

Nuevo paradigma, nuevo modelo de seguimiento del paciente con infección por VIH

Dra. Nadia Abdulghani (H. Universitari de Santa Maria, Lleida); Dr. Joaquin Burgos (H. Universitari Vall d'Hebron, Barcelona); Dr. Manel Cervantes (H. Universitari Parc Taulí, Sabadell); Dr. Adria Curran (H. Universitari Vall d'Hebron, Barcelona); Dr. David Dalmau (H. Universitari Mutua Terrassa); Dr. Lluís Force (H. Universitari de Mataró); Dr. Hernando Knobel (H. Universitari del Mar, Barcelona); Dra. Montse Laguno (H. Universitari Clínic, Barcelona); Dra. Eugènia Negredo (H. Universitari Germans Trías i Pujol, Badalona); Dra. Maria Saumoy (H. Universitari Bellvitge, Hospitalet de Llobregat)

Coordinación

Dra. Eugènia Negredo (H. Universitari Germans Trías i Pujol, Badalona)

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH es una infección crónica cuyo manejo ha ido variando a lo largo de las últimas décadas adaptándose a las necesidades de los pacientes y, sobre todo, influido por el arsenal terapéutico disponible. Lo que inicialmente suponía un número elevado de visitas anuales por paciente, con una carga asistencial elevada debido a las toxicidades secundarias a los antirretrovirales y a las enfermedades oportunistas, ha pasado a visitas semestrales, en la mayoría de los casos. Esta relajación en el manejo de nuestros pacientes se debe básicamente a 3 factores: 1) la elevada eficacia antiviral de los antirretrovirales actuales, por su alta potencia antiviral y alta barrera genética, con la consecuente supresión viral mantenida y desaparición de las enfermedades oportunistas en los pacientes correctamente tratados, 2) la buena tolerabilidad y escasa toxicidad de los fármacos actuales, y 3) la cómoda posología, con la posibilidad de administración de STR (siglas en inglés, *single tablet regimen*), una vez al día, para una gran parte de nuestros pacientes. Todo ello favorece un seguimiento más relajado, con visitas semestrales o a veces incluso anuales.

Asimismo, la reducción de la mortalidad asociada al VIH-SIDA ha comportado un envejecimiento de las personas viviendo con VIH; más de la mitad de esta población ha superado los 50 años. Ello se asocia a un aumento de la comorbilidad y la polifarmacia en la

población VIH comparado con la población general de la misma edad. Esto puede llevar a tener que modificar el modelo asistencial actual de nuestros pacientes.

En los últimos años, la telemedicina ha empezado a tener cabida en el seguimiento de los pacientes con enfermedades crónicas, con el objetivo de mejorar tanto la atención médica como su calidad de vida. La telemedicina puede ser un modelo complementario que facilite la comunicación entre el paciente y el personal sanitario, mejorando la atención, a la vez que empoderando al paciente.

Sin embargo, estas ventajas han podido verse ensombrecidas en el momento actual, con la pandemia por el COVID-19. En concreto, en la infección crónica por el VIH, la situación actual ha obligado a sustituir la visita presencial de muchos de nuestros pacientes por un nuevo modelo de visitas (videoconferencias, visitas telefónicas, etc.). Este cambio repentino en la asistencia, sin protocolos predefinidos ni herramientas adecuadas en muchas ocasiones, ha hecho que el seguimiento de nuestros pacientes con infección por el VIH haya sido, en cierto modo, desordenado e irregular, y a veces en detrimento de la calidad asistencial. Del mismo modo, este nuevo modelo de visitas no favorece el cambio proactivo de tratamiento a pautas menos complejas, más seguras o más adecuadas para el paciente. La inseguridad del facultativo a realizar cambios ante la incertidumbre de un seguimiento correcto o el hecho

de no poder transmitir correctamente al paciente las peculiaridades del cambio, son algunos motivos que frenan los cambios proactivos.

