

Elena Herranz-Bayo 
Herminia Navarro-Aznárez
Andrea Pinilla-Rello 
Carlos Ignacio Díaz-Calderón-Horcada

Evolución temporal de la terapia antirretroviral (2017-2021): análisis de la modificación del tratamiento y su impacto económico

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Article history

Received: 25 April 2023; Revision Requested: 29 May 2023; Revision Received: 21 June 2023;
Accepted: 20 July 2023; Published: 21 September 2023

RESUMEN

Objetivos. Analizar las modificaciones de la terapia antirretroviral (TAR) y su impacto económico en la práctica clínica diaria.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo de los pacientes que iniciaron TAR entre 01/2017-12/2021 (seguimiento hasta 12/2022). Variables recogidas: TAR, duración, motivo del cambio y costes del tratamiento.

Resultados. 280 pacientes iniciaron TAR. La mediana de durabilidad de la 1ª línea fue: 19,9 meses en 2017 (IC95% 13,9-25,9), 12,2 meses en 2018 (IC95% 4,7-19,7), 27,4 meses en 2019 (IC95% 6,8-48,1) y no se alcanzó la mediana para los años 2020 y 2021 ($p < 0,001$). De un total de 541 líneas prescritas, la triple terapia con inhibidores de la proteasa se modificó en el 63,8% (81/127), seguido de los inhibidores de la integrasa 52,1% (159/305), mientras que, la terapia dual (DTG/3TC) solo en el 8,3% (7/84). De un total de 261 modificaciones, la simplificación/optimización 47,5% (124/261) fue el principal motivo, seguido de efectos adversos 21,8% (57/261), siendo el 2017 el único año donde ambos motivos se encontraban al mismo nivel. El impacto económico de los cambios supusieron una reducción del coste medio de 34,0€ [-391,4 a +431,4] al mes/paciente. El año 2019 es el único año donde estos cambios se asociaron con un incremento del coste adicional medio (23,4€ [-358,3 a +431,4]).

Conclusiones. Dejando atrás el fracaso virológico, la simplificación a regímenes de un solo comprimido y de mayor tolerancia han marcado la nueva era TAR. Con un impacto económico que, a pesar del punto de inflexión del 2019, refleja una reducción progresiva de costes mantenida en el tiempo.

Palabras Clave: terapia antirretroviral, virus de la inmunodeficiencia humana, modificación, impacto económico.

Temporal evolution of antiretroviral therapy (2017-2021): analysis of treatment change and its economic impact

ABSTRACT

Objectives. To analyze the modifications of antiretroviral therapy (ART) and their economic impact on daily clinical practice.

Material and methods. Observational, retrospective study of patients who started ART between 01/2017-12/2021 (follow-up until 12/2022). Variables collected: prescribed ART, duration, the reason for the change, and treatment costs.

Results. A total of 280 patients initiated ART therapy. The median durability of 1st line was: 19.9 months in 2017 (95%CI 13.9-25.9), 12.2 months in 2018 (95%CI 4.7-19.7), 27.4 months in 2019 (95%CI 6.8-48.1) and the median was not reached for the years 2020 and 2021 ($p < 0.001$). Triple therapy with protease inhibitors was changed in 63.8% (81/127) of cases, followed by integrase inhibitors 52.1% (159/305), while dual therapy (DTG/3TC) only in 8.3% (7/84). The main cause of discontinuation was simplification/optimization 47.5% (124/261), followed by adverse effects 21.8% (57/261), with 2017 being the only year where simplification/optimization was at the same level as adverse effects. The economic impact of ART changes resulted in an average cost reduction of 34.0€ [-391.4 to +431.4] per month per patient. The year 2019 stands out as the only year where these changes were associated with an increase in mean additional cost (23.4€ [-358.3 to +431.4]).

Conclusions. Optimization/simplification accounts for almost half of the reasons for TAR change, with an economic impact that, despite the inflection point of 2019, each year manages to exceed the previous one, achieving a progressive cost reduction maintained over time.

Keywords: antiretroviral therapy, human immunodeficiency virus, modification, economic impact.

