

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

MILLORANT LA QUALITAT DE VIDA DE LES PERSONES AMB VIH

MARTÍNEZ CHAMORRO, Esteban José

INTRODUCCIÓ

L'epidèmia pel VIH ha impactat de manera profunda en la medicina i en la societat des de la seva aparició el 1981. Una infecció que conduïa inexorablement a la mort, i que anava associada a un estigma tan destructiu com la mateixa malaltia. Va caldre esperar gairebé quinze anys, fins a mitjans de la dècada dels noranta al segle passat, perquè dues fites canviessin dràsticament aquesta perspectiva tan llòbrega. D'una banda, la possibilitat de mesurar la càrrega viral plasmàtica i el reconeixement de la seva utilitat per determinar el pronòstic i la resposta al tractament¹. D'altra banda, la disponibilitat de fàrmacs antiretrovirals per tal d'elaborar un tractament combinat prou potent per bloquejar la replicació viral i evitar el dany immunològic, l'aparició de malalties oportunistes i la mort^{2,3}. El tractament antiretroviral eficaç va canviar dràsticament la història natural de la infecció la infecció pel VIH transformant-la en una malaltia crònica⁴. Tot i això, l'optimisme inicial va quedar ràpidament temperat perquè el tractament antiretroviral no podia curar la infecció per VIH⁵. Calia una administració continuada d'un tractament complex, carregat de toxicitats, i amb un risc alt de fracàs i desenvolupament de resistències. En aquesta època vaig començar l'atenció a persones amb VIH, inicialment amb el Dr. Pere Domingo a l'Hospital de Sant Pau, i posteriorment amb els Dres Josep M Gatell i Josep M Miró a l'Hospital Clínic de Barcelona. M'ha preocupat l'atenció mèdica integral de les persones amb VIH i de manera particular la simplificació del tractament antiretroviral per facilitar-ne el compliment i evitar-ne la toxicitat.

BENEFICIS DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

L'eficàcia ha estat sempre l'objectiu principal del tractament antiretroviral, generalment per davant de la tolerabilitat. Als seus inicis, l'eficàcia es demostrava amb una menor incidència de malalties oportunistes i amb una menor mortalitat per la SIDA (2, 3). Aquests efectes podien evidenciar-se més fàcilment a les persones amb VIH que tenien una situació immunològica pitjor. A més, el caràcter indefinit del tractament i l'escassetat i toxicitat dels fàrmacs van fer que la teràpia antiretroviral es recomanés exclusivament a persones amb VIH amb xifres de cèl·lules CD4 per sota de 200/mm³ o amb malalties oportunistes⁶.

Tot i això, diferents estudis de cohorts van evidenciar que l'inici del tractament amb xifres de CD4 més altes permetia una recuperació immunològica millor i una menor morbiditat i de mortalitat per SIDA^{7,8}. Coincidint amb l'aparició d'opcions noves de tractament, generalment més ben tolerades i més fàcils de complir, es van ampliar les recomanacions per a tractar persones amb xifres de CD4 no tan baixes. L'estudi START va incloure persones amb VIH amb una xifra de cèl·lules CD4 normal (per sobre de 500/mm³) que no havien rebut tractament antiretroviral previ a començar el tractament de forma immediata o a esperar a començar-lo una vegada que la xifra de cèl·lules CD4 hagués baixat per sota de 350/mm³⁹. Aquest estudi va evidenciar que l'inici immediat del tractament antiretroviral implicava una menor incidència no només de mortalitat i de malalties oportunistes, sinó també de malalties no directament relacionades amb la infecció pel VIH.

Una cosa que no va resultar obvia des del principi és que el tractament antiretroviral eficaç podia ser útil no només per millorar la salut de la persona amb VIH tractada sinó també per evitar el contagi a altres persones. En estudis de parelles serodiscordants realitzats a Àfrica quan no existia l'accés generalitzat al tractament antiretroviral, es va comprovar que el risc de transmissió del VIH era proporcional a la càrrega viral i aquest es feia zero quan la càrrega viral era indetectable¹⁰. La transmissió del VIH des de la mare al fetus es va reduir de manera pràcticament absoluta quan la mare estava rebent tractament antiretroviral eficaç durant l'embaràs i especialment durant el part¹¹. A mesura que augmentava l'ús de tractament antiretroviral eficaç a la població de persones diagnosticades amb VIH d'una determinada zona geogràfica, es va observar que el nombre de noves infeccions disminuïa.