Ante esta situación, se plantea un nuevo reto. Pensamos que es necesario cambiar los modelos tradicionales de manejo de nuestros pacientes por otros más convenientes a la situación actual. Y por ello, proponemos un nuevo modelo de abordaje de nuestros pacientes para mejorar la calidad asistencial de los mismos en el momento actual.

METODOLOGÍA

Este documento ha sido redactado por un grupo de trabajo formado por diez clínicos seniors de 9 Hospitales de Cataluña, expertos en el campo de la infección por el VIH, y basándose en la práctica clínica (seguimiento total de unos 19.000 pacientes con infección por el VIH).

El documento incluye los siguientes apartados:

- En primer lugar, se clasifica a los pacientes con infección por el VIH según su complejidad considerando múltiples aspectos, tanto clínicos como psicosociales. Se ha tenido en cuenta la experiencia propia del grupo, así como otros documentos de estratificación de pacientes con infección por el VIH ya existentes, especialmente el sistema de estratificación elaborado por la National Policy en colaboración con Gesida (<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/11/InformeHerramientasEstratificacion.pdf>). La propuesta actual coincide en parte con la estratificación del National Policy. Pretende ser un documento muy práctico y aplicable para todos los perfiles de pacientes.

- En segundo lugar, se incluye el abordaje del paciente con la oferta de cuidados mínima, más idónea según cada perfil de paciente, así como la regularidad y formato de visita (presencial, telemedicina), de una forma sencilla y muy práctica.

- Posteriormente, se define a los pacientes potencialmente candidatos a un cambio terapéutico

proactivo considerando los beneficios que les puede aportar (simplificación de la posología, simplificación del número de fármacos, interacciones, coste-eficacia), así como aquellos en los que un cambio estaría desaconsejado.

- Finalmente se describen las pautas consideradas más indicadas y seguras en cada escenario, aquellas que aportarían algún beneficio tras el cambio. Estas indicaciones se basan en los datos clínicos sobre eficacia y seguridad de los antirretrovirales actualmente indicados como preferentes en las guías nacionales (referencias). También se define el seguimiento más conveniente tras el cambio (consulta presencial, telefónica, videoconferencia...).

CLASIFICACIÓN Y ABORDAJE DEL PACIENTE SEGÚN SU COMPLEJIDAD

Para definir un modelo innovador de abordaje que garantice a nuestros pacientes una adecuada calidad asistencial en el momento actual, en primer lugar, se cree necesario estratificar a los pacientes según la complejidad, puesto que las necesidades varían según el perfil de paciente. En segundo lugar, se define la oferta de cuidados para cada escenario: regularidad del seguimiento y, formato de las visitas (presencial, telemedicina, etc.)

1. Perfiles definidos:

- Grupo 1: Primer año de tratamiento antirretroviral (TAR).
- Grupo 2: Baja complejidad.
- Grupo 3: Paciente con mala adherencia/Fracaso virológico/Seguimiento irregular.
- Grupo 4: Comorbilidad/Dependencia/Fragilidad.
- Grupo 5: Paciente con conductas de riesgo adicional como conductas sexuales con mayor riesgo de infección (sexo en grupo, o con consumo de drogas...).

No se ha incluido a las embarazadas como un perfil específico al corresponder a una situación muy

particular para la que ya existen circuitos/protocolos predefinidos en cada centro hospitalario.

Aunque el gran porcentaje de pacientes podrá ser incluido en uno de los grupos anteriores, puede haber una minoría que deban individualizarse, como podrían ser las embarazadas, etc.

2. Oferta de cuidados:

La oferta de cuidados propuesta es de mínimos, pudiendo ampliarse de acuerdo a las particularidades y/o posibilidades de cada situación o centro.