Correspondencia:
Elena Herranz Bayo
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza
E-mail: eherranz@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de la terapia antirretroviral (TAR) la evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado radicalmente, se ha reducido de forma consistente la morbi-mortalidad, alcanzando una esperanza de vida prácticamente normal y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Con el paso de los años se dispone de un gran arsenal terapéutico cada vez más innovador, reflejado en el cambio de paradigma del reto clínico: anteriormente los cambios estaban impulsados por el fracaso a la terapia [1], ahora se buscan cambios que nos lleven al fármaco ideal en base a otras características: mejor tolerancia, menos interacciones, pautas de administración más cómodas, optimización fármaco-económica.

Hoy en día, las recomendaciones de inicio en un paciente VIH incluyen pautas de 2 o 3 fármacos [2]. Las pautas triples incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) con un tercer fármaco (un inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa (INI), un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa con ritonavir (IP/r)), y la pauta doble un ITIAN (lamivudina) con un INI (dolutegravir). No obstante, en los últimos años la guía GeSIDA incluye los INI como tercer fármaco en todas las pautas que recomienda como preferentes, dejando al resto de grupos como pautas alternativas; esto se debe a la elevada eficacia de los INI, que, junto con una mejor tolerancia, un menor perfil de interacciones e incluso una mayor rapidez, logran la supresión virológica en comparación con otras pautas [2,3].

Respecto al impacto económico que han supuesto estos cambios en las tendencias de uso de TAR, una revisión sistemática realizada en 5 países europeos ya nos mencionaba la falta de estudios sobre costes de esta patología [4]. El último estudio anual de costes en función de las recomendaciones de la guía GeSIDA es del año 2018, por lo que no incluía la combinación bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (comercializado en España en 2019) la cual ahora es una de las pautas preferentes, así como la terapia dual dolutegravir/lamivudina, coformulado que parece minimizar los costes [5].

Nos encontramos en un escenario donde conviven fármacos antiguos de los que ya disponemos de su genérico, con nuevos coformulados recomendados como pautas preferentes y cuyos precios varían, suponiendo diferencias de más de 200 euros mensuales en el precio de las terapias de inicio [2].

En este contexto de una continua variación en las tendencias de uso de TAR, y la importancia de conocer el impacto económico que supone por la cronicidad de la patología, planteamos este estudio llevado a cabo en la práctica clínica diaria de un hospital de tercer nivel, con el objetivo principal de analizar la evolución temporal de la modificación del TAR y los motivos que han llevado a ello y, como objetivo secundario, determinar si estamos consiguiendo un incremento del ahorro económico asociado a estos cambios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de infección por VIH que iniciaron su primer tratamiento antirretroviral entre enero del 2017 y diciembre del 2021. Se excluyeron a los pacientes sin seguimiento tras el inicio del TAR.

Las variables recogidas fueron género, edad, TAR de inicio, cambio de TAR y su motivo, y la duración del tratamiento TAR anterior. Todos los pacientes que continuaron con TAR tuvieron un seguimiento hasta el 31/12/2022.

Los regímenes de TAR incluidos son: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la integrasa (INI).

La variable resultado principal fue la durabilidad del TAR, definida como: tiempo hasta que se interrumpió o modificó el tratamiento.

Las causas de discontinuación se clasificaron en las siguientes categorías: simplificación/optimización (incluye el cambio a una pauta de menor complejidad o a una incluida como preferente por las principales guías de VIH), efectos adversos (EA), intolerancia, fracaso virológico, interacción farmacológica, embarazo, desconocido o pérdida de seguimiento.

Por último, para evaluar el impacto económico de estas modificaciones, se calculó, por paciente, la diferencia del coste mensual entre el esquema TAR después de la modificación y el esquema TAR previo al cambio, y se hizo una media de los costes individuales para ver el impacto global.

La identificación de los pacientes se realizó en la consulta de atención farmacéutica de la Unidad de Pacientes Externos, de forma que se registraba tanto los inicios como los cambios de TAR. El resto de las variables se recogieron de la historia clínica electrónica.

Para el análisis económico se utilizó el programa *Farmatools Dominion® Dispensación a Pacientes Externos* (DPE) que proporciona el precio actualizado del fármaco en el momento concreto en que se dispensó.

El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. Para la estadística descriptiva, las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes y se realizó la prueba de Chi-cuadrado; para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y se realizó la prueba t-student.