Aquest concepte es va anomenar "tractament com a prevenció"¹². Més tard va ser confirmat a l'assaig clínic HPTN 052 en què les persones amb VIH que es van tractar de manera immediata van reduir en un 96% el risc de contagi a les seves parelles sense VIH respecte a les que van diferir l'inici del tractament¹³. Aquests coneixements van servir de base a altres estudis que van confirmar que la transmissió del VIH per via sexual entre parelles serodiscordants era zero quan la persona amb VIH mantenia una càrrega viral indetectable gràcies al tractament antiretroviral eficaç¹⁴. Aquest fet ha canviat la vida de les persones amb VIH permetent una vida normal sense l'estigma que tradicionalment havia acompanyat el VIH. És la base del lema "Indetectable = Intransmissible"¹⁵.

SIMPLIFICACIÓ DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

Donat el caràcter indefinit del tractament antiretroviral, diferents motius com ara la complexitat de les preses, el risc d'interaccions farmacològiques, la toxicitat o la influència negativa sobre determinades comorbiditats fan necessari que les persones amb VIH hagin de modificar una pauta de tractament malgrat de tenir una bona eficàcia¹⁶.

El tractament antiretroviral potent inicial basat en inhibidors de proteasa es va associar a alteracions metabòliques i canvis en la distribució del greix corporal que van rebre la denominació de lipodistròfia¹⁷. Al nostre grup vem realitzar diferents estudis clínics encaminats a millorar les alteracions metabòliques i la lipodistròfia. Els estudis inicials van consistir a canviar els inhibidors de proteasa per fàrmacs d'altres famílies com els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids nevirapina o efavirenz, o l'anàleg de nucleòsid abacavir¹⁸⁻²⁰. També vem estudiar els efectes del canvi entre inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids com des de zidovudina o estavudina a abacavir o tenofovir²¹ i de la reducció de dosis d'estavudina²². Més recentment hem dut a terme estudis de canvi dels inhibidors de proteasa pels inhibidors d'integrasa raltegravir²³ o dolutegravir²⁴. En tots ells, hi va haver canvis favorables més evidents en els lípids plasmàtics i la resistència a la insulina que no pas al greix corporal. Als inicis del tractament antiretroviral potent, paradoxalment les persones amb VIH tractades experimentaven amb més freqüència molèsties derivades del tractament que de la pròpia infecció. Hi va haver estudis d'interrupcions estructurades del tractament en persones amb VIH que tenien recomptes alts de cèl·lules CD4 en què el nostre grup va participar. En aquests estudis va quedar clar que la replicació viral no controlada tenia efectes més deleteris que beneficiosos, malgrat que la qualitat de vida²⁵ i el greix corporal²⁶ i la densitat mineral òssia²⁷) milloraven amb la interrupció temporal del tractament.

Hem desenvolupat estudis de disminució del nombre de fàrmacs. Les pautes de tractament antiretroviral han contingut generalment tres fàrmacs. Amb la disponibilitat de fàrmacs potents amb una alta barrera a les resistències com els inhibidors de la proteasa potenciat i dolutegravir vem realitzar estudis de simplificació a monoteràpia^{28,29} i teràpia doble^{30,31}. Tot i que la monoteràpia va resultar ser menys eficaç i en el cas de dolutegravir va fer aparèixer mutacions de resistència^{32,33}, la teràpia doble va mostrar una eficàcia similar al tractament triple^{34,35}. La simplificació a una teràpia doble amb ralte-

gravir^{36, 37} també ha mostrat una eficàcia similar al tractament triple, encara que el nombre d'estudis és escàs i no hi ha dades de seguiment més d'un any.