De forma esquemática la propuesta es la siguiente:

GRUPO	ESTRATIFICACIÓN DEL PACIENTE	SEGUIMIENTO	QUÉ HAY DE HACER
1	PRIMER AÑO DE TAR	<ul style="list-style-type: none"> - Control 1-2 meses después del inicio de TAR y continuar cada 3-4 meses hasta tener la CV indetectable y CD4>200. - Visita presencial. - Controles posteriores según el grupo de estratificación del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - CD4, CV y analítica general, incluyendo el cribaje de ITS. - Evaluación de profilaxis de infecciones oportunistas. - Vacunaciones.
2	BAJA COMPLEJIDAD <ul style="list-style-type: none"> - CV indetectable > 1 año con TAR estable y CD4>200, bien tolerado y buena adherencia. - Ausencia de comorbilidades o bien controladas. - No conductas de riesgo. - Buen soporte social y familiar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Control cada 6-8 meses. - Visita presencial alternando con visita telemática. 	<ul style="list-style-type: none"> - CV y analítica general en cada visita. - CD4 cada 12 meses. - Serología luética cada 12 meses.
3	PACIENTE CON MALA ADHERENCIA/FRACASO VIROLÓGICO/SEGUIMIENTO IRREGULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Control cada 1-3 meses hasta tener la CV indetectable. Posteriormente, cada 3-4 meses hasta la resolución del problema que ha generado el fracaso. - Visita presencial. - Visitas adicionales con enfermería para reforzar adherencia. 	<ul style="list-style-type: none"> - CV cada 1-3 meses; cuando CV indetectable, CV y analítica general cada 3-4 meses. - CD4 cada 6-12 meses. - Reforzar adherencia con enfermera.
4	COMORBILIDAD/DEPENDENCIA / FRAGILIDAD <ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidad avanzada o mal controlada. - Enfermedades psiquiátricas / deterioro cognitivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Control cada 4-6 meses. - Visita presencial. - Seguimiento adicional presencial/ telemática por enfermera. - Manejo coordinado con primaria u otras especialidades médicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - CV y analítica general cada 4-6 meses. - CD4 cada 6-12 meses. - Control de factores de riesgo cardiovascular. - Polifarmacia/interacciones/toxicidad. - Consejos sobre estilo de vida. - Despistaje de comorbilidades específicas (osteoporosis, cáncer, EPOC...). - Despistaje de fragilidad.
5	PACIENTE CON PRÁCTICAS DE RIESGO <ul style="list-style-type: none"> - Consumo perjudicial de tóxicos: alcohol, drogas (marihuana, cocaína, heroína). - Práctica Chemsex. - Conductas sexuales de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cada 4-6 meses. - Visita presencial. Para conductas sexuales de riesgo alternar presencial con telemática. - Manejo adicional según el problema (CAS, Psiquiatría, Asistente social) 	<ul style="list-style-type: none"> - CV y analítica general cada 4-6 meses. - CD4 cada 6-12 meses. - Manejo adicional según el problema. Despistaje de ITS cada 3-6 meses, en función de las conductas sexuales de riesgo

a Priorizar la visita con videollamada frente a la telefónica siempre que sea posible.

b En función de la barrera genética del fármaco y el riesgo de resistencias.

c Enfermedad inmunosupresora (trasplante, cáncer, enfermedad que requiera medicación inmunosupresora), cirrosis, insuficiencia renal en progresión o crónica grado IV, comorbilidad no controlada o en progresión que requiera controles más estrechos.

d Despistaje de ITS cada 3-6 meses, en función de las conductas sexuales de riesgo. Reducción de daños: interacciones farmacológicas, reforzar adherencia al TAR, etc.

3. Consulta telemática o visita virtual

La consulta telemática debería cumplir unos requisitos que están especificados en un documento reciente de GeSIDA (https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/09/TELECONSULTA_Guia_GeSIDA.pdf).

Este Grupo de Trabajo considera que las características de la visita telemática deberían ser las siguientes:

1) Tipos:

- Consulta telemática sincrónica (contacto a tiempo real entre el personal sanitario y el paciente):

- Videollamada: es preferible. Más apropiada para pacientes más complejos, con comorbilidades asociadas, circunstancias sociales de riesgo, patología psiquiátrica.