Se realizaron curvas de supervivencia para el análisis de la durabilidad mediante el método de Kaplan-Meier, dando las medianas de supervivencia con su intervalo de confianza (IC) al 95% y se compararon las curvas mediante la prueba log rank, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (referencia PI22/051).

Tabla 1		Características basales de los pacientes con relación a la modificación de la terapia antirretroviral.		
	Total de pacientes (N=280)	Pacientes con cambio TAR (N=156)	Pacientes sin cambio TAR (N=124)	Valor P
Edad (media ± DE)	41,2 ± 11,0	42,3 ± 10,9	39,8 ± 10,9	p=0,063
Género				p= 0,789
Masculino	162 (57,9%)	91 (56,2%)	71 (43,8%)	
Femenino	118 (42,1%)	66 (56,0%)	52 (44,0%)	
Año de inicio TAR				p< 0,001
2017	69 (24,6%)	64 (92,8%)	5 (7,2%)	
2018	55 (19,6%)	46 (83,6%)	9 (16,4%)	
2019	64 (22,9%)	35 (54,7%)	29 (45,3%)	
2020	50 (17,9%)	10 (20,0%)	40 (80,0%)	
2021	42 (15,0%)	2 (4,8%)	40 (95,2%)	
Esquema TAR**				p< 0,001
2 ITIAN + 1 INI	175 (62,5%)	97 (55,4%)	78 (44,6%)	
2 ITIAN + 1 IP	73 (26,1%)	54 (74,0%)	19 (26,0%)	
1 ITIAN + 1 INI	27 (9,6%)	4 (14,8%)	23 (85,2%)	
Tipo de ITIAN				p< 0,001
ABC/3TC	23 (8,2%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
TAF/FTC	143 (51,1%)	58 (40,6%)	85 (59,4%)	
TDF/FTC	87 (31,1%)	74 (85,1%)	13 (14,9%)	
Nº comprimidos/día				p< 0,001
1	187 (66,8%)	75 (40,1%)	112 (59,9%)	
≥2	93 (33,2%)	82 (88,2%)	11 (11,8%)	

ABC: abacavir; DE: desviación estándar; FTC: emtricitabina; INI: inhibidores de la proteasa; IP: inhibidores de la integrasa, ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TAR: terapia antirretroviral; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil; 3TC: Lamivudina

*Todos los resultados están expresados en nº de pacientes (porcentaje), a excepción de la edad.

** El esquema 2 ITIAN + 1 ITINN no ha sido incluido por tener solo 5 pacientes

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio un total de 280 pacientes iniciaron terapia antirretroviral, el 57,9% de ellos eran hombres y la media de edad fue 41,2 ± 11,0 años. En la tabla 1 se divide a los pacientes en 2 grupos en función de si modifican o no su TAR de 1ª línea, y se detallan las características basales de ambos grupos.

Al final del estudio 92 (32,9%) pacientes continuaban con el primer TAR prescrito. El 44,6% de los pacientes llevó solo una línea de TAR, el 29,6% 2 líneas y el 25,7% 3 o más líneas. La mediana de duración de un fármaco antirretroviral hasta su modificación (independientemente de la línea de prescripción en la que se utiliza) fue de 32,3 meses (IC95% 28,9-36,2) y, al estratificar por líneas, la mediana de duración de la primera

línea TAR fue ligeramente inferior (28,8 meses, IC95%:24,1-33,5).

La mediana de durabilidad del primer TAR por año fue: 19,9 meses en 2017 (IC95% 13,9-25,9), 12,2 meses en 2018 (IC95% 4,7-19,7), 27,4 meses en 2019 (IC95% 6,8-48,1) y no se alcanzó la mediana para los años 2020 y 2021 (p<0,001).

