Farmacia Hospitalaria 48 (2024) 171–175

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original breve

Persistencia de los tratamientos con dolutegravir/lamivudina y bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida en personas con VIH en la práctica real

Lorena Martín-Zaragoza[a,*], Javier Sánchez-Rubio-Ferrández[a], Alberto Onteniente-González[a], Marcos Gómez-Bermejo[a], Sergio Julio Rodríguez-Álvarez[b], Alfonso Monereo-Alonso[b] y Teresa Molina-García[a]

[a] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España
[b] Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 17 de octubre de 2023
Aceptado el 3 de febrero de 2024

Palabras clave:
Persistencia
VIH
Terapia antirretrovírica
Dolutegravir
Bictegravir

RESUMEN

Objetivos: los objetivos fueron comparar la persistencia de los tratamientos dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) y bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida (BIC/FTC/TAF) y analizar los factores que influyen en su discontinuación.
Métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal. Se incluyeron todos los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mayores de 18 años tratados con DTG/3TC o BIC/FTC/TAF en nuestro centro.

La persistencia tras el primer año se comparó mediante la prueba χ^2. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.
Resultados: se incluyeron 358 pacientes. El 99,5% frente al 90,9% de los pacientes fueron persistentes después del primer año para DTG/3TC y BIC/FTC/TAF respectivamente ($p < 0{,}001$).

La persistencia con DGT/3TC fue de 1.237 días (IC95% 1.216-1.258) y la persistencia con BIC/FTC/TAF fue de 986 días ([IC95% 950-1.021]; $p < 0{,}001$). La diferencia se mantuvo cuando se ajustó por las covariables con el modelo de regresión de Cox (HR = 8,2 [IC95% 1,03-64,9], $p = 0{,}047$).

El principal motivo de interrupción del BIC/FTC/TAF fue la toxicidad/tolerabilidad.
Conclusiones: en nuestro estudio los pacientes tuvieron una persistencia elevada. Los pacientes en tratamiento con DTG/3TC fueron más persistentes en comparación con BIC/FTC/TAF, aunque estos tienen peores características basales. La principal razón para la interrupción de BIC/FTC/TAF fue la tolerabilidad/toxicidad.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Real-world persistence with dolutegravir/lamivudine versus bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamide among people with HIV

Keywords:
Persistence
HIV
Antiretroviral therapy
Dolutegravir
Bictegravir

ABSTRACT

Objetives: The main objective was to compare the persistence between dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) and bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide (BIC/FTC/TAF) and to analyze reasons for discontinuation.
Methods: We conducted a retrospective, non-interventional, descriptive and longitudinal study. All human immunodeficiency virus (HIV) patients over 18 years treated with DTG/3TC or BIC/FTC/TAF in our center were included.

Persistence after first year was compared using the χ^2 test. Kaplan-Meier survival analysis was performed.
Results: Three hundred fifty-eight patients were included. 99.5% versus 90.99% of patients were persistent after the first year for DTG/3TC and BIC/FTC/TAF respectively ($p = 0.001$).

Persistence with DGT/3TC was 1,237 days (IC95% 1,216-1,258) and persistence with BIC/FTC/TAF was 986 days ([IC95% 950-1,021]; $p < 0.001$). The difference was remained after adjusting for covariates with the cox regression model (HR = 8.2 [IC95% 1.03-64.9], $p = 0.047$).

The main reasons for discontinuation for BIC/FTC/TAF were toxicity/tolerability.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lmartinz@salud.madrid.org (L. Martín-Zaragoza).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.02.002
1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conclusion: In our study patients had a high persistence. Patients on DTG/3TC treatment were more persistent compared to BIC/FTC/TAF, although BIC/FTC/TAF have worse baseline characteristics. The main reason for discontinuation of BIC/FTC/TAF was tolerability/toxicity.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una infección crónica, que gracias al tratamiento antirretrovírico (TAR), presenta bajas tasas de mortalidad en el mundo desarrollado[1].

La persistencia diferencial entre poblaciones de pacientes es un marcador subrogado de efectividad y seguridad, que puede proporcionar datos para la individualización del tratamiento[2].

Estudios han demostrado que los regímenes de un solo comprimido mejoran la adherencia y presentan una persistencia más prolongada en comparación con los regímenes de múltiples comprimidos[3–5].

Las combinaciones habituales en nuestro centro son dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) y bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida (BIC/FTC/TAF), pues el resto de pautas pueden resultar menos eficientes o, como en el caso de dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC), que requiere la determinación de HLA-B*5701, retrasando el inicio del tratamiento[1].

