

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida



Panel:**Coordinadores:**

José López Aldeguer, Federico Pulido, Rosa Polo

Componentes:

Antonio Antela, Jose R. Arribas, Julio Arrizabalaga, Juan Berenguer, Bonaventura Clotet, M^a José Galindo, José M^a Gatell, Juan González García, José Antonio Iribarren, José María Kindelán, Pablo Labarga, Fernando Lozano, Esteban Martínez, Celia Miralles, José M^a Miró Meda, Santiago Moreno, Daniel Podzamczar, Joaquín Portilla, Esteban Ribera, Melcior Riera, Antonio Rivero, Rafael Rubio, Jesús Santos, Juan Miguel Santamaría, Jesús Sanz, Ferran Segura, Vicente Soriano, Montserrat Tuset, Pompeyo Viciano

Agradecimientos:

Gesida y el PNS agradecen a las siguientes personas sus comentarios a la versión preliminar expuesta en la página web, y que han contribuido a enriquecer o matizar el documento: Dr. Manuel Cotarelo, Dr. Manuel Distel, Dr. Pere Domingo, Dr. Ismael Escobar, Dr. Víctor Gutiérrez Rave, Dr. Hernando Knobel, Dra Cindy McCoig, Dr. Jaime Locutura, Dr. Juan Carlos López Bernaldo de Quirós, Dr. Josep Mallolas, Dr. Francisco Pascuau, Dra. Maria Jesús Pérez Elías, Dr. José A. Pérez Molina, Dr. Juan A. Pineda, Dr. Pablo Rivas, Dr. Oscar Serrano y Dra. Belén Vendrell.

Índice

Resumen

01. Introducción

- Recomendaciones basadas en la evidencia
- Consideraciones generales

02. Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral.

- Manifestaciones clínicas
- Linfocitos CD4
- Carga viral plasmática del VIH
- Niveles plasmáticos de fármacos
- Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

03. Infección aguda por el VIH

04. Infección crónica por el VIH

04.1. Pacientes sin TARV previo

Cuándo iniciar el TARV

- Evaluación del riesgo de progresión
- Riesgo de progresión en pacientes no tratados.
- Respuesta virológica e inmunológica en función del momento del inicio del TARV
- Respuesta clínica (progresión a sida y mortalidad) en función del momento del inicio del TARV.
- Riesgo de toxicidad del tratamiento en función del momento del inicio del tratamiento antirretroviral.

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y análogo de nucleótido

 - Combinaciones de TARV con tres AN

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

 - Pautas con nevirapina frente a pautas con IP
 - Pautas con nevirapina frente a pautas con 3 AN.
 - Pautas con efavirenz frente a pautas con IP.
 - Pautas con efavirenz frente a pautas con 3 AN.
 - Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina

- Inhibidores de la proteasa

 - Combinaciones de TARV que incluyan IP potenciados

 - Comparaciones entre IP

04.2. Pacientes con TARV previo

Fracaso terapéutico del TARV

- Factores que influyen en el fracaso terapéutico
- Criterios de cambio de TARV por fracaso terapéutico
- Recomendaciones generales de cambio de TARV por fracaso virológico

- Cambio de TARV tras primer fracaso (tratamientos de segunda línea)

- Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene 3 AN

- Cambio de TARV tras el primer fracaso de un régimen que contiene 2 AN y 1 NN

- Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene IP

- Cambio de TARV tras más de un fracaso terapéutico (tratamientos de rescate)

Objetivos

Alternativas en las terapias de rescate

Inhibidores de la proteasa potenciados:

Enfuvirtida (T-20)

Dos inhibidores de la proteasa potenciados

Tratamiento de la infección VIH en el paciente sin opciones terapéuticas.

Tratamiento con ≥ 5 fármacos antirretrovirales (“mega-HAART”)

Suspensión del TARV en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos

Tratamientos con pautas de TARV no supresoras

Introducción de nuevos fármacos antirretrovirales en situación de ensayo clínico avanzado.

04.3. Simplificación del TARV eficaz.

Reducción del número de fármacos.

Reducción del número de comprimidos y/o de dosis.

Simplificación con efavirenz.

Simplificación con nevirapina.

Simplificación con abacavir.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación de TARV.

Simplificación con atazanavir.

Simplificación a regímenes de administración en una vez al día.

05. Adherencia

06. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral.

07. Interacciones farmacocinéticas

08. Hepatopatía crónica y tratamiento antirretroviral

Toxicidad hepática de los antirretrovirales.

Uso de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y TARV en pacientes coinfectados

Tratamiento de la hepatitis crónica B y TARV en pacientes coinfectados

09. TARV en el embarazo y prevención de la transmisión materno-fetal

10. Profilaxis post-exposición

Profilaxis post-exposición ocupacional

Profilaxis post-exposición no ocupacional

11. Nuevas estrategias terapéuticas

Interrupciones supervisadas del tratamiento

Tratamientos inmunomediados

Citocinas: IL-2

Inmunizaciones terapéuticas

Nuevos antirretrovirales

12. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales.

Referencias bibliográficas

Abreviaturas usadas:

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
BID	Fármaco o pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CVP	Carga viral plasmática
TARV	Tratamiento antirretroviral; tratamiento antirretroviral de alta eficacia
d4T	estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
EFV	Efavirenz
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con dosis mínimas de ritonavir
IST	Interrupción estructurada del tratamiento
LPV	Lopinavir
NFV	Nelfinavir
NN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
NVP	Nevirapina
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir DF
TPV	Tipranavir
ZDV	Zidovudina

Resumen

Objetivo: Efectuar una actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) para los adultos infectados por el VIH.

Métodos: Estas recomendaciones se han consensado por un panel del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Para ello se han revisado los avances en la fisiopatología del VIH, los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética, publicados en revistas biomédicas o presentados en congresos en los últimos años. Se han definido tres niveles de evidencia según la procedencia de los datos: estudios aleatorizados (**nivel A**), de cohortes o de caso-control (**nivel B**), u opinión de expertos (**nivel C**). En cada una de las situaciones se ha establecido recomendar, considerar o no recomendar el TARV.

Resultados: En el momento actual, el TARV con combinaciones de **tres** fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (AN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (NN) o 2 AN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) **potenciado con ritonavir**. En los pacientes con infección por VIH sintomática se recomienda iniciar el TARV. En los pacientes asintomáticos el inicio de TARV se basará en la cifra de linfocitos CD4/ μ L y en la carga viral plasmática (CVP): 1) En pacientes con linfocitos CD4 <200 células/ μ L se recomienda iniciar el TARV; 2) En pacientes con linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/ μ L en la mayoría de las ocasiones se debe recomendar el tratamiento, si bien se podría diferir cuando la cifra de linfocitos CD4 se mantiene próxima a 350 células/ μ L y la CVP es baja. 3. En los pacientes con linfocitos CD4 >350 células/ μ L se puede diferir el inicio del TARV. El objetivo del TARV es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TARV juega un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas en los fracasos del TARV son limitadas por la aparición de resistencias cruzadas. Los estudios genotípicos en estos casos son de utilidad. La toxicidad es un factor limitante del TARV, aunque sus beneficios, en la mayoría de los casos, superan los posibles perjuicios. También se comentan los criterios de TARV en la infección aguda, embarazo y profilaxis post-exposición así como el manejo de la coinfección por el VIH y los VHC y VHB.

Conclusiones: La cifra de linfocitos CD4 es el factor de referencia más importante para iniciar el TARV en pacientes asintomáticos. Por otra parte, el número considerable de fármacos disponibles, los métodos más sensibles de monitorización de la CVP, y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas deban ser, cada vez más, mucho más individualizadas.

1. INTRODUCCION

El Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) editó por primera vez en junio de 1995 sus recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) en el adulto, que se actualizaron periódicamente en función de los nuevos conocimientos sobre la enfermedad, su prevención y su tratamiento. La cuarta y última edición se publicó en noviembre de 1997¹. También se editaron dos publicaciones dedicadas a la infección por el VIH en la edad pediátrica. Por otra parte, en Mayo de 1996 se reunió por primera vez el Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) con el objetivo de elaborar sus recomendaciones sobre el TARV en la infección por el VIH. Tras la publicación de aquellas primeras recomendaciones², el GESIDA se comprometió a una revisión continua de las mismas, habiéndose actualizado desde entonces bianualmente en colaboración con el PNS, la última de ellas en el año 2004³. Además se efectuaron dos actualizaciones, en los años 2003 y 2005, que se publicaron en la página web de GESIDA. Por otra parte, distintas instituciones y sociedades científicas internacionales han elaborado y actualizado sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales⁴⁻⁶.