Al estratificar en función del tipo de esquema TAR inicial también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (28,7 meses para 2 ITIAN + 1 INI (IC95% 23,2-34,2), 16,4 meses para 2 ITIAN + 1 IP (IC95% 9,9-22,9) y no se alcanzó con la pauta dual 1 ITIAN + 1 INI (p=0,002)); así como para el número de comprimidos de la pauta TAR: 1 comprimido/día vs ≥2 comprimidos/día (38,9 meses (IC95% 34,9-42,9), vs 5,0 meses (IC95% 3,8-6,3) respectivamente, p<0,001). La durabilidad tan escasa de los regímenes VIH con ≥2 comprimidos/día

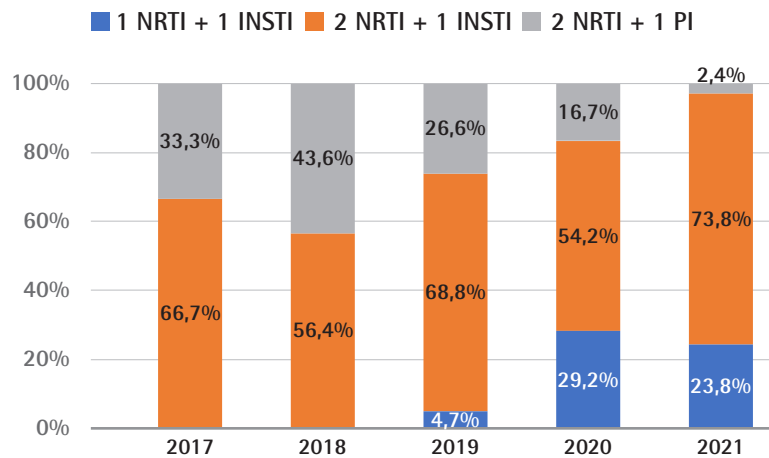


Figura 1 Tendencia temporal en la prescripción de régimen antirretroviral de primera línea

INI: inhibidores de la proteasa; IP: inhibido res de la integrasa, ITIAN: inhibido res de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

*El esquema 2 ITIAN + 1 ITINN no ha sido incluido por tener solo 5 pacientes

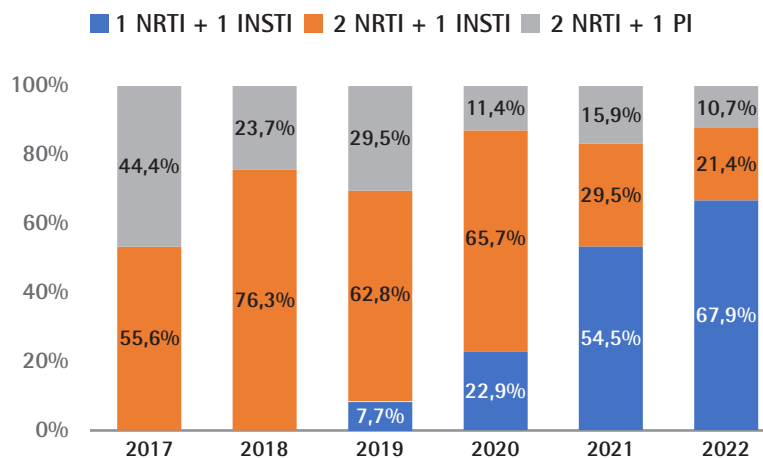


Figura 2 Tendencia temporal en la prescripción del régimen antirretroviral de segunda y posteriores líneas.

INI: inhibidores de la proteasa; IP: inhibido res de la integrasa, ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

*Otros esquemas TAR no han sido incluidos por tener menos de 10 pacientes.

estuvo impulsada por la simplificación en más de la mitad de los casos (52,4% [43/82]), seguido de los efectos adversos/intolerancia (26,8% [22/82]).

En total se prescribieron 541 líneas TAR, en las figuras 1 y

2 se muestra la tendencia temporal en el tipo de TAR prescrito de 1ª línea así como en líneas posteriores respectivamente.

La proporción de regímenes de un solo comprimido (STR, *single tablet regimen*) prescritos en 1ª línea fue de un 36,7%

ESQUEMA DE PARTIDA*	CAMBIO A**				
	ABC/3TC/DTG	BIC/FTC/TAF	DRV/c/FTC/TAF	DTG/3TC	TDF/FTC+RAL
ABC/3TC/DTG (n=36)	-	2,0	3,0	12,6	0,5
BIC/FTC/TAF (n=16)	0,5	-	1,5	3,5	2,5
DRV/c/FTC/TAF (n=25)	1,0	4,0	-	6,6	1,0
EVG/c/FTC/TAF (n=38)	-	16,7	0,5	2,0	-
TDF/FTC+DRV/c (n=24)	0,5	1,0	8,1	1,5	1,0
TDF/FTC+DTG ó RAL (n=25)	5,1	4,5	1,5	1,5	-
OTROS (n=16)	2,0	0,5	3,5	1,0	1,0
TOTAL	9,1	28,8	18,2	28,7	6,1