El objetivo principal del estudio es estimar la tasa de persistencia al tratamiento de las 2 terapias antirretrovirales preferentes más frecuentes en nuestro ámbito y estudiar los factores que influyen en el cambio o suspensión del tratamiento.

Métodos

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal. La población de estudio fueron pacientes VIH que iniciaron tratamiento con BIC/FTC/TAF y DTG/3TC hasta el 1 de abril de 2021.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de VIH, pacientes a los que se hayan dispensado tratamiento con DTG/3TC o BIC/FTC/TAF.

La variable principal fue la persistencia, que se definió como la medida continua cuando se tiene en cuenta el número de días en los que el paciente recogía medicación sin exceder el periodo de discontinuación predefinido. Por otro lado, la persistencia se consideró una medida categórica cuando a un tiempo determinado, se identificó que la prescripción se encontraba activa y que el paciente había recogido medicación a intervalos que no excedieran el periodo de discontinuación. Se midió de esta forma la persistencia tras un año de tratamiento.

El periodo de discontinuación es el tiempo entre la finalización de la medicación dispensada y la siguiente dispensación, se escogió un periodo de discontinuación máximo de 90 días[6].

Se excluyeron del estudio los cambios por simplificación y otros motivos exclusivamente de eficiencia.

Como variables secundarias se tuvieron en cuenta: la edad al inicio del tratamiento, el sexo al nacer, la carga vírica plasmática (CVP) al inicio del tratamiento, los recuentos de linfocitos T-CD4 al inicio del tratamiento, naive, número de líneas de medicación antiretrovírica previa, si hay un cambio o interrupción durante el tratamiento, motivo de dicho cambio o interrupción, índice de comorbilidad de Charlson, duración del tratamiento y la adherencia, que se midió mediante la tasa de posesión de la medicación (TPM).

En el análisis estadístico se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas para expresar las variables cualitativas, y la media ± desviación estándar (SD) o la mediana y rango intercuartílico (RIC) para expresar las variables cuantitativas.

Se determinó la tasa de discontinuación, definida como la densidad de incidencia por cada 1.000 pacientes-año.

En cuanto a las características de las poblaciones, las variables cualitativas se compararon mediante la distribución χ^2 y las variables cuantitativas mediante prueba de U de Mann-Whitney y distribución t de Student según correspondiera en función del análisis de normalidad.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se determinaron los factores influyentes en la misma mediante la regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v27.0.

Este estudio fue autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos.

Resultados

Se incluyeron 358 pacientes, el 79,3% hombres, el 5,2% naive y edad media de 47,4 ± 12 años. El 48,9% fueron tratados con BIC/FTC/TAF.

El número de copias de la CVP basal era inferior a 200 copias/mililitro en el 91,3% de los pacientes y el recuento de linfocitos-CD4 era inferior a 200 linfocitos/mililitro en el 9,5% de los pacientes.

La media del número de TAR previa fue de 3,5 ± 2,6 y el índice de comorbilidad de Charlson fue de 1 ± 1,7.

Las características demográficas y clínicas se encuentran en la tabla 1.

La TPM global fue 95,4 ± 11,1 (TPM con DTG/3TC fue 96,5 ± 6,4 y TPM con BIC/FTC/TAF fue 94,0 ± 14,7). No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El 99,5% de los pacientes con DTG/3TC fueron persistentes el primer año de tratamiento. Sin embargo, la persistencia en el primer año de tratamiento de los pacientes tratados con BIC/FTC/TAF fue del 90,9% ($p < 0{,}001$).

La tasa global de discontinuación del tratamiento por cada 1.000 pacientes-año fue de 0,09, siendo la de DTG/3TC de 0,02 y de BIC/FTC/TAF de 0,22.

La media de la persistencia global fue de 1.197 días (IC95% 1.172-1.221). La persistencia con DTG/3TC fue de 1.237 días (IC95% 1.216-1.258) y la persistencia con BIC/FTC/TAF fue de 986 días ([IC95% 950-1.021]; $p < 0{,}001$) (fig. 1). La diferencia se mantuvo cuando se ajustó por las covariables (adherencia, edad, sexo, CV, linfocitos-CD4, naive e índice de comorbilidad de Charlson) con el modelo de regresión de Cox (HR = 8,2 [IC95% 1,03-64,9], $p = 0{,}047$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de las variables estudiadas.