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos científicos más relevantes extraídos de revistas científicas o de comunicaciones a congresos. En base a estos datos el comité ha revisado las últimas recomendaciones. Los pilares fundamentales de estas guías se apoyan en los siguientes puntos: 1º. La erradicación del VIH no es posible a corto-medio plazo⁷. No obstante, se ha demostrado que el TARV puede restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección⁸. Por otra parte, se ha observado que a medio-largo plazo existe una toxicidad crónica del TARV (p.ej. lipodistrofia)⁹ y que es difícil mantener la adherencia al mismo¹⁰. En este documento se realizan unas nuevas recomendaciones de cuándo y cómo se debe iniciar el TARV. También se revisa la actitud a tomar en determinadas situaciones de fracaso virológico y se mantiene el apartado sobre simplificación del TARV aunque este tema esté perdiendo vigencia en la medida en que los tratamientos son más sencillos. 2º. En los últimos años se han realizado notables avances en el conocimiento de las resistencias a fármacos antirretrovirales (FAR) y su aplicación en la práctica clínica¹¹. Otra prueba de laboratorio que ha cobrado cierto protagonismo reciente ha sido la determinación de las concentraciones plasmáticas de FAR, por lo que se le dedica un apartado específico. 3º. El conocimiento de las interacciones medicamentosas tiene una gran importancia en el manejo terapéutico de los pacientes con infección por el VIH. Es un campo en continua evolución y en el cual se amplían los conocimientos de una forma rápida. Por ello, aunque se ha pretendido recoger las interacciones más importantes de los distintos FAR, la información aparecida en estas guías debe ser complementada en otras fuentes (páginas web institucionales, información aportada por la industria farmacéutica o autoridades sanitarias). 4º. Los acontecimientos adversos por FAR son frecuentes y los médicos que atienden a pacientes con infección por el VIH deben conocerlos, a fin de prevenirlos, detectarlos precozmente y manejarlos adecuadamente. En estas guías se ha realizado una exposición de los efectos adversos más frecuentes y de su manejo. 5º. La coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) es frecuente en nuestro país, y constituye una importante causa de morbimortalidad. En los últimos años también han aparecido datos importantes sobre el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC, que han dado lugar a la publicación de guías de tratamiento al respecto. En este documento se

analizan algunos aspectos del manejo del TARV en pacientes con hepatopatía, como la potencial hepatotoxicidad de los FAR y las interacciones con los fármacos utilizados en el tratamiento de las hepatitis crónicas virales. 6º. El TARV en el embarazo y en la prevención de la transmisión materno-fetal constituye un campo de enorme interés en el que se ha acumulado una importante información en los últimos años, habiéndose realizado distintas recomendaciones sobre este tema. En este documento se actualizan las recomendaciones del año 2001 de GESIDA, la Asociación Española de Pediatría, el PNS y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia¹². 7º. La profilaxis post-exposición sigue sujeta a debate. En el documento se recogen las últimas recomendaciones sobre profilaxis tras exposición ocupacional o no, realizadas por los CDC^{13, 14} y se actualizan las recomendaciones sobre profilaxis tras exposición no-ocupacional recogidas en un documento realizado por GESIDA/PNS/ CEESCAT¹⁵. 8º. Se ha actualizado el apartado en el que se discute el papel de las nuevas estrategias terapéuticas; y, 9º. Dada la creciente importancia del uso racional de fármacos en el marco de sistemas públicos de salud con presupuestos limitados, se ha actualizado el último apartado en el que se aportan los precios de los antirretrovirales.

En definitiva, el presente documento resulta de la confluencia de las dos iniciativas anteriormente citadas, que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas de TARV entre GESIDA y el PNS del MSC con el fin de unificar los criterios y evitar la multiplicidad de publicaciones que pudiesen confundir a los profesionales sanitarios dedicados al cuidado clínico y terapéutico de estos pacientes. Este documento se publica en las páginas web de Gesida (www.gesida.seimc.org) y del Plan Nacional sobre el Sida (www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm).

Es preciso recordar que los datos sobre terapia antirretroviral cambian constantemente, por lo que los lectores deben consultar con regularidad otras fuentes de información.

1.1. Recomendaciones basadas en la evidencia

La evaluación del grado de evidencia científica aportado por un determinado estudio de investigación es esencial para la elaboración de documentos con recomendaciones para la práctica clínica. La jerarquización de la evidencia en función de la solidez del diseño es un concepto anclado en la epidemiología clínica y la bioestadística que se ha ido incorporando en los últimos años en este tipo de documentos y que está ligado a todo el cuerpo de conocimientos propios de la llamada “Medicina basada en la evidencia”¹⁶⁻¹⁸.

Para la elaboración de recomendaciones sobre determinadas intervenciones terapéuticas, en este caso el TARV, es fundamental el análisis cuidadoso de ensayos clínicos controlados que demuestren de manera clara los resultados de las distintas intervenciones terapéuticas. Sin embargo, en ocasiones es preciso aprovechar la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de casos y controles¹⁹. Por este motivo y como en las anteriores ediciones de este documento, se han seguido los **niveles de recomendación** utilizados en la primera edición de las Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida que se basan en la procedencia de los datos: **nivel A**: estudios aleatorizados y controlados, **nivel B**: estudios de cohortes o de casos y controles y **nivel C**: estudios descriptivos u opinión de expertos.

1.2. Principios generales

Tras más de 15 años de estudios clínicos con antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH, utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de dos, tres o más fármacos, pueden establecerse los siguientes principios:

1. En el momento actual el TARV de elección se basa en combinaciones de al menos tres fármacos ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y sus costes asociados y aumenta significativamente la supervivencia²⁰⁻²⁹.
2. La adherencia al TARV desempeña un papel primordial en el grado y en la duración de la respuesta antiviral¹⁰. Por ello es imprescindible que se implanten en todos los centros hospitalarios estrategias para mejorar el cumplimiento del TARV de los pacientes infectados por el VIH mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales implicados. Por razones de tolerancia, comodidad, facilidad de cumplimiento y costes económicos, debe intentarse alcanzar estos objetivos con las pautas de TARV mejor toleradas y que mejor se adapten a los hábitos del paciente.
3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la CVP del ARN del VIH (CVP) constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV^{3, 5, 6, 30}. Tanto la cifra de linfocitos CD4 como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas. Ambos tienen valores predictivos independientes acerca de la progresión de la enfermedad. Además, la primera indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia)^{31, 32}.
4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TARV previo debe ser disminuir la CVP por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles, a ser posible mediante técnicas ultrasensibles (<20 a <50 copias/mL), durante el mayor tiempo posible^{3, 5, 6, 33}. En los pacientes pretratados este objetivo puede obtenerse también en una proporción elevada de casos con los nuevos fármacos. Si no se consigue una CVP indetectable debe intentarse mantenerla lo más baja posible.
5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral. La supresión absoluta de la replicación viral con el TARV es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias^{5, 6, 34, 35}. En la actualidad existen métodos genotípicos y fenotípicos de detección de resistencias que pueden ser muy útiles en varias situaciones clínicas, y en especial cuando existe fracaso virológico, aunque son necesarios más estudios para definir su utilidad^{11, 36}. Asimismo, en determinadas situaciones clínicas la medición de los niveles plasmáticos de fármacos puede ser de utilidad.
6. En los pacientes con inmunodepresión avanzada, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos CD4) como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de TARV^{8, 30}. Esta recuperación es lenta y al parecer constante mientras el TARV sea efectivo, aunque podría ser más difícil a partir de un determinado grado de deterioro inmunológico y en pacientes de edad avanzada³⁷.
7. En diciembre de 2006 disponemos de 20 fármacos que pertenecen a cuatro familias que, junto a otras herramientas para guiar el TARV, posibilitan estrategias terapéuticas mucho más dinámicas e individualizadas.
8. La toxicidad a medio y largo plazo de los FAR es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antiviral, limiten o eliminen los efectos secundarios³⁸.
9. Es probable que haya diversas pautas de TARV similares en cuanto a potencia

antirretroviral^{3, 5, 6, 39}, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico o paciente, de los efectos secundarios, la tolerancia y la adherencia, de los tratamientos previos y de la posibilidad de resistencias cruzadas, de las potenciales interacciones farmacológicas, de los costes y de la disponibilidad de FAR. Debe tenerse en cuenta que la gran mayoría de ensayos clínicos han comparado las distintas pautas desde el punto de vista de su eficacia virológica a corto y medio plazo y no tienen un diseño de equivalencia.

10. En la actualidad existe una actitud más conservadora que hace unos años para iniciar el TARV³³, debido fundamentalmente a los efectos secundarios a medio y largo plazo⁹, las dificultades con la adherencia¹⁰ y el riesgo de desarrollo de resistencias³⁶. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH con el TARV actual⁷ y de restaurar la respuesta inmunespecífica frente al VIH^{8, 35}.

11. La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados⁴⁰.

12. La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estos pacientes y de las personas de su entorno.

2. PARAMETROS PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

El recuento de linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros que se utilizan para tomar decisiones respecto al inicio y los cambios en el TARV así como para monitorizar su eficacia. Aunque a continuación se van a tratar por separado, a la hora de valorar la eficacia del TARV deben considerarse conjuntamente. Las decisiones terapéuticas siempre deben ser individualizadas para cada paciente, y se valorarán según sus circunstancias particulares.

2.1. Manifestaciones clínicas

La mayoría de eventos oportunistas se produce en pacientes inmunodeprimidos con criterios de inicio de TARV. La aparición de una infección oportunista (tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis), de síndrome consuntivo asociado al VIH o de una neoplasia relacionada con el sida en un paciente en TARV debe considerarse como un fracaso terapéutico, que en general habrá estado precedido de un fracaso inmunológico y virológico.

La única situación que no puede considerarse como fracaso clínico es la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de TARV en los pacientes con inmunodepresión avanzada y con una respuesta virológica adecuada dado que en este periodo aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4, éstos no son funcionantes desde el punto de vista cualitativo y por tanto no evitan que puedan aparecer eventos oportunistas. En caso de que los pacientes tengan enfermedades latentes, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente: es lo que se llama síndrome de reconstitución inmune^{41, 42}.

Recomendaciones. La evolución clínica se debe monitorizar en todas las visitas, ya que podría constituir motivo de cambio de tratamiento (**nivel C**) (Se trata de una circunstancia rara ya que, en la mayoría de ocasiones, el fracaso clínico suele estar precedido por un fracaso virológico e inmunológico).