ABC: abacavir; BIC: bictegravir; c: cobicistat; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil; 3TC: lamivudina

*Porcentajes hechos respecto a los cambios totales realizados entre 2019-2022 (n=198)

**Se han excluido aquellos esquemas TAR con porcentajes de cambio <5%

en 2017 y aumentó a un 52,4% en el año 2019; no obstante, el mayor incremento fue a partir del año 2020, superando el 95%.

Con un total de 261 modificaciones (incluyendo todas las líneas de prescripción), la principal causa de discontinuación fue la simplificación/optimización (47,5%), seguido de efectos adversos (21,8%), fracaso virológico (9,2%) y embarazo (7,3%); el resto de las causas representan un porcentaje menor al 5%.

Si lo desglosamos por años, en todos ellos el principal motivo fue la simplificación/optimización, excepto para el año 2017, donde dicho motivo se encontraba al mismo nivel que las modificaciones por EA.

De los 3 principales esquemas TAR, la combinación de 2ITIAN+ 1IP se modificó en el 63,8% de los casos, seguido de 2ITIAN+ 1INI (52,1%). La terapia dual (1 ITIAN+1 INI) solo se modificó en el 8,3% de las prescripciones.

En la tabla 2 se muestra los tipos de cambio realizados en el periodo de tiempo 2019-2022.

Respecto a los EA, de los 57/261 que han sido motivo de cambio, destaca en primer lugar la afectación renal (17/57) siendo tenofovir disoproxil el causante de 12 de ellos; en segundo lugar los efectos gastrointestinales (12/57), la mitad de ellos asociados a los IP, seguido de la afectación psiquiátrica (8/57) propia de los INI.

En cuanto al fracaso virológico, el 87,5% (21/24) de los casos se produjeron en la primera etapa del estudio (entre los años 2017-2019). Más de la mitad de ellos (62,5%) no llevaban prescrito ninguno de los esquemas TAR recomendados actualmente como preferentes, siendo el esquema DRV/C/FTC/TAF el más frecuente (29,2%) (con un inhibidor de la proteasa potenciado como tercer fármaco). A pesar de que para este primer periodo de estudio no teníamos implantado aún el cálculo de

la adherencia del paciente según las dispensaciones en el área de pacientes externos del servicio de farmacia, en los casos donde ha sido posible estimarla, la media de adherencia de dichos pacientes ha sido de un 91,1% ± 22,7, presentando una adherencia <95% el 55,6% (10/18) de los pacientes.

Si se tiene en cuenta solo los fármacos de primera línea, de los 156 pacientes que modificaron su TAR, la discontinuación por simplificación/optimización fue ligeramente mayor (55,5%), resultando interesante ver cómo de los 123 pacientes que modificaron su TAR antes de alcanzar la mediana de durabilidad de 1ª línea, a pesar de que el motivo con mayor impacto sigue siendo la simplificación (53,0%), los efectos adversos/intolerancia también tuvieron un peso importante (30,4%). Además, en este subgrupo de pacientes, si estratificamos por tipo de TAR, el principal fármaco que se modificó con el objetivo de simplificar fue un régimen basado en inhibidor de la integrasa (TAF/FTC + DTG) representando el 41,0% de este motivo de cambio, en contraposición del fármaco que más se modificó a causa de los EA o intolerancia, que supone en este caso el 48,6% y se basa en un inhibidor de la proteasa (TAF/FTC + DRV/c).

En el gasto económico asociado a la prescripción de estos fármacos, se observa una tendencia de descenso en el coste del TAR, a pesar de tener un repunte en el año 2019. De esta forma, el precio medio/mes por paciente y año es el siguiente: 648,3€ [136,5-806,9] en 2017, 510,1€ [330,1-758,7] en 2018, 547,4€ [369,9-981,6] en 2019, 515,9€ [388,5-592,8] en 2020, y 495,3€ [359,8-717,0] en 2021.