El nostre grup també ha realitzat un estudi de prova de concepte disminuint el nombre de dosis de la combinació triple a pastilla única efavirenz/tenofovir/emtricitabina d'una vegada al dia a tres dies per setmana³⁸. Els tres fàrmacs continguts en aquesta combinació tenen vides mitjanes molt perllongades que permetrien mantenir nivells terapèutics més enllà de 24 hores. Vem aleatoritzar persones amb VIH asimptomàtiques i amb una càrrega viral indetectable gràcies al tractament efavirenz/tenofovir/emtricitabina d'una vegada al dia a continuar igual o canviar a tres dosis per setmana (dilluns, dimecres i divendres).

Al cap de 6 mesos, ningú de la branca d'estudi va tenir càrrega viral detectable ni tan sols amb límits tan baixos de detecció com 2 còpies/mL i tampoc no hi va haver canvis al reservori viral³⁹. Tot i que els participants estaven tolerant el tractament diari, hi va haver millores en aspectes relacionats amb la toxicitat del tractament com la qualitat del son, la funció renal i la densitat mineral òssia quan es va disminuir l'exposició al tractament antiretroviral. Un cop completada la fase inicial de sis mesos, tots els participants van ser convidats a una extensió de l'estudi amb la pauta de tres dies per setmana. Després de més de 7 anys de seguiment, només hi ha hagut un fracàs virològic associat a una mala adherència transitòria. La tolerabilitat respecte al sistema nerviós central, el ronyó i l'os ha estat millor que la descrita històricament per altres cohorts amb dosis d'una vegada al dia.

Hem posat en marxa un estudi pilot per explorar la simplificació del tractament de pastilla única amb bictegravir/tenofovir/emtricitabina a dosis de tres, dos o una vegada per setmana⁴⁰. Bictegravir/tenofovir/emtricitabina és una de les opcions preferents en el tractament antiretroviral i els fàrmacs que conté tenen vides mitjanes molt perllongades. L'alta barrera genètica de bictegravir podria evitar l'aparició de resistències en cas que la càrrega viral es fes detectable.

Les persones amb VIH aprecien la simplificació del tractament antiretroviral. Les pautes de dos fàrmacs estan guanyant terreny davant de les pautes clàssiques de tres fàrmacs⁴¹. Ja hi ha una opció aprovada d'administració d'un tractament antiretroviral cada dos mesos, encara que s'ha d'injectar per via intramuscular i l'administració s'ha de fer en un centre sanitari⁴². Hi ha estudis preliminars amb altres fàrmacs en investigació com islatravir⁴³ o lenacapavir⁴⁴ que tenen un potencial per a la seva administració cada diversos dies per via oral i cada mesos per via parenteral.

LIPODISTRÒFIA COM A MODEL DE TOXICITAT ANTIRETROVIRAL

Un dels efectes adversos del tractament antiretroviral més cridaners i limitants per a la salut i la qualitat de vida de les persones amb VIH va ser la lipodistròfia⁴⁵. La lipodistròfia associada al tractament antiretroviral es caracteritzava per una pèrdua de teixit adipós subcutani (lipoatròfia), un augment de teixit adipós intraabdominal, i per dislipèmia i resistència a la insulina. Els canvis corporals, evidents a la cara, permetien la identificació de les persones amb VIH i els donaven a tots ells una aparença similar de malaltia.

Inicialment es va pensar que els inhibidors de proteasa podien estar implicats perquè produïen alteracions metabòliques⁴⁶. Posteriorment es van implicar els anàlegs de timidina⁴⁷. Un estudi de la cohort de persones amb VIH que començaven tractament combinat amb inhibidors de proteasa al nostre centre va mostrar que el problema era més complex. El sexe femení, una major edat, i una exposició més perllongada al tractament antiretroviral en conjunt més que a un fàrmac concret van ser identificats com a factors de risc¹⁷.

Les persones amb lipodistròfia tenien una disfunció mitocondrial evidenciada per depleció de l'ADN mitocondrial i defectes enzimàtics a la cadena respiratòria⁴⁸. Les biòpsies del teixit adipós van mostrar destrucció d'adipòcits i infiltració per cèl·lules inflamatòries⁴⁹.

La lipodistròfia era fàcil de detectar visualment quan era molt evident, però no en estadis preco-

ços. El nostre grup va contribuir amb l'ús de l'ecografia⁵⁰, explorant la utilitat de la relació entre la massa greixosa d'extremitats i la massa greixosa del tronc mesurades per densitometria⁵¹, i la relació entre el diagnòstic clínic de lipoatròfia i quantitat objectiva de greix⁵².