Los motivos de discontinuación con BIC/FTC/TAF fueron: toxicidad/tolerabilidad ($n = 8$), aparición de comorbilidades ($n = 3$), falta de adherencia ($n = 2$), petición del paciente ($n = 1$) y falta de eficacia ($n = 1$).

En los pacientes en tratamiento con DTG/3TC, solo discontinuó el tratamiento un paciente por toxicidad/tolerabilidad.

Discusión

En nuestro estudio se han comparado 2 terapias basadas en inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) y se ha observado que la persistencia con DGT/3TC y BIC/FTC/TAF fue elevada.

En un estudio realizado por Korten et al., a los 12 meses habían discontinuado el 5,6% de los pacientes en tratamiento con INSTI.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas

Características	Total		DTG/3TC		BIC/FTC/TAF		Significación estadística
	$n = 358$	100%	$n = 183$	51,1%	$n = 175$	48,9%	
Edad (media ± SD)							
	47,4 ± 12,4		46 ± 12,7		48,9 ± 11,9		**$p = 0{,}024$**
Sexo							
Masculino	$n = 282$	79,3%	$n = 154$	84,6%	$n = 128$	73,1%	**$p = 0{,}011$**
Femenino	$n = 75$	20,7%	$n = 28$	15,4%	$n = 47$	26,9%	
Naive							
	$n = 19$	5,2%	$n = 3$	1,63%	$n = 16$	8,9%	**$p = 0{,}003$**
CV < 200 copias							
	$n = 327$	91,3%	$n = 177$	96,7%	$n = 150$	85,7%	**$p < 0{,}001$**
Linfocitos CD4 <200/ml							
	$n = 34$	9,5%	$n = 4$	2,2%	$n = 30$	17,1%	**$p < 0{,}001$**
N.° TAR previa (media ± SD)							
	3,5 ± 2,6		3,2 ± 2,3		4,0 ± 2,9		**$p = 0{,}005$**
Índice comorbilidad de Charlson							
	1 ± 1,7		0,5 ± 1,1		1,4 ± 1,8		**$p < 0{,}001$**

Además, se observó que la persistencia fue mayor en comparación con inhibidores de proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN)[7].

Existen estudios que comparan la persistencia de regímenes en un solo comprimido con los regímenes de varios comprimidos[3–5]. Sin embargo, existe poca evidencia científica en la persistencia entre los regímenes de un solo comprimido.

En un estudio realizado por Wang et al., el 72,5% de pacientes en tratamiento con DTG fueron persistentes a los 12 meses, sin embargo, los motivos de las interrupciones no se analizaron. Por otro lado, se analizaron otras combinaciones con DTG, tanto de uno como de varios comprimidos[8]. En nuestra población, la persistencia en el primer año de tratamiento con DTG/3TC fue mayor (el 99,5% de los pacientes).

De manera similar, en nuestra población, la tasa de discontinuación de DTG/3TC también fue baja, 0,02 por cada 1.000 pacientes-año. Suárez-García et al. observaron que las tasas de discontinuación con DGT/3TC fueron bajas, interrumpieron el tratamiento por efectos adversos 4 de los 255 pacientes durante las primeras 48 semanas[9].

En cuanto al tratamiento basado en bictegravir, Molina et al. demostraron que menos del 1% discontinuaron antes de las 48 semanas[10]. En la práctica real, Nasreddine et al. observaron que el 6,5% interrumpieron su tratamiento con BIC/FTC/TAF durante 48 semanas (7,4 interrupciones por 1.000 pacientes-año)[11]. En nuestro estudio, la tasa de discontinuación de BIC/FTC/TAF fue mucho menor (0,22 por cada 1.000 pacientes-año).

En nuestro estudio, la tasa de discontinuación de BIC/FTC/TAF fue mayor que con DGT/3TC. Sin embargo, son poblaciones muy diferentes. Los pacientes en tratamiento con BIC/FTC/TAF eran mayores, había más pacientes con CV > 200 copias y con linfocitos-CD4 < 200/ml y presentaron un mayor índice de comorbilidad de Charlson en comparación con los pacientes en tratamiento con DGT/3TC. Eaton et al. observaron que factores como el tipo de TAR, sexo, menor recuento