El impacto económico de los cambios de TAR realizados durante el periodo de estudio supusieron una reducción del coste medio de 34,0 € [-391,4 a +431,4] al mes por paciente. En la figura 3 se muestra el impacto económico de los cambios según el año en el que se ha realizado dicho cambio.

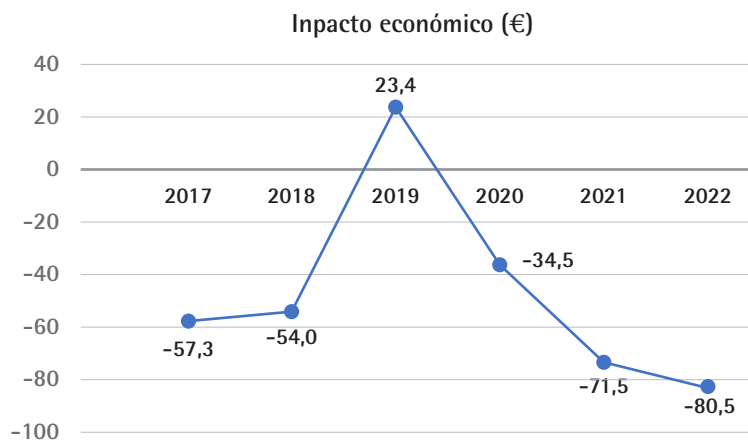


Figura 3 Impacto económico de las modificaciones del esquema TAR por año (reducción o incremento del coste medio al mes por paciente)

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo describimos la evolución de la terapia antirretroviral en los últimos 5 años. Si analizamos estudios previos, como el de Kortzen et al. [6] donde analizaban los motivos de cambio de TAR de 1ª línea (2011-2017), la interrupción por intolerancia/toxicidad fue la principal causa, mismo resultado que el obtenido en el estudio de Sobrino-Jiménez C. [7] durante diciembre del 2014. En ambos estudios el esquema ITIAN más frecuente era el que contenía tenofovir disoproxil en su forma de sal de fumarato (TDF), destacado por su toxicidad renal y ósea, y, a pesar de que estas toxicidades ya venían descritas en las guías, no fue hasta el 2018 cuando la guía geSIDA [8] menciona en sus recomendaciones de esquemas preferentes el uso únicamente de la forma tenofovir alafenamida (TAF). La otra clase TAR más utilizada como acompañante de los ITIAN era los ITINN, como efavirenz, caracterizado por su toxicidad en el sistema nervioso central [9].

Nuestro estudio muestra un panorama diferente, más actualizado, donde la familia de los ITINN como fármaco de inicio ya apenas se utiliza, y donde se refleja como los INI van ganando terreno a los IP, de forma que, en 2019, los IP ya no representan ni un tercio de las prescripciones en 1ª línea, coincidiendo con la aparición de los INI de segunda generación (bictegravir y dolutegravir en pauta dual) [10].

Este cambio de escenario implica nuevas recomendaciones de prescripción y logran evitar los efectos adversos como principal motivo de discontinuación como veníamos viendo hasta ahora. Así, en nuestro estudio, vemos como el año 2017 fue el último donde los efectos adversos eran el principal motivo de cambio junto con la simplificación/optimización. A partir de ahí la simplificación/optimización logra el primer puesto para el resto de los años, mismo resultado que el obtenido en el estudio de Nunzia et al. [11], llevado a cabo desde el 2014 al 2020.

Respecto al fracaso virológico como motivo de cambio, vemos cómo el desarrollo de nuevas combinaciones TAR más eficaces, más cómodas de administrar al ser en su mayoría STR, además del cálculo automático de la adherencia en base a las dispensaciones realizadas desde el servicio de farmacia han logrado, con el paso de los años, que los cambios por dicho motivo hayan disminuido notablemente, quedando casos muy puntuales.

La durabilidad de la terapia es otro reflejo de este cambio, en los estudios donde la principal causa de modificación es la toxicidad, la durabilidad del TAR de primera línea lo encontramos en torno al año [12], año y medio [13], en contraposición de nuestro estudio, donde supera los 2 años (28,8 meses, IC95% 24,1-33,5). Además, este estudio muestra en sí mismo la evolución con los años, como para el 2017 la durabilidad de 1ª línea aún estaba en torno al año y medio, para el 2018 fue de tan solo 12 meses (justificada por la aparición en 2019 de nuevos coformulados que inducían a la modificación) y ya, para el año 2020, observamos como todavía ni se ha alcanzado la mediana de durabilidad.