La lipodistròfia va tenir un profund impacte clínic i psicològic⁵³⁻⁵⁵ i sovint va portar al rebuig del tractament. Es van intentar diferents estratègies per evitar o revertir la lipodistròfia amb un èxit escàs o nul¹⁸⁻²². Amb aquest panorama tan decebedor, es va intentar utilitzar la cirurgia plàstica per millorar el farciment del greix subcutani o reduir els acúmulos de greix accessibles. L'Hospital Clínic de Barcelona gràcies als Drs Josep M. Serra i Joan Fontdevila va ser pioner a nivell internacional de la infiltració facial de greix autòleg per millorar l'aspecte de les persones amb VIH que tenien lipoatròfia⁵⁶. L'ús de greix autòleg permetia abaratir costos, evitar complicacions i millorar la durabilitat del resultat. En persones amb una lipoatròfia molt intensa, calia la infiltració facial amb materials sintètics⁵⁷. Vaig tenir l'honor de coordinar el document de treball promogut pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya per al tractament de la lipoatròfia facial en persones amb VIH com a prestació dins del sistema sanitari públic català⁵⁸.

PREVENCIÓ I TRACTAMENT DE TOXICITATS I COMORBIDITATS

El tractament antiretroviral pot impactar de manera negativa en les comorbilitats associades amb l'envelliment. Tenofovir en la seva formulació de tenofovir disoproxil pot afectar la salut renal i òssia, efavirenz pot afectar la salut mental, i abacavir pot afectar la salut cardiovascular⁵⁹. Aquests fàrmacs estan en desús per aquests motius de tolerabilitat. No obstant això, fàrmacs recomanats de forma preferent com ara els inhibidors d'integrasa o tenofovir en la seva formulació de tenofovir alafenamida poden contribuir a augmentar el pes i amb això les conseqüències negatives de l'obesitat⁵⁹. Els inhibidors de la integrasa s'han associat amb un risc més alt de diabetis⁶⁰ i amb un increment

del risc d'infart de miocardi en els dos primers anys d'ús⁶¹.

Amb la transformació de la infecció pel VIH en una malaltia crònica es va fer necessari prevenir i tractar les comorbilitats associades a l'edat. A més, les persones amb VIH tenen més risc per desenvolupar comorbilitats per la immunodeficiència, la inflamació residual i la toxicitat d'alguns anti-retrovirals. Des de les societats espanyola (GeSIDA) i europea (EACS) he participat a l'elaboració de guies per a l'atenció de les comorbilitats en persones amb VIH^{59, 62}. Des de l'any 2007, juntament amb el Dr Jordi Blanch, he coordinat el simposi internacional sobre neuropsiquiatria i VIH que s'ha celebrat anualment des de llavors i que ha contribuït a formar diferents especialistes sobre múltiples aspectes relacionats amb la salut mental en persones amb VIH (accessible a: <https://neuropsychiatry-hiv.com>).

He tingut l'oportunitat de ser l'investigador en cap de l'estudi REPRIEVE a Espanya, únic país europeu participant. L'estudi REPRIEVE ha inclòs milers de persones amb VIH amb un risc cardiovascular baix arreu del món i els ha aleatoritzat de forma cega a rebre una estatina o placebo⁶³. L'objectiu principal és la reducció d'esdeveniments cardiovasculars, però es valorarà l'impacte sobre altres comorbilitats i la mortalitat. Si l'estudi té èxit, canviarà substancialment la manera de tractar les persones amb VIH.

MILLORA DE L'ATENCIÓ CLÍNICA

L'atenció de les persones amb VIH s'ha anat fent més complexa perquè s'hi inclouen cada cop més aspectes addicionals a la mera indetectabilitat de la càrrega viral. Aquesta varietat de cures i heterogeneïtat de les necessitats individuals justifica que es planifiquin les cures de salut d'acord amb les característiques de la persona amb VIH. Des de GeSIDA, he participat juntament amb altres professionals en l'elaboració d'indicadors de qualitat assistencial, en el disseny de cures assistencials i en l'estratificació de les persones amb VIH segons el grau de complexitat respecte a la salut^{64, 65}.