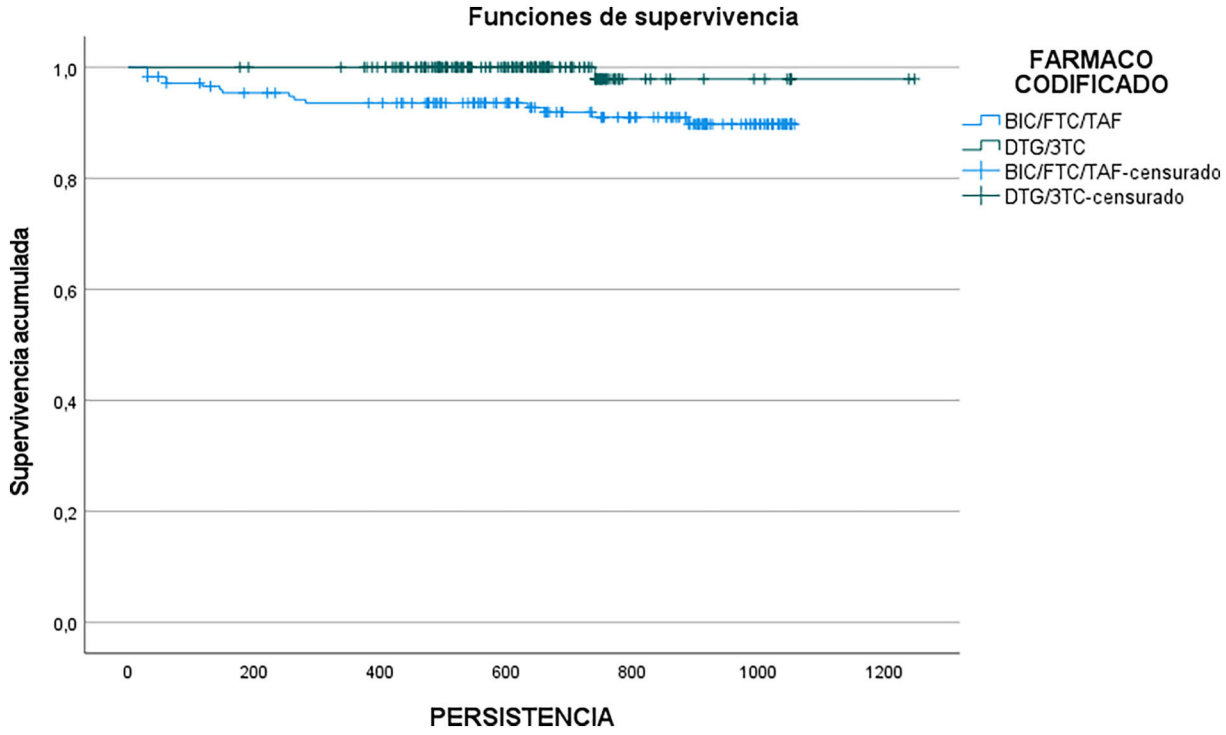

Figura 1. Persistencia DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF.

de células CD4 e inicio en años más recientes se asociaron significativamente con la modificación del régimen[12].

La adherencia al TAR permite obtener una CVP indetectable del VIH, aumentando la calidad de vida y la supervivencia[13]. Por otro lado, en otros estudios se observa que existe una relación entre la adherencia y la persistencia al TAR[4]. En este estudio, los pacientes en tratamiento con DTG/3TC eran más persistentes que los que estaban en tratamiento con BIC/FTC/TAF. Sin embargo, no se ha observado relación entre la adherencia y la persistencia, lo que puede ser debido a que la tasa de adherencia de ambos fármacos es elevada y/o al sesgo de la utilización de la TPM que puede sobreestimar la adherencia[14].

En nuestra población el principal motivo de interrupción de BIC/FTC/TAF fue la toxicidad/tolerabilidad. En un estudio observacional de cohortes el principal motivo de interrupción también fue la toxicidad/tolerabilidad[15].

La principal limitación de los estudios retrospectivos es que puede existir sesgo de selección, en este sentido, la limitación de este estudio son las diferencias entre las 2 poblaciones comparadas. Los pacientes en tratamiento con BIC/FTC/TAF tenían peores características basales, y el hecho de que estos pacientes presenten más comorbilidades puede estar relacionado con la aparición de efectos secundarios y menor adherencia derivada de la polifarmacia. No obstante, la persistencia en ambas poblaciones ha sido muy elevada y se ha mantenido la diferencia estadísticamente significativa ajustando por las covariables.

Conclusiones

La persistencia global con las terapias seleccionadas fue muy elevada. Sin embargo, se observó que los pacientes en tratamiento con DTG/3TC fueron más persistentes en comparación con BIC/FTC/TAF, aunque las características clínicas basales de estos últimos eran peores y este aspecto debe validarse en estudios prospectivos.