- Llamada telefónica: Priorizar la visita con videollamada frente a la telefónica siempre que sea posible.

- Consulta telemática asincrónicas (email, SMS): deberían limitarse a casos y situaciones especiales y siempre siguiendo las normas de seguridad/confidencialidad.

2) Agenda: Reservar el mismo tiempo que para la visita presencial.

4. Farmacia hospitalaria

Paralelamente al abordaje propuesto anteriormente, potenciando la telemedicina, es necesario que la propuesta vaya acompañada de un cambio en el modelo de dispensación de la medicación antirretroviral. Ello pasaría por la dispensación en farmacia comunitaria o por mensajería. En caso de que no fuera posible, este grupo de trabajo considera que la medicación debería dispensarse cada 3-4 meses, según seguimiento del paciente.

CANDIDATOS Y PAUTAS PARA CAMBIOS DE TRATAMIENTO

1. Perfil de pacientes candidatos a un cambio terapéutico:

Se definen dos escenarios:

- *Pacientes en el que el cambio es necesario y re-activo por la presencia de:*

- Toxicidad asociada.
- Fracaso terapéutico.
- Interacción farmacológica presente.
- Gestación o deseo gestacional.

- *Pacientes en el que el cambio es pro-activo en un intento de simplificar la pauta, mejorar la adherencia, prevenir potenciales interacciones o toxicidades a larga plazo:*

- Simplificación del número de comprimidos (pacientes con regímenes de más de un comprimido al día): cambio a pautas dobles o triples en **STR** disponibles actualmente (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, dolutegravir/lamivudina, dolutegravir/rilpivirina, rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida, y dolutegravir/lamivudina/abacavir) (análisis individual).

- Simplificación del número de fármacos (pacientes con regímenes de un comprimido al día, con pautas triples): cambio a **pautas dobles** como dolutegravir/lamivudina, dolutegravir/rilpivirina (análisis individual).

- Pacientes con potencial riesgo de interacciones medicamentosas [básicamente pautas con potenciador o con algunos de los no análogos (nevirapina, efavirenz y, en menor medida, etravirina)], especialmente en aquellos pacientes con comorbilidades / polifarmacia a quienes pueden añadirse comedamentos en un futuro: cambio a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida , dolutegravir/lamivudina , dolutegravir/lamivudina/abacavir o doravirina.

- Cambios en pacientes sin toxicidad actual pero como medida preventiva; por ejemplo, la sustitución o retirada de un fármaco con toxicidad potencial renal u ósea (en pacientes con riesgo de alteración renal y / o riesgo de osteoporosis (edad > 60 años, menopausia, HTA, diabetes ...)).

- Pacientes con riesgo de mala adherencia por cambios en sus circunstancias (recaída del consumo

de drogas, situación social cambiante, ...): ofrecer tratamientos con mayor barrera genética y mayor margen de olvidos o interrupciones (bictegravir, darunavir, dolutegravir, doravirina).

- Criterios de coste-eficacia: individualizar las decisiones según el paciente y el entorno asistencial.

2. Perfil de pacientes no candidatos a un cambio terapéutico:

Valorar individualmente cada caso y situación clínica:

- Paciente con múltiples fracasos o intolerancias previas y con pocas opciones de cambio que actualmente se mantienen estables, con supresión virológica, a pesar de recibir pautas no consideradas preferentes en la actualidad como la monoterapia con inhibidores de la proteasa.

- Paciente que prefiere mantener el mismo tratamiento: situaciones especiales que hacen que el facultativo no considere al paciente candidato a cambio (motivos relacionados con personalidad y manera de pensar del paciente, etc.)

3. Características de una pauta segura, que aportan algún beneficio:

- Elevada eficacia antiviral y barrera genética.
- Buen perfil de tolerancia / toxicidad a largo plazo.
- Pocas interacciones farmacológicas.
- Pauta de prescripción / administración sencilla, preferiblemente a 1 comp / día.

