virológico ocurrió a niveles bajos (50-200 copias/ml) en sólo 5/7 pacientes del grupo de biterapia.

En nuestro estudio el 10% de los pacientes tuvieron como IP/r: ATV/r y sólo un paciente en tratamiento con ATV/r + RAL presentó rebrote virológico a la semana 24 tras el cambio a biterapia, pero a semana 48 tenía CVP suprimida. El motivo de cambio de este paciente fue evitar la osteoporosis provocada por el régimen de terapia triple anterior que contenía ambos fármacos y TDF.

En el estudio OLE<sup>4</sup>, de diseño similar al estudio SALT, ponen de manifiesto que la biterapia con LPV/r+3TC fue no inferior a LPV/r+3TC o FTC+ ITIAN/ITINN. En nuestro estudio ningún paciente estuvo en tratamiento con biterapia que incluyera LPV/r.

En el estudio INROADSV<sup>15</sup>: estudio fase 2, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, de 48 semanas de duración se evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética del tratamiento con DRV/r+ETR administrado una vez al día en pacientes VIH+ previamente tratados o "naive", pero con resistencia a alguno de los fármacos utilizados en las terapias de inicio habituales. Este estudio demostró que la combinación de DRV/r+ETR era un régimen de tratamiento eficaz. Sin embargo, presenta limitaciones como el pequeño tamaño muestral y la inclusión tanto de pacientes "naive" como previamente tratados. Resultados similares demostró el estudio BITER<sup>16</sup>: estudio observacional, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con una CVP < 1.000 copias/ml que cambiaron de TAR triple a biterapia con DRV/r + ETR a causa de los efectos adversos, falta de adherencia, tolerabilidad o prevención de futuras complicaciones. Este estudio demostró que el cambio a una biterapia basada en DRV/r + ETR es una estrategia eficaz en una selección de pa-

cientes pretratados. Es un régimen seguro y bien tolerado, que reduce el número de comprimidos al día y mejora la adherencia. Bernardino I et al<sup>17</sup> llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 75 pacientes pretratados con DRV+ETR. Las razones para el cambio a biterapia fueron fallo virológico (36%), simplificación (33,3%), toxicidad (26,6%) y otras causas (4,1%). El 89,3% y 76% tuvieron CV indetectable a la semana 24 y 48 respectivamente en el análisis por intención de tratar.

Hay otros 2 estudios, uno italiano y otro español publicados en forma de poster por Borghetti A et al<sup>18</sup> y Casado L et al<sup>19</sup> respectivamente. En el primer estudio los pacientes debían tener supresión virológica al menos en los 6 meses previos, no tener mutaciones de resistencia a DRV/3TC y no tener VHB. El primero es un estudio retrospectivo con 94 pacientes, el segundo es prospectivo con 48 pacientes. En ambos los pacientes cambiaron a DRV/r + 3TC. En ambos, DRV/r + 3TC una vez al día resulta ser una opción eficaz y segura de tratamiento en pacientes con supresión virológica previa. Sterrantino M et al<sup>20</sup> estudiaron a 221 pacientes tratados con DRV/r + MRV o RAL o ETR. Entre los pacientes pretratados, los mejores candidatos a los regímenes de biterapia con DRV/r son los que tienen carga viral indetectable y superior puntuación de susceptibilidad genotípica.

En el 80% de nuestros pacientes el IP/r fue DRV/r. Los regímenes TAR de biterapia más utilizados fueron: DRV/r + RAL (23,33 %); DRV/r + 3TC (20%) y DRV/r + ETR (16,67%).

Los pacientes con biterapia de nuestro estudio representan sólo un 1,93% del total de pacientes VIH activos en tratamiento con TAR en nuestro hospital en el mismo periodo de tiempo. La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral como para poder extraer conclusiones fiables en cuanto a qué régimen de biterapia es el más eficaz. Esto, se debe en parte a las pocas recomendaciones que hay en las guías nacionales e internacionales de tratamiento acerca de biterapia en pacientes VIH+ pretratados y también a la ausencia de ensayos clínicos randomizados de superioridad que comparen la biterapia con la terapia triple convencional. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos en nuestro estudio son buenos, con el 100% de los pacientes con CV suprimida, aumento en los niveles de CD4 a lo largo del tiempo y una adherencia del 96,27% a la semana 48 tras el cambio a la biterapia. Además, los regímenes de biterapia utilizados están en su mayoría en consonancia con los usados en otros estudios publicados.

Por otra parte, el uso de regímenes de biterapia representó en nuestro hospital un ahorro de 3.635,16 €, por lo que la biterapia con IP/r se plantea como una alternativa eficiente comparada con la terapia convencional en pacientes pretratados, lo que permitirá usar pautas que ahorren fármacos en pacientes estables, disminuyendo toxicidades innecesarias, guardando fármacos para el futuro y reduciendo los costes del tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

A la UGC de Infecciosos del Hospital Regional Universitario de Málaga por la cesión de parte de los datos clínicos para la realización de este estudio.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:544-56.
2. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in hiv-1-infected adults and adolescents. Department of health and human services. [Consultada el 18.11.2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
3. Perez-Molina J, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir-lamivudine vs. triple treatment with atazanavir-ritonavir plus 2 nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 weeks results from a randomised, open label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 775-84.
4. 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: 785-92.
5. Group S-LS, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SEC-OND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381:2091-9.
6. Zaccarelli M, Fabbiani M, Pinnetti C, Borghi V, Giannetti A, Sterrantino G. Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter analysis. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19802.
7. Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10):2479-86.
8. España. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE, 24 de mayo de 2010, núm. 126, p. 45070-45128.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS

- WEB. [Consultada el 30.06.2015]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
10. European Medicines Agency. EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. [Consultada el 30.06.2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
  11. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, Ciccarelli M, Farina S, Sidella L, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for Treatment Simplification, ATLAS pilot study). *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1364–72.
  12. 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. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(6):1843–9.
  13. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Quiros-Roldan E, Latini A, Vullo V, Antinori A. Simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in virologically suppressed HIV-infected patients: 24-weeks interim analysis from ATLAS-M trial. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19808.
  14. Van Lunzen J, Pozniak A, Gatell J, et al. HARNESSE study: ritonavir boosted atazanavir (ATV/r) +raltegravir (RAL) switch study in virologically suppressed, HIV-1-infected patients. 20th International AIDS Conference; Melbourne, Australia; July 20–25, 2014. Poster LBPE19.
  15. 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 Med* 2015; 16(5):288–96.
  16. Portilla J, Arazo P, Crusells J, Pérez-Martínez L, Martínez-Madrid O, Boix V, et al. Dual therapy with darunavir/r plus etravirine is safe and effective as switching therapy in antiretroviral experienced HIV-patients. The BITER Study. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19803.
  17. Bernardino JI, Zamora FX, Valencia E, Moreno V, Vergas J, Tellez MJ, et al. Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19787.
  18. 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.
  19. Casado JL, Bañón S, Moreno A, de Santiago AD, Gomez C, Perez-Eliás MJ, et al. Lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir as simplification dual regimen in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19801.
  20. Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Rosi A, Bruzzone B, Cicconi P, et al. Darunavir-based dual therapy in HIV experienced patients. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19782.