La principal razón para la interrupción de BIC/FTC/TAF fue la toxicidad/tolerabilidad.

Aportación a la literatura científica

La persistencia diferencial entre poblaciones de pacientes es un marcador subrogado de efectividad y seguridad.

Múltiples estudios comparan la persistencia de regímenes de un solo comprimido con los regímenes de múltiples comprimidos, sin embargo, existen pocos estudios que comparen la persistencia de regímenes de un solo comprimido. En este estudio se quiere describir la persistencia de *dolutegravir/lamivudina* y *bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida*, los 2 regímenes de un solo comprimido más comunes en la actualidad.

Responsabilidades éticas

Se ha respetado las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont y el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina.

Consentimiento informado

Se solicitó la exención de consentimiento informado al Comité Ético que aprobó la investigación. Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, sería muy complicado contactar con todos los participantes debido al número elevado de pacientes y que algunos de ellos no se encuentran en seguimiento en el momento actual.

Financiación

Ninguna

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones

Todos los autores participaron por igual para la publicación de este artículo.

Presentación en congresos

Se presentó en el 27th EAHP Congress, Lisboa, los días 22, 23 y 24 de marzo de 2023.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Lorena Martín-Zaragoza: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Javier Sánchez-Rubio-Ferrández:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Alberto Onteniente-González:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Marcos Gómez-Bermejo:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Sergio Julio Rodríguez-Álvarez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Alfonso Monereo-Alonso:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Teresa Molina-García:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

1. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana actualización enero 2023. [consultado 24 Jul 2023]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/.
2. Sweet D, Song J, Zhong Y, Signorovitch J. Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19537. doi: 10.7448/IAS.17.4.19537.
3. Hines DM, Ding Y, Wade RL, Beaubrun A, Cohen JP. Treatment adherence and persistence among HIV-1 patients newly starting treatment. Patient Prefer Adherence. 2019. doi: 10.2147/PPA.S207908.

4. Cohen J, Beaubrun A, Bashyal R, Huang A, Li J, Baser O. Real-world adherence and persistence for newly-prescribed HIV treatment: single versus multiple tablet regimen comparison among US medicaid beneficiaries. AIDS Res Ther. 2020;17(1):12. doi: 10.1186/s12981-020-00268-1.
5. Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: a multicentre retrospective cohort study. J Infect. 2017 doi: 10.1016/j.jinf.2017.01.012.
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health. 2008;11(1):44–7.
7. Korten V, Gökengin D, Eren G, Yıldırmak T, Gencer S, Eraksoy H, et al. HIV-TR Study Group. 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.
8. Wang X, Schmerold L, Naito T. Real-world medication persistence among HIV-1 patients initiating integrase inhibitor-based antiretroviral therapy in Japan. J Infect Chemother. 2022;28(11):1464–70. doi: 10.1016/j.jiac.2022.07.005.
9. Suárez-García I, Alejos B, Hernando V, Viñuela L, Vera García M, Rial-Crestelo D, et al. Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS). Effectiveness and tolerability of dolutegravir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in clinical practice. J Antimicrob Chemother. 2023;78(6):1423–32. doi: 10.1093/jac/dkad102.
10. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, 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):e357–65. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
11. Nasreddine R, Florence E, Yombi JC, Henrard S, Darcis G, Van Praet J, et al. Belgian Research on AIDS and HIV Consortium (BREACH). Efficacy, durability, and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide for the treatment of HIV in a real-world setting in Belgium. HIV Med. 2023 doi: 10.1111/hiv.13493.
12. Eaton EF, Tamhane A, Davy-Mendez T, Mathews WC, Moore RD, Saag MS, et al. Trends in antiretroviral therapy prescription, durability and modification: new drugs, more changes, but less failure. AIDS. 2018;32(3):347–55. doi: 10.1097/QAD.0000000000001708.
13. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. Medicine (Baltimore). 2015;94(42), e1677. doi: 10.1097/MD.0000000000001677.
14. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. Ars Pharm [Internet]. 2018;59(3):163–72 [consultado 24 Jul 2023]; 2018. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340989420180003001638lng=es.
15. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, Inciarte A, de la Mora L, González-Cordón A, et al. Real-life experience with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. J Antimicrob Chemother. 2022;77(4):1133–9. doi: 10.1093/jac/dkab481.