Para apoyar la justificación de la corta durabilidad de los fármacos prescritos en 2018 debido a los cambios realizados en el 2019 por la aparición de nuevos coformulados (BIC/FTC/TAF y DRV/c/FTC/TAF), vemos como estos fármacos resultaron el 68,8% (22/32) de los cambios, partiendo como fármaco de inicio del FTC/TAF + DRVc en el 50,0% de los casos (11/22) y del coformulado EVG/c/TAF/FTC en el 27,3% (6/22).

Un concepto muy importante, y en el que se ha incidido más en los últimos años, es en el desarrollo de regímenes de un solo comprimido, ya que es la estrategia más eficiente para evitar la mala adherencia, y con ello el desarrollo de resistencias y el fracaso virológico [14]. En este estudio la prescripción de TAR de 1ª línea con esquemas basados en ≥ 2 comprimidos se producen entre los años 2017-2019, otorgando una mediana de durabilidad que no alcanza un semestre y motivado (en

la mitad de los casos) por la necesidad de simplificar la pauta. Es a partir del año 2020 cuando se logra superar el 95% de las prescripciones de 1ª línea de tipo STR, cumpliendo así con la recomendación de las guías de práctica clínica.

Un gran avance fue la aparición de la terapia dual DTG/3TC, dos medicamentos coformulados que ofrecen la misma eficacia, con un mayor perfil de tolerancia y a un precio menor respecto a otras pautas de referencia [15]. Este fármaco innovador apareció por primera vez en las guías en el año 2019, pero no fue hasta el año 2020 [16] cuando nuestra guía nacional lo incluyó como pauta preferente. En una cohorte nacional realizada entre 2014-2020 [17], fue en el año 2020 cuando la prescripción de DTG/3TC aumentó a 1/4 de todos los tratamientos iniciales. En nuestro estudio, para el mismo año, vemos que ya supera el 1/4 de los tratamientos iniciales (29,2%), pero lo que realmente destaca es, que más de la mitad de los cambios realizados en el 2021 y 2022 fueron a DTG/3TC. Además, el buen perfil de seguridad y tolerabilidad lo vemos reflejado en las tasas de modificación, que fueron tan solo en el 8,3% de los casos.

Acerca del impacto económico, se manifiesta una diferencia llamativa en el año 2019 respecto al resto. Como se ha mencionado anteriormente, en este año apareció bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, un nuevo coformulado como pauta preferente, este fármaco no solo cobró importancia como prescripción de 1ª línea, sino que representa el esquema preferente de cambio en el periodo de años 2019-2022. En el estudio de Guitérrez-lorenzo M et al. [18], llevado a cabo entre 03/2019-10/2020, destacan como el cambio a BIC/FTC/TAF supuso un aumento económico del 9,3%. En nuestro estudio el aumento observado en 2019 podría justificarse por los cambios realizados a BIC/FTC/TAF, así como al coformulado DRV/c/FTC/TAF, que apareció a mediados del 2018 y el cual, a pesar de no ser una pauta preferente, parece la preferida cuando se quiere cambiar a un esquema basado en inhibidores de la proteasa como se observa en la tabla 2.

Además, hemos observado como el cambio a uno de estos dos nuevos coformulados de TAF, tenía como fármaco de partida esquemas que incluían fármacos genéricos, como el TDF o la combinación de TAF/FTC, lo que acentúa un mayor coste. No obstante, estos cambios estaban justificados por beneficio clínico que llevan asociado, el evitar la aparición de los efectos adversos propios del TDF, así como fomentar el uso de STR, que a posteriori se ven reflejados en la adherencia [14].

Siguiendo la línea del tiempo, vemos que la diferencia de coste medio/mes por paciente disminuyó un 9,5% en el año 2021 respecto al año 2019, favorecido principalmente por el aumento de la prescripción de la terapia dual DTG/3TC, mismo resultado que el obtenido en el estudio de Krentz HB et al. [19]. Si lo comparamos con el año 2017, la disminución llega a ser de un 23,6%.