L'atenció de les persones amb VIH ha de ser cada cop més personalitzada i el sistema sanitari s'hi ha de condicionar.

L'atenció sanitària de les persones amb VIH no és exclusiva dels metges que tradicionalment ens n'hem ocupat. Avui dia, tenen un paper cada cop més ben definit professionals d'infermeria i de farmàcia hospitalària. També és fonamental el paper dels metges d'atenció primària i altres especialistes com psiquiatres o psicòlegs, ginecòlegs i obstetres, o dermatòlegs entre d'altres. Les organitzacions comunitàries s'han desenvolupat i han adquirit papers sofisticats en la prevenció i l'atenció global a les persones amb VIH. Tots aquests actors estan cada cop més implicats en col·laboracions amb els metges de VIH per a l'elaboració de guies o protocols d'actuació específics com és el cas de GeSIDA o de l'EACS^{59, 62, 66}.

L'epidèmia de COVID-19 va imposar restriccions a les visites presencials i, en definitiva, a l'atenció general de les persones amb VIH. La telemedicina va permetre mantenir uns nivells mínims de qualitat per tal d'assegurar la comunicació entre el pacient i el metge i garantir el tractament anti-retroviral⁶⁷. Gràcies a aquesta situació adversa, la telemedicina constitueix ara una opció addicional per atendre virtualment persones amb VIH que no es poden desplaçar per fer una visita presencial. La telemedicina no substitueix l'atenció presencial, sinó que la complementa.

CONCLUSIONS

La infecció pel VIH és avui una malaltia crònica. El tractament antiretroviral s'ha perfeccionat de manera extraordinària. Les persones amb VIH tenen un horitzó i una qualitat de vida que s'assemblen cada cop més a les persones de la població general. No obstant això, la immunodeficiència i la inflamació residual juntament amb la toxicitat dels antiretrovirals representen obstacles susceptibles de millora. L'atenció de les persones amb VIH ha de ser cada cop més integral i personalitzada.

Referències

1. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70
2. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33
4. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60
5. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1614-22
6. Iribarren J, Labarga P, Rubio R, et al. Recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Diciembre 2005. En https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/DcyRc_Recomendaciones-TAR-GESIDA-PNS.pdf
7. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-63
8. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med* 2012; 9: e1001194
9. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807
10. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9
11. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD003510

12. Montaner JS, Hogg R, Wood E, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*. 2006; 368: 531-536
13. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. and the HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505
14. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316: 171-81
15. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA* 2019; 321: 451-452
16. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? *PLoS Med* 2012; 9: e1001240
17. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-8
18. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. 1999; 13: 805-10
19. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-73
20. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-46
21. Curran A, Martinez E, Podzamczar D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO trial. *Antivir Ther* 2012; 17: 711-8
22. Milinkovic A, Martinez E, López S, et al. The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 407-15
23. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24: 1697-707
24. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS* 2017; 31: 2503-2514
25. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 504-1
26. Martinez E, Visnegarwala F, Grund B, et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. *AIDS* 2010; 24: 353-63
27. Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009; 23: 1519-29
28. Curran A, Monteiro P, Domingo P, et al. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: same results as in clinical trials? The PIMOCS Study Group. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1390-6
29. Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, et al. E. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1975-81
30. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 785-92
31. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DO-LAM): a randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2021; 8: e463-e473
32. Arribas JR, Girard PM, Paton N, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med* 2016; 17: 358-67
33. Blanco JL, Marcelin AG, Katlama C, Martinez E. Dolutegravir resistance mutations: lessons from monotherapy studies. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Jun;31(3):237-245
34. Baril JG, Angel JB, Gill MJ, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients In-