Frecuencia de los controles: En la práctica asistencial debe efectuarse un control clínico a las 4 semanas de iniciar el TARV y posteriormente cada 3-4 meses. En los

pacientes con inmunodepresión avanzada se debería realizar un seguimiento clínico más frecuente, al menos inicialmente, mientras que en los pacientes estables se puede alargar más (**nivel C**). Los controles biológicos (CVP, linfocitos CD4) se efectuarán con la misma periodicidad que los controles clínicos, cada 3 ó 4 meses. Es muy importante valorar la adherencia, la toxicidad y las potenciales interacciones farmacocinéticas del TARV en todas las revisiones.

2.2. Linfocitos CD4

Uno de los objetivos del TARV es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los linfocitos CD4, que aparece ya en las primeras semanas tras el inicio del TARV^{8, 30, 43-45}, restaurándose la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria lo que permite suspender las profilaxis de las infecciones oportunistas⁴³⁻⁴⁶. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4, hay una disminución de los linfocitos CD8y de los marcadores de activación del sistema inmunitario que refleja la disminución de la CVP y en tejido linfático^{43, 44}.

El aumento de la cifra de linfocitos CD4 es lento pero constante en el tiempo. No existen datos que permitan definir una respuesta inmunológica adecuada. En general se admite, basándose en los estudios de cinética celular, que durante el primer año debería existir un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD4/ μ l⁴⁷. En ocasiones se observa una discordancia entre la respuesta virológica y la inmunológica. Existen pacientes que mantienen una cifra estable de linfocitos CD4 durante períodos más o menos prolongados a pesar de tener una CVP detectable^{48, 49}, y en otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4 disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP sea indetectable^{50, 51}. En esta segunda situación puede existir una carga viral detectable en tejido linfático debido a que el TARV sea subóptimo⁵⁰. Sin embargo, en otras ocasiones, esta linfopenia en pacientes con viremia controlada se puede deber a otras causas como la hipertensión portal en pacientes con hepatopatía crónica, combinaciones de fármacos tóxicos para los linfocitos CD4 etc.

Recomendaciones. La cifra de linfocitos CD4 es el parámetro más importante para decidir el inicio del TARV. Múltiples estudios de cohortes han demostrado que la cifra de linfocitos CD4 es un factor pronóstico de progresión clínica, mortalidad y beneficio del TARV más importante que la CVP. Por este motivo debe medirse la cifra de linfocitos CD4 en la primera visita para adoptar decisiones respecto al inicio del TARV (**nivel B**). Por el contrario, la cifra de linfocitos CD4 es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento ya que el fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico.

Frecuencia de los controles. En pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3 ó 4 meses; en pacientes estables puede alargarse. Debido a la variabilidad de la técnica (\pm 20%) siempre debe repetirse el recuento de linfocitos CD4 antes de tomar cualquier decisión terapéutica⁵²⁻⁵⁴.

2.3. Carga viral plasmática del VIH

El objetivo del TARV es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. La CVP desciende rápidamente (1-2 log₁₀/mL) tras iniciar el TARV y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la duración de la respuesta⁵⁵⁻⁵⁷. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (<200/50 copias/mL) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas de TARV⁵⁸. En un estudio, de las personas con CVP <100.000 copias/mL el 75% tenían CVP <200 copias/mL a las 8 semanas de iniciado el tratamiento. En caso de comenzar el TARV con CVP más alta (>100.000 copias/mL), la

mediana de tiempo para alcanzar menos de 200 copias/mL fue de 9,2 semanas, lográndolo el 75% en 12,8 semanas⁵⁵. Para conseguir menos de 20 a 50 copias/mL suelen necesitarse 4 semanas más⁵⁵. Algunos pacientes, especialmente aquellos que parten con CVP altas, pueden tardar más de 24 semanas en lograr niveles inferiores a 50-20/ copias/mL⁵⁹.

Es importante alcanzar una CVP menor de 20-50 copias/mL, ya que se ha comprobado que aunque siempre sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático, si la CVP es inferior a esta cifra no se seleccionan mutaciones de resistencia^{60, 61}. Además, la duración de la respuesta virológica a 18-24 meses es mucho mayor en aquellos individuos que logran alcanzar una CVP ≤ 20 copias/mL, frente a los que se mantienen con CVP entre 20 y 500 copias/mL⁵⁶. Aunque algún estudio ha mostrado un mayor riesgo de fracaso en pacientes que experimentan frecuentes rebrotes transitorios de la CVP (*blips*)⁶², en la mayoría de los trabajos éstos no se asociaron a una mayor incidencia de fracaso virológico en los pacientes con respuesta virológica completa⁶³⁻⁶⁶. De todas formas la persistencia de CVP por encima de 50 copias/mL en más de dos determinaciones sucesivas se debe considerar ya fracaso virológico.

Basándose en datos de cinética viral en pacientes con TARV, los criterios de respuesta y fracaso virológicos son los siguientes:

- **Respuesta virológica:** CVP $\leq 50/20$ copias/mL a las 16-24 semanas. Estos pacientes tienen respuesta virológica al mes (disminución $\geq 1 \log_{10}/\text{mL}$), y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.
- **Fracaso virológico:** cualquiera de las siguientes situaciones define el fracaso virológico: a) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TARV, o b) si tras alcanzar una CVP indetectable (≤ 50 copias/mL), ésta vuelva a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Recomendaciones. La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TARV y para definir el fracaso del mismo y, por lo tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento (v. “Pacientes con TARV previo”). Actualmente se admite que la CVP es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario a la cifra de linfocitos CD4. Para el control y seguimiento de la eficacia del TARV debe utilizarse, siempre que sea posible, una técnica ultrasensible de determinación de CVP (**nivel B**). Se debe emplear siempre la misma técnica. Se recomienda confirmar siempre la CVP con una segunda determinación antes de tomar decisiones terapéuticas (**nivel B**).

Frecuencia de los controles. Es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TARV para comprobar si existe respuesta virológica y como medida indirecta de la adherencia. Posteriormente debe realizarse esta determinación cada 3-4 meses, aunque puede ser menos frecuente en pacientes estables. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o tras ser vacunado (p. ej., vacuna antigripal o frente a la hepatitis B), pueden existir rebrotes transitorios de la CVP, por lo que si se dan estos hechos, se recomienda un nuevo análisis tras unas semanas⁶⁷.

2.4. Niveles plasmáticos de fármacos

Algunos estudios han demostrado que existe relación que existe entre las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y su eficacia o el desarrollo de toxicidad. Por este motivo se ha sugerido que la determinación de los niveles plasmáticos de FAR podría ser útil para optimizar su uso⁶⁸.

La monitorización de los niveles terapéuticos de FAR tiene importantes limitaciones en la actualidad. En primer lugar, se circunscribe por el momento a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN) y a los inhibidores de la proteasa (IP). La medición de la forma activa intracelular (trifosfato) de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) presenta una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que la invalida para el uso clínico. Aun en el caso de los NN y los IP, las variaciones interindividuales, e incluso las intraindividuales⁶⁹, en función de diversos factores (interacciones con otros medicamentos, comidas, niveles de alfa1-glucoproteína, variaciones de las isoformas del citocromo P450, etc.) dificultan la interpretación de los resultados. El hecho de que los IP se utilicen en la actualidad, casi de forma generalizada, potenciados con ritonavir (RTV), ha hecho que disminuya la utilidad de la medición de los niveles de IP para valorar su eficacia. Por otro lado, los datos que correlacionan niveles plasmáticos y eficacia derivan fundamentalmente de los estudios de desarrollo de los fármacos, utilizados en monoterapia⁷⁰. Los estudios realizados con regímenes de combinación han revelado resultados dispares, variando según factores diversos que, entre otros, incluyen línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos (distintos IP o NN), o en el caso de los IP, potenciación con RTV⁷⁰⁻⁷⁸. En cuanto a los estudios de toxicidad, se ha demostrado que existe una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias de RTV, alteraciones renales del IDV, hepatotoxicidad de la NVP, pero no con otros como el exantema por NN o hiperlipemia, algunas alteraciones de la forma corporal secundarias a IP o la hepatotoxicidad del LPV⁷⁹⁻⁸². En lo que hace referencia a las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) por EFV, hay datos contradictorios⁸³, pues si inicialmente –según un estudio de 130 pacientes– se observó que había correlación entre niveles y toxicidad⁸⁴, otro trabajo posterior no ha confirmado esta asociación⁸⁵.

Se han realizado pocos estudios que hayan valorado de modo prospectivo la utilidad de la medición de los niveles plasmáticos de FAR. En uno de ellos (estudio Athena), el grupo de pacientes en los que se adoptaron decisiones basadas en la medición de los niveles de NFV e IDV, tuvo menor toxicidad y mejor control virológico que el grupo de pacientes en los que no se realizó⁸⁶. Por el contrario, en el estudio PharmAdapt la toma de decisiones basadas en los estudios de resistencia genotípicos y la medición de niveles de FAR no demostró ser más beneficioso que utilizar sólo los estudios de resistencias⁸⁷.

Una de las aproximaciones más recientes en la búsqueda de parámetros que ayuden a predecir el éxito terapéutico de un TARV es la combinación de estudios de resistencias y estudios farmacocinéticos^{88, 89}. El cociente inhibitorio es la variable que relaciona la concentración del fármaco ($C_{\text{mín}}$) con la sensibilidad viral. El objetivo teórico del cociente inhibitorio es integrar ambas informaciones en un parámetro único que nos ayude a predecir una respuesta adecuada. Puede expresarse de diferentes maneras, pero la más habitual es el cociente de la $C_{\text{mín}}/CI_{50}$ (corregido por la unión a proteínas del fármaco) del aislado del propio paciente. El cociente inhibitorio requiere la realización del estudio fenotípico. Presenta la ventaja de un tratamiento mucho más individualizado y el inconveniente de que requiere técnicas laboriosas y caras. El cociente inhibitorio ha demostrado ser útil principalmente para algunos IP⁹⁰⁻⁹², pero adolece de falta de estandarización y no está suficientemente validado para todos los fármacos.