Este estudio está limitado por su carácter retrospectivo y monocéntrico, el hecho de recoger los motivos de cambio de forma retrospectiva puede afectar a su exactitud.

Como conclusiones, este estudio comprende un periodo

de 5 años donde la terapia VIH ha evolucionado de forma significativa. Con nuevos esquemas más simplificados y económicos, se ha conseguido que la toxicidad como motivo de cambio pase a un segundo plano, y que el impacto económico asociado a las modificaciones realizadas desde el año 2020 vayan a favor de la sostenibilidad del sistema sanitario.

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 interés.

BIBLIOGRAFIA

1. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice, FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011; 25(3):279-290. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340feb0
2. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2022) [(consultado el 19 de enero de 2023)]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/01/Guías2022_Borrador.pdf
3. Sierra García, A. La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida. *Infectio*. 2019; 23(1):58-60. <https://doi.org/10.22354/in.v23i1.760>
4. Trapero-Bertran M, Oliva-Moreno J. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):15. doi: 10.1186/s13561-014-0015-5.
5. Hidalgo-Tenorio C, Cortés LL, Gutiérrez A, Santos J, Omar M, Gálvez C, et al. DOLAMA study: Effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16813. doi: 10.1097/MD.00000000000016813.
6. Korten V, Gökengin D, Eren G, Yıldırım T, Gencer S, Eraksoy H, et al. Trends and factors associated with modification or discontinuation of the initial antiretroviral regimen during the first year of treatment in the Turkish HIV-TR Cohort, 2011-2017. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):4. doi: 10.1186/s12981-020-00328-6
7. Sobrino-Jiménez C, Jiménez-Nácher I, Moreno-Ramos F, González-Fernández MÁ, Freire-González M, González-García J, et al. Analysis of antiretroviral therapy modification in routine clinical practice in the management of HIV infection. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(2):96-100. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000944
8. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Actualización 2018) [(consultado el 20 de enero de 2023)]. Disponible en: <https://gesida-sei>

- mc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf
9. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 2014; *161*(1):1-10. doi: 10.7326/M14-0293
 10. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana [Actualización enero 2019] [(consultado el 20 de enero de 2023)]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf
 11. Nunzia P, Cammarota S, Citarella A, Atripaldi L, Bernardi F. F, Fogliasecca M, et al. Evolution in Real-World Therapeutic Strategies for HIV Treatment: A Retrospective Study in Southern Italy, 2014-2020. *J Clin Med.* 2021; *11*(1):161. <https://doi.org/10.3390/jcm11010161>
 12. Moñiz P, Alcada F, Peres S, Borges F, Bautista T, Miranda AC, et al. Durability of first antiretroviral treatment in HIV chronically infected patients: why change and what are the outcomes?. *J Int AIDS Soc.* 2014; *17*(4 Suppl 3): 19797. doi: 10.7448/IAS.17.4.19797
 13. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, et al. First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; *26*(7): 416-422. doi: 10.1157/13125638
 14. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el SIDA. Documento de Consenso para Mejorar la Adherencia a la Farmacoterapia en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia en Tratamiento Antirretroviral (Actualización febrero de 2020) [(consultado el 21 de enero del 2023)]. Disponible en línea: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA_GESIDA_febrero_2020_Adherencia.pdf
 15. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet (London, England).* 2019; *393*(10167): 143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0
 16. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Actualización 2020) [(consultado el 20 de enero de 2023)]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
 17. Ruiz-Alguero M., Hernando V, Riero M, Blanco Ramos JR., de Zárraga Fernández MA, Galindo P, et al. Temporal Trends and Geographic Variability in the Prescription of Antiretroviral Treatments in People Living with HIV in Spain, 2004-2020. *J Clin Med.* 2022; *11*(7): 1896. doi: 10.3390/jcm11071896
 18. Gutiérrez-Lorenzo M, Rubio-Calvo D, Urda-Romacho J. Effectiveness, safety, and economic impact of the bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimen in real clinical practice cohort of HIV-1 infected adult patients. *Rev Esp Quimioter.* 2021; *34*(4):315-319. doi: 10.37201/req/148.2020
 19. Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. Uptake Success and Cost Savings from Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen. *AIDS Patient Care STDS.* 2022; *36*(1):1-7. doi: 10.1089/apc.2021.0118