- ected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One* 2016; 11: e014823
35. Patel R, Evitt L, Mariolis I, et al. HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 2051-2070
 36. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, et al. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2742-2751
 37. de Lazzari E, Lonca M, Rojas J, et al. A 24-week pilot study of dual maintenance therapy with raltegravir and lamivudine. *AIDS* 2019; 33: 1891-1896
 38. Rojas J, Blanco JL, et al. A maintenance 3-day-per-week schedule with the single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is effective and decreases sub-clinical toxicity. *AIDS* 2018; 32: 1633-1641
 39. Guardo AC, Zarama A, González T, et al. Effects on immune system and viral reservoir of a short-cycle antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-positive patients. *AIDS* 2019; 33: 965-972
 40. Seguridad, tolerabilidad y eficacia de una estrategia de reducción de dosis basada en bictegravir /emtricitabina / tenofovir alafenamida en adultos infectados por el VIH con supresión viral. Identificador: 2022-000358-26. En: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
 41. Dupont E, Yombi JC. Is Antiretroviral Two-Drug Regimen the New Standard for HIV Treatment in Naive Patients? *AIDS Rev* 2019; 21: 143-156
 42. Waters L, Sparrowhawk A. Clinical implementation of long-acting antiretroviral treatment in high-income countries: challenges and advantages. *Curr Opin HIV AIDS* 2022; 17: 121-126
 43. Matthews RP, Patel M, Barrett SE, et al. Safety and pharmacokinetics of islatravir subdermal implant for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1712-1717
 44. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2022; 386: 1793-1803
 45. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 13-19
 46. Martínez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998; 352: 821-2
 47. Milinkovic A, Martínez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 6-9
 48. Miró O, López S, Pedrol E, et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003; 8: 333-8
 49. Villarroya F, Domingo P, Giral M. Lipodystrophy in HIV 1-infected patients: lessons for obesity research. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1763-76
 50. Martínez E, Bianchi L, García-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet* 2000; 356: 1412-3
 51. Freitas P, Santos AC, Carvalho D, et al. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in hiv-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom* 2010; 13: 197-203
 52. Podzamczar D, Ferrer E, Martínez E, et al. How much fat loss is needed for lipoatrophy to become clinically evident? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 563-7
 53. Martínez E, Garcia-Viejo MA, Blanch L, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Saf* 2001; 24: 157-66
 54. Blanch J, Rousaud A, Martínez E, et al. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 404-7
 55. Blanch J, Rousaud A, Martinez E, et al. Factors associated with severe impact of lipodystrophy on the quality of life of patients infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1464-70
 56. Fontdevila J, Serra-Renom JM, Raigosa M, et al. Assessing the long-term viability of facial fat grafts: an objective measure using computed tomography. *Aesthet Surg J* 2008; 28: 380-6
 57. Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):1-12
 58. Martínez E, Fontdevila J, Blanch J, et al. Document de treball per al tractament de l'atròfia facial en pacients VIH positius. https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/vih-sida-its/02_VIH-SIDA/protocols/lafvih.pdf
 59. European AIDS Clinical Society. Guidelines 11.0. Oc-

- tober 2021. En: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
60. O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, et al. Integrase Strand Transfer Inhibitors are Associated with Incident Diabetes Mellitus in People with HIV. *Clin Infect Dis* 2022 (published ahead of print)
 61. Neesgaard B, Greenberg L, Miró JM, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV* 2022 (published ahead of print)
 62. 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. En: <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guidas-vigentes/>
 63. Lee FJ, Monteiro P, Baker D, et al. Rosuvastatin vs. protease inhibitor switching for hypercholesterolaemia: a randomized trial. *HIV Med* 2016; 17: 605-14
 - 64.
 65. Carr A, Kerr SJ, Richardson R, et al. Prolonged Effect of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Turnover in HIV-Infected Adults on Tenofovir: A Randomized, Open-Label Study. *J Bone Miner Res* 2019; 34: 2192-2197
 66. Grinspoon SK, Fitch KV, Overton ET, et al. Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J* 2019; 212: 23-35
 67. Indicadores de calidad asistencial. En: <https://gesida-seimc.org/indicadores-de-calidad/>
 68. Estratificación de pacientes con VIH. En: <https://gesida-seimc.org/estratificacion-de-pacientes/>
 69. Manejo compartido del paciente con infección por VIH entre atención primaria y hospitalaria. En: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/02/manejo-compartido-del-paciente-con-infeccion-por-vih.pdf>
 70. Documento de consenso sobre teleconsulta para personas que viven con infección por VIH. En: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/02/TELECONSULTA_Guia_GeSIDA.pdf