Recomendaciones. Todavía no existen datos que apoyen el uso sistemático en la práctica clínica de la determinación de los niveles plasmáticos de NN o de IP en pacientes con TARV de inicio o de rescate. Sin embargo, podría ser de ayuda en el manejo de determinadas situaciones clínicas que incluyen el embarazo, pacientes en

multifracaso, interacciones farmacológicas tras trasplante de órganos, **peso extremo, insuficiencia hepática o renal grave**, etc (**nivel C**).

2.5. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

Selección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Las tasas de mutación para los retrovirus se estiman entre 10^4 y 10^5 sustituciones por nucleótido y copia de la cadena de nucleótidos⁹³⁻⁹⁵. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es aproximadamente de un día y la vida media del virus en plasma se estima en 6 horas⁹⁶⁻⁹⁹. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa del VIH y de la rápida renovación de la población viral produce una acumulación de gran cantidad de variantes virales, que reciben el nombre de cuasiespecies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} , dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos¹⁰⁰.

Las mutaciones que confieren resistencias existen en estas cuasiespecies antes del inicio del TARV, pero representan un porcentaje bajo de la población viral total hasta que esta se ve sometida a la presión selectiva del TARV⁹⁸. Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población predominante al cabo de semanas o meses si el tratamiento no llega a suprimir de forma absoluta la replicación viral¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia, existiendo para cada fármaco unas llamadas “principales”, cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de la resistencia en sí y que disminuyen la eficiencia biológica del virus (*fitness*) y otras “secundarias” que, en menor medida, también pueden contribuir a las resistencias y que en general actúan modificando la capacidad replicativa viral.

Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

La aparición de variantes resistentes puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas³⁶. Las genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas que son dianas de la acción de los fármacos (transcriptasa inversa y proteasa), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la mayoría de la población viral a concentraciones crecientes de los distintos fármacos. Ambas comparten ciertas limitaciones: por un lado, las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayor parte de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyen el 20% de la población viral y por otro, existen limitaciones técnicas que dificultan la obtención de resultados fiables cuando el nivel de CVP se sitúa por debajo de 1.000 copias/mL de ARN de VIH³⁶. Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV¹⁰⁶ y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente será sustituida por una sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Es importante interpretar el resultado de las pruebas de resistencias teniendo presente la historia previa del TARV y de posibles estudios de resistencias previos, **así como la adherencia**.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen cada una ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí³⁶. Las técnicas genotípicas son más sencillas de realizar, más accesibles para la mayor parte de los laboratorios, más rápidas y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que un cambio en la sensibilidad hacia un fármaco concreto sea detectable en los ensayos fenotípicos. La mayor limitación de las técnicas genotípicas estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-

fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación, especialmente para algunos fármacos. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere un conocimiento previo por parte del clínico de las consecuencias que tienen las mutaciones detectadas sobre la eficacia de cada fármaco. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de la interacción de distintas mutaciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a todos los FAR, hayan sido utilizados o no. Proporcionan, por lo tanto, información sobre las resistencias a los fármacos que recibe el paciente y sobre las resistencias cruzadas a otros que no usa. Existe una buena correlación entre las dos técnicas existentes en la actualidad, *Virologic Phenosense* y *Virco Antivirogram*¹⁰⁷. Sus mayores desventajas son su coste, su limitada disponibilidad y una mayor demora en la obtención de resultados. En este sentido, una de las compañías que comercializa una de las técnicas fenotípicas ha desarrollado el fenotipo virtual¹⁰⁸, obtenido desde una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Ante un determinado genotipo de un paciente el sistema buscará todos los genotipos coincidentes existentes en su base de datos y calculará el fenotipo medio de estos pacientes. En una modificación reciente (bajo el nombre comercial de *VircoType*®, se añade información de predicción de la respuesta: % de pacientes, con respuesta máxima, respuesta reducida, y abolición de la respuesta virológica ante un determinado genotipo. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos^{107, 108} sobre todo con la familia de los NN y menos con los AN la correlación es bastante más deficiente en pacientes multitratados y faltan datos para los fármacos más recientes (TDF, APV, ATV)¹⁰⁹⁻¹¹¹. Recientemente se han determinado los puntos de corte de elevación de la IC₅₀ que mejor predicen la respuesta virológica (puntos de corte clínicos). Las ventajas de este nuevo método respecto a los previos (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) aún no han sido evaluadas.

En la bibliografía existen numerosos trabajos que han estudiado, en los países desarrollados, la frecuencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda y crónica por el VIH antes de recibir el TARV. Ahora se sabe que la mayoría de las mutaciones puede detectarse durante muchos años y que, como recientemente han confirmado estudios tanto en EEUU como en Europa¹¹²⁻¹¹⁴, la prevalencia de resistencias primarias ha aumentado considerablemente superando en algunos casos el 10%. Sin embargo, para conocer las posibles implicaciones terapéuticas en un país determinado es muy importante que se analicen los datos locales. En España se han realizado varios estudios en ambas situaciones^{115, 116}. En un estudio multicéntrico de pacientes con infección reciente se encontró una prevalencia del 14% de cepas con mutaciones de resistencias¹¹⁷ y además este grupo constató su relación con la prevalencia de pacientes con CVP detectable¹¹⁸. En EEUU se llevó a cabo un estudio para determinar el beneficio clínico y la relación coste-eficacia de efectuar una prueba genotípica de resistencia a todos los pacientes con infección crónica sin TARV previo, utilizando un modelo simulado de infección por el VIH (*The Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications model*), basado en parámetros de la historia natural de la infección obtenidos de la Cohorte MACS. Los autores concluyen que dicha prueba es coste-eficaz en estos pacientes y que, por tanto, debería incluirse en su asistencia^{119, 120}.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Con la aplicación de la CVP en el seguimiento de los pacientes con infección por VIH, la relación entre aparición de resistencias y fracaso virológico se ha hecho evidente, aunque este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos: mientras que es muy claro para los AN, existen datos contradictorios respecto a los IP con los que se ha

constatado fracaso virológico sin evidencia de resistencias¹²¹. En este sentido se ha definido el fenómeno de resistencia celular al detectarse la existencia de bombas de expulsión de los FAR en la membrana celular de los linfocitos y otras células. Así, se han descrito el MDRP-1 (glucoproteína-P) para los IP y la MDRP-4 para los AN¹²². Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Los resultados de estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico de los pacientes en TARV se presentan en la tabla 1¹²³⁻¹³¹. En ellos se compara la eficacia del cambio del TARV cuando se realiza según los resultados de las pruebas de resistencias (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con/sin consejo de expertos o en función de la historia terapéutica previa y/o la experiencia clínica de los médicos. Algunos estudios comparan dos métodos entre sí^{130, 131}. Un metaanálisis de los primeros seis estudios comunicados puso de manifiesto que la utilización de los estudios genotípicos de resistencias para diseñar un TARV de rescate se asociaba a un control virológico significativamente mayor a los 3 y 6 meses, que las decisiones adoptadas según el estándar de tratamiento¹³². Curiosamente estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon métodos fenotípicos con el manejo estándar del TARV¹³². Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se ha comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{130, 131}. Son necesarios pues más datos para aclarar cuál es el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TARV.

En las embarazadas existe una clara relación entre el nivel de CVP y el riesgo de transmisión vertical¹³³. Además se ha observado que este riesgo es 5 veces mayor si existen cepas resistentes a la ZDV y este factor es independiente de la CVP¹³⁴.

Recomendaciones. El estudio de resistencias es útil para los pacientes ya que permiten un mejor uso de los fármacos³⁶ (**nivel A**); también tiene un beneficio para la comunidad, en términos de salud pública, ya que una mejor utilización del TARV disminuiría la aparición de resistencias potencialmente transmisibles (**nivel C**).

En la actualidad se considera indicada la realización selectiva de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial¹¹ en las situaciones expuestas en la Tabla 2.

3. INFECCIÓN AGUDA POR VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, aunque puede pasar desapercibida al ser sus síntomas semejantes a los de virosis comunes, lo que suele retrasar el diagnóstico^{135-138 139}. Es por ello que debe sospecharse en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH y que tenga síntomas compatibles. Como en esta fase aún no hay anticuerpos (período ventana) debe determinarse la CVP del ARN del VIH o si no se puede realizar, efectuar la determinación del antígeno p24. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH son del 100% y del 97% respectivamente¹⁴⁰; los escasos falsos positivos por esta técnica suelen tener CVP baja (<10.000 copias/mL). La sensibilidad y la especificidad de la antigenemia p24 en plasma son del 89% y del 100% respectivamente¹⁴⁰. En general, la CVP de estos pacientes está muy elevada, con frecuencia mayor de 6 log₁₀/mL. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer unas 2 semanas después de la infección y con las pruebas de ELISA actuales la seroconversión se detecta 1-2 semanas después¹⁴¹. Por el contrario, se puede detectar el ARN del VIH en plasma la semana previa al inicio de los síntomas. En todos estos casos debe confirmarse la infección por el VIH mediante el *Western blot*. En la fase inicial el *Western blot* puede ser negativo o mostrar solo alguna banda (indeterminado), por lo

que debe repetirse unas semanas más tarde. El cuadro clínico de la primoinfección se suele presentar como un síndrome parecido al de la mononucleosis o una meningoencefalitis viral¹³⁹. Las manifestaciones clínicas son más numerosas y graves cuanto mayor sea la CVP del paciente. La presencia de fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias se observa con más frecuencia en los pacientes con una primoinfección¹⁴¹. No deben confundirse los casos de infección aguda (diagnóstico antes de la seroconversión) con la infección reciente, que es una infección de menos de seis meses de evolución¹³⁹.