4. Seguimiento tras el cambio de tratamiento:

- Visita telemática con médico o enfermera al mes, para conocer tolerancia y resolver dudas.

- Control analítico y visita a los 3-6 meses: Si hay cambio de familia de antirretroviral, reducción del número de fármacos y / o se prevén potenciales efectos sobre el perfil metabólico, hepático o SNC, valorar control a los 3 meses; si persiste la supresión viral, seguimiento según el perfil del paciente. Si no se presentan las condiciones citadas anteriormente, puede valorarse el seguimiento cada 6 meses o según el perfil del paciente.

AGRADECIMIENTOS

El grupo quiere agradecer a ViiV Healthcare y a FLS-Science el soporte técnico, que ha facilitado la escritura de este documento.

REFERENCIAS DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS*. 2018;32(11):1431-42.

Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide co-formulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017;4(5):e195-e204.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al.; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18.

Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735-43.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al.; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-31.

Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-e372.

Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355-e363.

Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide,

for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-82.

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390(10107):2063-72.

Orkin C, DeJesus E, Sax PE, et al.; GS-US-380-1489; GS-US-380-1490 study investigators. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389-e400.

Acosta RK, Chen GQ, Chang S, et al. Three-year study of pre-existing drug resistance substitutions and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 treatment-naïve participants. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(8):2153-57.

Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357-e365.

Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018; 5(7):e347-e356.

Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B, Rieger A, Liu H, Acosta R, Collins SE, Brainard DM, Martin H; GS-US-380-4030 Investigators.

Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2): e485-e493.

Symtuza: AMBER, 48 weeks (Eron JJ et al., *AIDS* 2018); EMERALD, 48 weeks (Okin C et al., *Lancet HIV* 2018)

Triumeq: Walmsley SL et al, *N Engl J Med* 2013;369:1807-18; SPRING-2, 48 weeks (Raffi F et al, *Lancet* 2013;381:735-43); FLAMINGO, 48 weeks (Clotet B, et al., *Lancet* 2014; 383:2222-31)

Biktarvy: Stellbrink H-J, et al. *Lancet HIV* 2019;6 (6):e364-72; Wohl DA, et al. *Lancet HIV* 2019;6 (6):e355-63; Sax PE, et al. *Lancet*. 2017;390 (10107):2073-82; Gallant J, et al. *Lancet*. 2017;390 (10107):2063-72; Orkin C, et al. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389-400; Acosta R et al. *J Antimicrob Chemother* 2021 Jul 15;76(8):2153-2157; Molina J-M et al. *Lancet HIV* 2018; 5: e357-65; Daar ES et al. *Lancet HIV* 2018; 5: e347-56; Sax PE et al. *Clin Infect Dis* 2021; 73(2):e485-93

Dovato: GEMINI-1 and GEMINI-2, 48 weeks (Cahn P, et al. *Lancet* 2019; 393: 143-55); TANGO (van Wyk J, et al., *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71:1920-1929)

Juluca: SWORD, 48 weeks (Llibre JM et al., *Lancet* 2018); SWORD, 100 weeks (Aboud M et al., *Lancet HIV* 2019); 148 weeks (van Wyk J et al., *JAIDS* 2020)

Doravirina: DRIVE-FORWARD, 48 weeks (Jean-Michel Molina et al., *Lancet HIV* 2018); DRIVE-FORWARD, 96 weeks (Jean-Michel Molina et al., *Lancet HIV* 2020;7:16-26); DRIVE-AHEAD, 48 weeks (Chloe Orkin et al., *Clin Infect Dis* 2019;68(4):535-44); DRIVE-AHEAD, 96 weeks (Chloe Orkin et al. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):33-42); DRIVE-SHIFT, 48 weeks (Margaret Johnson et al., -. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:463-472); DRIVE-SHIFT, 144 weeks (rincy Kumar et al., *JAIDS* 2021).

Nota: Las recomendaciones de fármacos y pautas se basan en los ensayos clínicos de cada una de las combinaciones.