Desde la descripción de los primeros casos de infección aguda por el VIH se sabe que la progresión a sida es más rápida en los pacientes sintomáticos. Estudios de cohortes que han analizado la historia natural de los pacientes no tratados han puesto de manifiesto que la progresión a sida o muerte se asoció a varios factores de riesgo basales, entre los que están la gravedad de la sintomatología aguda (mayor riesgo a mayor número de síntomas, que reflejan una mayor viremia)¹⁴², la cifra inicial de linfocitos CD4// μ L (mayor riesgo si la cifra es menor de 500 cél./ μ L)¹⁴³, el nivel de CVP, tanto en lo que respecta a su aclaramiento inicial (mayor riesgo si es menor de 0.63 log₁₀/mes)¹⁴⁴ como a la viremia que se alcanza a partir del 4º mes (mayor progresión si es mayor de 100.000 copias/mL)¹⁴², y al DNA proviral inicial (mayor progresión si es >3,4 log₁₀ copias/millón de PBMCs)¹⁴³.

El iniciar el TARV en la infección aguda tiene ventajas e inconvenientes¹³⁹. Las ventajas teóricas serían: acortar la duración de la sintomatología; reducir el riesgo de transmisión del VIH, que es muy elevado durante la infección aguda¹³⁶; suprimir la replicación viral y restaurar el sistema inmunitario; reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio); y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{135, 145-149}, lo que sólo se ha logrado al iniciar el TARV antes de la seroconversión, hecho que podría permitir el control inmunológico de la replicación viral sin necesidad posterior de TARV y modificar la historia natural de esta infección, mejorando su pronóstico. Por el contrario, la principal desventaja de iniciar el TARV en la fase aguda es que no erradica la infección¹³⁵, por lo que la duración del tratamiento debería ser indefinida (ya que se desconoce la utilidad de administrar TARV durante un periodo limitado de tiempo). Otros riesgos son el desarrollo de resistencias si la adherencia al TARV no es adecuada, la aparición de toxicidad aguda y crónica y el potencial tratamiento innecesario de los pacientes que hubieran resultado ser no progresores.

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda es controvertido¹⁵⁰, puesto que sus posibles beneficios continúan siendo inciertos. Ello es debido a que la información clínica está limitada a series pequeñas, generalmente sin grupo control, y aún no hay ningún ensayo clínico que haya demostrado un beneficio clínico a medio-largo plazo, en términos de reducir la progresión a sida o muerte, en comparación con iniciar el TARV en la fase crónica de la infección por el VIH¹⁵⁰. Estudios recientes de cohortes^{151, 152} no han encontrado diferencias en la evolución clínica, inmunológica, ni virológica a corto y medio plazo (3 años) entre los pacientes que comenzaron el TARV durante la infección aguda y los que lo hicieron después de la misma (infección reciente). Sin embargo, la evolución inmunológica y virológica de ambos grupos de pacientes tratados fue mejor que la de los pacientes con infección aguda o reciente que no recibieron TARV¹⁵¹⁻¹⁵³.

En cualquier caso, si se decide iniciar el TARV en la infección aguda se pueden utilizar las mismas pautas recomendadas para la infección crónica por el VIH. La elevadísima

CVP de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa (3TC, FTC, EFV, NVP) hacen que se hayan preferido pautas con IP. Sin embargo se ha demostrado que la eficacia de pautas NN es similar^{152, 154, 155}. La CVP es indetectable tras una mediana (IC 95%) de TARV de 11 semanas (9-15 semanas)¹⁵². Siempre que se quiera iniciar TARV debe efectuarse un test de resistencias, tal como se comenta en el apartado 4.5 por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes. En este sentido, recientemente se han descrito algunos casos de infección aguda producidos por una cepa multirresistente y con fenotipo viral dual (R5 y X4), que han causado una inmunosupresión grave y rápida progresión a sida (12-18 meses)¹⁵⁶, por lo que puede ser muy importante conocer el patrón de resistencias del virus transmitido. También se han descrito infecciones por más de una cepa de VIH (duales) que originan una progresión a sida más rápida¹⁵⁷. Por otra parte, como el TARV debería ser indefinido, deben tenerse en cuenta los problemas de adherencia, la potencial aparición de resistencias y la toxicidad crónica^{153, 158}. En este sentido, hay que destacar que se ha observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses de iniciado el TARV es similar a la de los pacientes con infección crónica¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Es evidente que la comercialización de antirretrovirales más seguros reducirán estas reacciones adversas.

Para evitar el TARV indefinido, preservar el sistema inmune y modificar la historia natural de la infección, se han planteado en los últimos años diversas estrategias¹³⁹: 1) Administrar el TARV durante un periodo limitado de tiempo; 2) Administrar el TARV de forma intermitente, con el fin de potenciar la respuesta VIH-específica y controlar la replicación viral sin TARV; 3) Combinar el TARV con inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) o citoquinas (interleuquina-2); y 4) Administrar vacunas terapéuticas en pacientes tratados desde la infección aguda con TARV con el mismo objetivo que en el punto 2. Con ninguna de estas estrategias se ha conseguido hasta ahora el control inmunológico de la replicación viral sin TARV, por lo que si se administra TARV a estos pacientes, su duración debería ser indefinida.

La administración de TARV durante un periodo fijo de tiempo se ha evaluado en varios estudios de cohortes. En un estudio inglés¹⁵⁴ y en otro alemán¹⁶² se administró una pauta basada en NN o IP potenciados respectivamente, durante 3-6 meses, y a los 6-12 meses de suspender el TARV el nivel de viremia y la cifra de linfocitos CD4 fueron similares a los del grupo control. En otros dos estudios, americano¹⁶³ y francés¹⁶⁴, se administró TARV durante unos tres años. Una vez suspendido, la viremia del grupo tratado fue similar a la de las cohortes MACS y SEROCO de pacientes no tratados, respectivamente. Estos resultados coinciden con los de otro estudio, en el que pacientes con infección aguda o reciente recibieron TARV desde tres meses a varios años¹⁶⁵. A las 72 semanas de la interrupción no se encontraron beneficios virológicos ni inmunológicos significativos en relación a un grupo control que llevó tratamiento. Estos estudios demuestran que el TARV administrado desde la infección aguda no modificó el nivel de viremia ("setpoint") de los pacientes y no cambiaría la historia natural de esta infección, aunque solo un seguimiento a largo plazo de estas cohortes indicará si esta estrategia puede acompañarse de un beneficio clínico adicional. Como datos de interés, en uno de estos estudios se comprobó que la respuesta inmunespecífica frente al VIH (proliferativa y citotóxica) se había preservado en los pacientes tratados, aunque a los 12 meses esta respuesta había desaparecido/disminuido en la mayoría de casos¹⁵⁴ y, por otra parte, no se detectaron resistencias.

La administración de TARV de forma intermitente con el fin de potenciar la respuesta VIH-específica y controlar la replicación viral sin TARV se ha evaluado en varios estudios. En un estudio piloto, efectuado en Boston¹⁴⁹, comenzaron el TARV durante la

primera semana del inicio de los síntomas y, tras un año de TARV efectuaron suspensiones del mismo con una duración variable según se controlara o no la viremia (<5.000 copias/mL). El resultado de los ocho primeros casos mostró un buen control a corto plazo de la infección tras una o dos paradas del TARV en cinco de ellos y este control se relacionó con una respuesta proliferativa y CTL VIH-específica. Este fenómeno también se ha observado en modelos animales¹⁶⁶, donde el TARV de la infección aguda por SIV permitió tras varias interrupciones el control inmunológico de la infección sin TARV. Sin embargo, esta estrategia terapéutica no ha tenido buenos resultados a medio plazo. A los dos años de seguimiento, de los 14 pacientes totales que se incluyeron en el estudio de Boston, sólo tres de ellos (21%) permanecían sin TARV, lo que indica que la duración del control inmune de la replicación viral es limitado¹⁶⁷. Por otra parte, si el TARV se inicia inmediatamente después de la seroconversión, los resultados tampoco son alentadores. En un estudio piloto efectuado en nuestro país con 12 pacientes que recibieron TARV en los primeros tres meses desde el inicio de los síntomas, solo cuatro (33%) de ellos tuvieron un adecuado control inmunológico de la infección (viremia <5.000 copias/mL) tras realizar cuatro ciclos de interrupciones fijas (2 meses sin, 4 meses con tratamiento) del TARV¹⁶⁸. Además, esta estrategia no está exenta del riesgo de desarrollo de resistencias^{169, 170}.

Otros estudios han consistido en asociar al TARV citoquinas como el interferón-pegilado o la interleuquina-2 (IL-2) a fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria¹⁷¹⁻¹⁷³. Sin embargo, en ninguno de ellos se mejoró la respuesta inmuno-específica frente al VIH, ni se redujo el reservorio viral. Por otro lado, también se han asociado al TARV inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) con el fin de reducir la intensa activación del sistema inmune^{170, 174, 175}. Este tratamiento sólo ha sido útil en ocasiones para el control de la replicación viral y la restauración inmunológica. Recientemente se han publicado los resultados del estudio francés PRIMSTOP (ANRS 100)¹⁷⁰, en el que se incluyeron 26 pacientes con infección aguda por VIH que fueron tratados con ddI, d4T, nelfinavir e hidroxiurea, y que efectuaron tres ciclos de interrupción programada del TARV, hasta la suspensión definitiva del mismo a las 84 semanas del inicio. Este estudio no ha podido demostrar que esta estrategia potencie la respuesta inmuno-específica frente al VIH, ni que se controle la replicación viral en ausencia de TARV, puesto que sólo 7 pacientes (27%) mantuvieron una CVP <1.000 copias/mL a los seis meses de suspender el tratamiento. Además la mitad de los pacientes debieron suspender la hidroxiurea por toxicidad y el 11% desarrolló la mutación L90M que confiere resistencia al NFV. En cualquier caso, la toxicidad de las citoquinas y los inmunosupresores y la falta de datos con respecto al beneficio clínico a medio-largo plazo hacen que sólo se recomiende el uso de estos fármacos en el contexto de ensayos clínicos.

Finalmente, también se está evaluando la eficacia de las vacunas terapéuticas con el fin de restaurar/potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH¹⁷⁶. Resultados preliminares en modelos animales con algunas de estas vacunas han sido satisfactorios^{177, 178}. Sin embargo, los primeros resultados de dos ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo en humanos han sido desalentadores^{179, 180}. En el estudio QUEST¹⁷⁹, 66 pacientes fueron aleatorizados a recibir TARV con placebo, TARV con la vacuna ALVAC-HIV y TARV con las vacunas ALVAC-HIV y Remune. Posteriormente suspendieron el TARV. A las 48 semanas de la suspensión sólo un 7% de los pacientes que recibieron inmunoterapia tenían una CVP <1000 copias/mL, y no se encontraron diferencias significativas con los pacientes que recibieron solo TARV (8,7% con CVP <1000 copias/mL). En el otro ensayo clínico¹⁸⁰ un total de 60 pacientes recibieron 3 (grupo 1) o 4 dosis (grupo 2) de una vacuna terapéutica que utilizaba como

vector el virus de la viruela aviar (*Avipox*) en el que se habían insertado los genes del VIH gag/pol con/sin el gen del interferón-gamma y se compararon con placebo (grupo 3). En el grupo 1 (3 vacunaciones) no hubo diferencias entre los grupos vacunados y el placebo en términos de respuesta virológica o inmunológica (CTL). En el grupo 2 (4 vacunas), se observó, en el subgrupo de pacientes que recibieron la vacuna con los genes del VIH gag/pol y del interferón-gamma, una reducción de la CVP de 0.8 log₁₀/mL en comparación con los otros dos grupos de pacientes. En ambos estudios, la vacunación fue segura. También se ha valorado la administración de anticuerpos monoclonales contra la envoltura del VIH. En un estudio¹⁸¹ a 10 pacientes que habían alcanzado CVP indetectable tras iniciar TARV durante la primoinfección, se les administraron infusiones de anticuerpos monoclonales y se pararon los antirretrovirales, y aunque se encontró un retraso en el rebrote de la CVP, solo 2 pacientes permanecieron con la viremia suprimida tras nueve meses de seguimiento.

Recomendaciones: Este comité considera que no existen suficientes evidencias científicas para recomendar en la práctica clínica el TARV a los pacientes con infección aguda por el VIH. Por tanto no se recomienda el inicio del TARV a no ser que existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas y una vez que se le hayan explicado **al paciente** sus ventajas e inconvenientes (**nivel C**). En los pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, este comité recomienda incluir a estos pacientes en ensayos clínicos **que evalúen nuevas estrategias terapéuticas**. En el caso de que un paciente inicie TARV, se recomiendan las mismas pautas que en la infección crónica (**nivel C**). En cualquier caso, se debe efectuar previamente **una** prueba de resistencias por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes (**nivel B**).

4. INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH

4.1. Pacientes sin TARV previo

En pacientes sin tratamiento previo, se debe valorar individualmente cuándo debe iniciarse el TARV y qué combinación de fármacos se va a utilizar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de todas las opciones.

4.1.1. Cuándo iniciar el TARV

El TARV triple ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH al ser las distintas combinaciones lo suficientemente potentes como para reducir a límites indetectables la carga viral en plasma y tejido linfático de forma duradera y permitir restaurar al menos parcialmente el sistema inmunológico^{8, 25, 28} (ver apartado 4.2). Estos resultados tan espectaculares, que en pacientes en una fase precoz de la infección crónica pueden llegar “casi” a normalizar su sistema inmunitario, han sido oscurecidos por la toxicidad a medio-largo plazo de los FAR, los problemas de adherencia al TARV, la aparición de resistencias con la consiguiente limitación de futuras opciones terapéuticas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida^{10, 36}. **Hay que señalar que en los últimos años se ha producido una disminución en las tasas de fracaso virológico tras inicio de TARV. En un estudio que agrupa 5 cohortes observacionales de Europa y Norte América y que incluyó 4143 pacientes que iniciaron TARV entre 1996 y 2002¹⁸² los autores evaluaron la incidencia de fracaso virológico (carga viral > 500 c/mL 6-12 meses después del inicio del TARV) por año de seguimiento. La tasa de fracaso virológico disminuyó significativamente desde 1996 hasta 2002 (p <0,001). La**

proporción de pacientes con fracaso virológico disminuyó desde un 40% en 1.996 a un 25% en 2002.

Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4 son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH^{183, 184}. Aunque se ha descrito que las mujeres pueden tener unos niveles más bajos de CVP que los hombres, estas diferencias desaparecen en los pacientes inmunodeprimidos^{185, 186}.

Existe evidencia, basada en ensayos clínicos y estudios observacionales, que apoya el inicio del TARV en pacientes con linfocitos CD4 < 200 células/ μ L. En cambio, no existen ensayos aleatorizados en pacientes con linfocitos CD4 superiores a 200 células/ μ L que indiquen cual es el mejor momento para iniciar el TARV. Sin embargo, y a pesar de sus limitaciones, existen estudios de cohortes observacionales, con pacientes tratados o no, que pueden ayudar a la hora de decidir el inicio del TARV en personas con infección VIH asintomáticas.

Riesgo de progresión en pacientes no tratados.

Los estudios observacionales en pacientes no tratados han puesto de manifiesto la importancia de la CVP y de la cifra de linfocitos CD4 como marcadores pronósticos de progresión a sida. El estudio MACS apoya el inicio del TARV cuando la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 200 células/ μ L, ya que el riesgo de progresión a sida es alto a los tres años, variando del 14.3% al 85.5% en función de la CVP. El riesgo de progresión a sida es del 38.5% en pacientes con linfocitos CD4 entre 201- 350 células/ μ L comparado con el 14.3% en pacientes con más de 350 células/ μ L. Una evaluación de 231 pacientes con cifra de linfocitos CD4 entre 201 y 350 células / μ L demuestra que el riesgo de progresión a sida a los tres años es muy bajo (4.1%) si la CVP es inferior a 20.000 copias/mL, mientras que el riesgo aumenta si la CVP se encuentra entre 20.001- 55.000 copias/mL (36.4%) o si es mayor de 55.000 copias/mL (64.4%). Asimismo, en pacientes con linfocitos CD4 por encima de 350 células/ μ L el riesgo de progresión es bajo si la CVP es inferior a 20.000 copias/mL, aumentando al 14.8% si la CVP está entre 20.001 y 55.000 copias/mL y al 39.6% si está por encima de 55.000 copias/mL¹⁸⁷. Aunque los estudios observacionales en pacientes no tratados no pueden valorar los efectos de la terapia ni el momento óptimo para iniciarla, aportan información valiosa sobre el riesgo de progresión en ausencia de terapia.

El debate actual se centra en torno a qué criterio utilizar para decidir cuál es el momento óptimo para inicio del TARV. Globalmente, los artículos y comunicaciones pueden dividirse entre los que defienden un inicio más precoz y los que sugieren la conveniencia de un comienzo más tardío. **La evidencia más reciente parece apoyar el inicio más precoz del TARV** Debe entenderse, en cualquier caso, que la definición de precoz o tardío es totalmente arbitraria y ha variado con el tiempo. En la actualidad, el límite entre precoz y tardío se ha situado en 350 linfocitos CD4/ μ L, en función de los datos del estudio MACS. En general, los pacientes con linfocitos CD4 por encima de esta cifra tienen un riesgo de progresión clínica significativamente menor que los que tienen cifras inferiores. Debe recordarse, sin embargo, que los pacientes con cifras inferiores pero próximas a 350 células/ μ L y con CVP baja tienen también un riesgo de progresión muy bajo.

Respuesta virológica e inmunológica en función del momento del inicio del TARV

El estudio ICONA es un estudio observacional, de cohortes, italiano, que tiene como objetivo comparar la respuesta inmunológica y virológica al TARV en pacientes sin terapia previa en función de su situación inmunológica basal. Se incluyeron 1421 pacientes con infección crónica, con una mediana basal de linfocitos CD4 de 272 células/ μ L y una mediana de CVP de 4,84 \log_{10} . No se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunológica ni virológica entre los pacientes que tenían una cifra de linfocitos CD4 > 350 células/ μ L y los que tenían entre 200 y 350 células/ μ L¹⁸⁸.

En un estudio que agrupa tres cohortes europeas se examina la correlación entre la respuesta virológica al TARV, la cifra de linfocitos CD4 y la CVP basales. Se incluyeron 3226 pacientes sin terapia previa que iniciaron y fueron seguidos durante una mediana de 119 semanas. El 85% alcanzaron CVP indetectable (< 500 copias/mL) en la semana 32. No se observó ninguna diferencia en alcanzar una CVP indetectable en la semana 32, en relación con la cifra de linfocitos CD4 o la CVP basales. El fracaso virológico no se correlacionó con menores cifras de linfocitos CD4 o mayor CVP basal. Sin embargo, los pacientes con CVP > 100.000 copias/mL tuvieron una respuesta virológica más lenta¹⁸⁹. Un estudio reciente¹⁹⁰ ha demostrado que el impacto de una CVP >100.000 copias/mL es irrelevante si los pacientes mantienen una buena adherencia al TARV.

Respuesta clínica (progresión a sida y mortalidad) en función del momento del inicio del TARV.

En otros estudios se evalúa la tasa de progresión y/o muerte en función de la situación inmunológica y/o virológica previa al inicio del TARV. En un estudio canadiense se examinó la tasa de progresión de la enfermedad en relación con la cifra de linfocitos CD4 y la CVP basales. Se incluyeron 1219 pacientes sin terapia previa, que iniciaron triple terapia entre agosto de 1996 y septiembre de 1999. Los pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 50 células/ μ L y aquellos que tenían entre 50 y 199 células/ μ L tuvieron una probabilidad de morir de 6.67 y 3.41 veces mayor, respectivamente, que los pacientes con más de 200 linfocitos CD4/ μ L. La cifra de linfocitos CD4 fue el único factor pronóstico independiente de progresión a sida o muerte¹⁹¹. Cuando este mismo grupo presenta datos de seguimiento más largo (40 meses), observa que los pacientes con CVP basal >100.000 copias/mL tienen un mayor riesgo de mortalidad¹⁹², y, que la evolución depende fundamentalmente de la adherencia al tratamiento, siempre que el mismo se inicie por encima de 200 linfocitos CD4/ μ L¹⁹³.

En un estudio realizado en EEUU que incluyó a 5110 pacientes se analiza el riesgo de muerte en función de la cifra de linfocitos CD4 más próxima al inicio del TARV con dos o tres fármacos. El riesgo de muerte resultó significativamente más elevado (más de dos veces) en los que iniciaron el TARV con menos de 200 linfocitos CD4/ μ L respecto de los que empezaron con cifras de linfocitos CD4 superiores a 500 células/ μ L; también hubo un aumento (no significativo estadísticamente) del riesgo de muerte (casi el doble) en aquellos que iniciaron tratamiento con linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/ μ L. También observaron que una vez ajustada la cifra de linfocitos CD4 los pacientes con sida tenían un riesgo relativo de muerte de 2,6 veces respecto a aquéllos sin sida, y que los pacientes tratados con dos fármacos tenían una mortalidad 1,5 veces más elevada que los tratados con tres fármacos, una vez ajustados otros factores¹⁹⁴.

El análisis de la cohorte de la Johns Hopkins University, pretende determinar si la CVP y la cifra de linfocitos CD4 previos al inicio del TARV se correlacionan con la progresión a sida o muerte. Se comparó un grupo de pacientes que iniciaron TARV

(n=530) frente a otro que no lo hizo (n=484). La media de seguimiento de la cohorte fue de 22 meses. En el grupo de pacientes con <200 linfocitos CD4 los que recibieron TARV tuvieron un menor riesgo de progresión clínica o muerte. Por encima de 200 linfocitos CD4/μL no hubo diferencias significativas en cuanto a progresión clínica o muerte entre tratados y no tratados. En los pacientes que recibieron TARV, los niveles de CVP basal no se correlacionaron con la progresión de la enfermedad en ninguno de los estratos de linfocitos CD4. En un análisis multivariante, la cifra de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/μL fue el mejor predictor de progresión¹⁹⁵. En una actualización reciente de esta cohorte¹⁹⁶ los autores han evaluado la respuesta inmunológica al TARV. Los resultados sugieren que la probabilidad de alcanzar un recuento de células CD4 normal es significativamente mayor en los que iniciaron TARV con >350 células/μL. Tras cinco años de seguimiento la media de CD4 fue de 423 en pacientes con CD4 basales < 200 células/μL, 501 en pacientes con CD4 basales de 201-350 y 681 para los que empezaron con CD4 basales de > 350 células/μL.

En otro estudio que agrupa 13 cohortes europeas y americanas, se incluyeron 10.855 pacientes con infección VIH seguidos durante una mediana de 2,7 años¹⁹⁷. Los pacientes que iniciaron TARV con CD4 <200 células/μL presentaron un riesgo significativamente mayor de morir o de progresar a sida que los que empezaron entre 201 y 350 células/μL (hazard ratio, 2,93). Aunque la diferencia no fue significativa se observó una fuerte tendencia a favor del inicio de tratamiento entre 351-500 células/μL frente a 201-350 células/μL (hazard ratio, 1,26 de progresión a sida o muerte en el grupo con CD4 basales de 201-350 células/μL). Este es un estudio muy importante por el elevado número de pacientes incluidos y por el riguroso control de sesgos. Los datos de este estudio sugieren un beneficio de empezar TARV con cifras de CD4 más elevadas.

En una cohorte seguida en Canadá se ha estudiado la influencia de la proporción de los linfocitos CD4 en la supervivencia de los enfermos que inician tratamiento entre 200 y 350 céls /μL. Se encontró que la supervivencia era menor si al inicio del tratamiento el % de CD4 era <5% (hazard ratio 4,46), 5-14 (HR 2,43) ó ≥15 (p<0,01)¹⁹⁸. Estos resultados pueden obligar a considerar un nuevo factor a la hora de decidir cuándo iniciar el TARV.

Los datos de estos estudios observacionales sugieren que:

1. El inicio del tratamiento debe poner más énfasis en la cifra de linfocitos CD4 que en la CVP. Hay que tener en cuenta que la depleción de linfocitos CD4 es más rápida con niveles más altos de CVP por lo que debería controlarse más estrechamente a los pacientes con CVP elevadas. La CVP puede ayudar a decidir en determinadas situaciones, especialmente cuando la cifra de linfocitos CD4 está entre 200 y 350 células/μL.
2. En pacientes con una cifra de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/μL es claro el beneficio clínico de recibir TARV. Esperar hasta que los linfocitos CD4 estén por debajo de 200 células/μL puede exponer a los pacientes al riesgo de enfermedades oportunistas.
3. No se ha observado una clara diferencia en la respuesta inmunológica y/o virológica ni clínica entre los pacientes que inician el TARV cuando los linfocitos CD4 están entre 200 y 350 células/μL y aquellos que lo inician cuando la cifra de linfocitos CD4 es superior a 350 células/μL. Los estudios más recientes han demostrado una mayor tendencia (no significativa) a la progresión a sida o muerte en los pacientes que inician el TARV cuando los linfocitos CD4 están entre 200 y 350 células/μL.

(sobre todo si el porcentaje de CD4 es inferior al 15%) que en los que empiezan por encima de 350 células/ μ L.

Recomendaciones

La decisión de iniciar TARV debe basarse en tres elementos: la sintomatología, el recuento de linfocitos CD4 y la CVP.

En los pacientes con una **infección por VIH sintomática** (eventos B y C de la clasificación de los CDC) ¹⁹⁹ **se recomienda iniciar el TARV** en todos los casos (**nivel A**). Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, puede esperarse unas semanas si las circunstancias clínicas lo permiten.

En los pacientes con una **infección asintomática** el inicio se basará en la cifra de linfocitos CD4/ μ L y en la CVP (Tabla 3):

1. En pacientes con linfocitos CD4 < 200 células/ μ L se recomienda iniciar el TARV (**nivel A**).
2. En los pacientes con linfocitos CD4 entre 200 y 350 células/ μ L se debe recomendar el inicio de TARV en la mayoría de las ocasiones (**nivel B**). **Los clínicos deben tener en cuenta que la evidencia actual tiende a favorecer el inicio del TARV más cerca de las 350 células/ μ L que de las 200 células/ μ L.** No obstante, se podría diferir en aquellos con recuentos de linfocitos CD4 que se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 células/ μ L y con CVP baja (aproximadamente inferior a 20.000 copias/mL).
3. En los pacientes con linfocitos CD4 > 350 células/ μ L puede diferirse el inicio del TARV (**nivel B**).

El momento de inicio del TARV debe valorarse siempre individualmente teniendo en cuenta las consideraciones previas. Antes de tomar esta decisión deben efectuarse, al menos dos determinaciones de linfocitos CD4 y de CVP, para confirmar los resultados. Además, debe prepararse al paciente para iniciar el TARV, discutiendo con él las distintas opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico a su estilo de vida y valorando el riesgo de mala adherencia¹⁰.

4.1.2. ¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

En el momento actual el TARV con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos AN y un IP potenciado o un NN, constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH (tablas 3 y 4)^{3-5, 200}. Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP <50 a <20 copias/mL en el 60-70% de casos a las 48 semanas²⁰¹.

En estas guías se han considerado como “pautas preferentes” las avaladas por datos de **un mayor número de ensayos clínicos de duración prolongada**, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con una tolerabilidad aceptable y que además son fáciles de usar. Las “pautas alternativas” son aquellas que también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, **pero con menor número de pacientes o durante un tiempo más corto** o son menos eficaces, más tóxicas o más complejas de tomar. En cualquier caso, la elección de un régimen determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes, y se debe tener en cuenta aspectos relacionados con el grado de inmunosupresión y la CVP basales, la adherencia, la complejidad de la posología, las posibles restricciones alimentarias, la existencia de comorbilidades, el tipo de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, las potenciales interacciones farmacocinéticas y las posibles opciones

terapéuticas futuras en caso de fracaso terapéutico. En el momento actual empezamos a disponer de múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar. En este contexto este comité quiere destacar la importancia creciente del costo de los FAR para establecer las pautas de tratamiento preferentes.

Respecto a las distintas combinaciones de TARV, este comité quiere hacer varias puntualizaciones. **Primera**, la mayor experiencia de tratamiento en los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos CD4 <100 células/ μ L) se tiene con las combinaciones de 2 ANs con LPV/r o EFV²⁰²⁻²⁰⁶. **Segunda**, las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN + 1 NN²⁰⁷ y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 AN + 1 IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevadas^{208, 209}. **Tercera**, existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (AN, NN e IP); aunque este TARV puede ser muy potente, su complejidad y toxicidad y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable como TARV de inicio^{5, 6, 210}. Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IPs^{5, 6, 210}. **Cuarta**, la combinación de un NN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP en un estudio reciente²⁰², pero no así en otros²¹¹ y probablemente resulte más tóxica en especial respecto al impacto en el metabolismo lipídico^{212, 213}. **Quinta**: los inhibidores de la fusión (enfuvirtida o T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos. **Sexta**: La evidencia no apoya que el uso de más de tres FAR en el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos²¹⁴⁻²¹⁶.

Recomendaciones

Como terapia de inicio puede utilizarse 2 AN + EFV ó 2 AN + 1 IP potenciado (los AN, IP potenciado y NN preferentes se detallan en las siguientes secciones). La combinación de 3 AN (zidovudina+lamivudina+abacavir) es una alternativa cuando no pueden utilizarse las pautas previas (**nivel A**) (Tabla 4).

En general para el paciente que va a iniciar TARV por primera vez, las pautas basadas en un NN ofrecen ventajas sobre las pautas basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado con dosis mínimas de ritonavir (IP/r): 1) Alta eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos, 2) Son más sencillas de usar por su bajo número de comprimidos (próximamente uno). 3) Menos interacciones farmacocinéticas relevantes. 4) Perfil metabólico más favorable 5). Menor coste. Además de estas ventajas hay que señalar que debido a su baja barrera genética, la situación en que están más indicado el uso de NN es en los pacientes in tratamiento previo. El uso de NN en pautas de rescate se ve comprometido por la disminución de la actividad del resto de los componentes del régimen.

La ventaja principal de los IP/r es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias. Esta alta barrera genética los hace fármacos preferibles a los NN en casos de resistencias primarias y en pacientes expuestos a periodos prolongados y repetidos de no adherencia al TARV²¹⁷.

4.1.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) y análogos de nucleótidos (ANt)

Siete AN están comercializados en España: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También está comercializado un ANt, el tenofovir DF (TDF). A efectos

prácticos, la abreviatura AN incluye también en estas guías al TDF. Sus principales características están descritas en la tabla 5^{200, 218-220}. En breve se retirará el ddC del mercado en España.

La combinación de dos AN está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples^{5, 200}. El comité considera que las combinaciones de elección son TDF + 3TC ó FTC, ABC + 3TC o FTC y ZDV + 3TC o FTC ya que han demostrado su eficacia y tolerancia aceptable en varios ensayos clínicos. Además, los datos disponibles sugieren que FTC y 3TC son, en general, fármacos que se pueden utilizar indistintamente. Es importante destacar que estas tres combinaciones presentan un perfil de toxicidad muy diferente. ZDV tiene un riesgo mayor de ocasionar lipoatrofia que TDF^{221, 222}. Un 5-8% de los pacientes tratados con ABC desarrollan una reacción de hipersensibilidad cuya incidencia probablemente disminuirá con la genotipificación del HLA-B*5701. Aunque no se ha demostrado en ensayos clínicos hay múltiples comunicaciones de casos aislados y algunos estudios de cohortes que señalan un deterioro de la función renal en pacientes expuestos a TDF, habitualmente asociado a otros factores nefrotóxicos.

Las combinaciones con ZDV + ddI y ddI + 3TC pueden ser otra alternativa, aunque todavía existe escasa información. Sobre la combinación ddI-FTC sólo existen datos de un ensayo clínico, por lo tanto el perfil de seguridad de esta combinación no está firmemente establecido.

La combinación d4T+3TC ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos, pero hoy día se considera como alternativa por su mayor toxicidad. La combinación d4T + ddI no se recomienda por su potencial mayor toxicidad a largo plazo y está contraindicada (siempre que existan otras alternativas) en mujeres embarazadas por el riesgo de acidosis láctica grave, o incluso fatal, con pancreatitis o esteatosis hepática²²³. La combinación TDF+ddI no debe administrarse en ningún caso por su mayor toxicidad y su menor eficacia^{224 225-228}. El comité considera que no deben administrarse las combinaciones de ZDV con d4T por antagonismo y de ddI con cualquiera de los AN por toxicidad relacionada con ddC (Tabla 4)^{3, 5, 200, 218-220}. Tampoco se recomienda utilizar FTC con 3TC, ya que tienen un perfil de resistencia similar y probablemente tenga pocos beneficios clínicos adicionales.

En cualquier caso, la elección final de la combinación de AN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco y la situación clínica y preferencias del paciente. Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia. Estas pautas incluyen FAR que se administran una vez al día (ABC, ddI, FTC, 3TC y TDF) o productos combinados con dosis fijas (como TDF+FTC, ABC+3TC, y ADV+3TC). Estas combinaciones a dosis fijas probablemente mejoren la adherencia de los pacientes al tratamiento aunque es discutible que esta ventaja sea clínicamente relevante²²⁹.

Existen pocos estudios que valoren la eficacia y tolerancia de las distintas combinaciones de AN cuando se asocian a un tercer fármaco (NN o IP). En este sentido pueden destacarse los resultados del estudio ACTG 384, ensayo clínico aleatorizado que se plantea responder a tres preguntas: 1º) ¿es mejor empezar con ddI + d4T o ZDV + 3TC como combinación de AN?; 2º) ¿Es mejor empezar con un IP (NFV) o un NN (EFV)?, 3º) ¿Es mejor utilizar combinaciones secuenciales de tres FAR o una combinación de cuatro? Se incluyeron a 980 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4 de 278 células/ μ L y una carga viral basal de 4.9 log₁₀ copias/mL. Los brazos del estudio fueron: 1º) d4T + ddI + EFV \rightarrow ZDV + 3TC + NFV; 2º) d4T + ddI + NFV \rightarrow ZDV + 3TC + EFV; 3º) ZDV + 3TC + EFV \rightarrow d4T + ddI + NFV; 4º) ZDV + 3TC + NFV \rightarrow d4T + ddI + EFV; 5º) d4T + ddI + EFV + NFV; 6º) ZDV + 3TC + EFV + NFV. El punto de valoración final primario fue el tiempo

hasta el fracaso de dos regímenes secuenciales de tres FAR o el primer fracaso de regímenes de 4. La mediana de seguimiento fue de 2.3 años. Desafortunadamente el diseño factorial fue frustrado por el hecho de que las combinaciones de AN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. La actividad de EFV fue diferente cuando se combinó con ZDV + 3TC que con ddI + d4T, y la actividad de la combinación de ZDV + 3TC varió dependiendo si se combinaba inicialmente con EFV o NFV. Por estas razones el análisis factorial no se pudo realizar. Sin embargo, de los datos de este estudio se pueden hacer varias observaciones: 1º) En relación con el tiempo hasta el primer fracaso virológico, es significativamente mejor iniciar la terapia con ZDV + 3TC + EFV que con d4T + ddI + EFV o ZDV + 3TC + NFV. 2º) Si la terapia se inicia con ZDV + 3TC + EFV, no existe beneficio significativo al añadir NFV como cuarto fármaco; 3º) d4T + ddI producen más efectos tóxicos que ZDV + 3TC. Los resultados de este estudio avalarían la combinación de ZDV + 3TC + EFV como terapia de inicio^{215, 230}.

El estudio de Gilead 903 compara la eficacia y seguridad del TDF frente al d4T cuando se usa en combinación con EFV y 3TC en pacientes sin TARV previo. Se incluyeron 602 pacientes con una media de linfocitos CD4 de 276-283 células/ μ L y una media de carga viral de 4,91 \log_{10} copias/mL. En un análisis por intención de tratar, a las 144 semanas, la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL era del 67,9% en el grupo de TDF y 62,5% en el grupo de d4T. El grupo tratado con TDF mostró de una forma significativa respecto al grupo de d4T, tener menor toxicidad asociada con disfunción mitocondrial (6% frente a 28%): neuropatía periférica (3% frente a 10%); lipodistrofia (3% frente al 19%). Asimismo, el grupo de pacientes tratados con TDF tuvo de forma significativa un mejor perfil lipídico. Por tanto, este estudio apoya el uso de TDF + 3TC + EFV frente al d4T + 3TC + EFV como terapia de inicio²³¹.

El estudio de Gilead 934 es un estudio aleatorizado que compara TDF + FTC una vez al día (QD) frente a ZDV + 3TC dos veces al día (BID) combinados con EFV. Se incluyeron 517 pacientes sin TARV previo con una CVP basal de 5 \log_{10} y una mediana de linfocitos CD4, según grupo de tratamiento, de 233-241 células/mL. En un análisis por intención de tratar a las 48 semanas, se observó que la proporción de pacientes con CVP <400 copias fue del 81% en el grupo de TDF+FTC+EFV y del 70% en el grupo de ZDV+3TC+EFV ($p=0.005$). La proporción de pacientes con CVP <50 copias a las 48 semanas fue en ambos grupos de 77% frente a 68%, respectivamente ($p=0.034$). El incremento de linfocitos CD4 fue de 190 células/ μ L en el grupo de TDF+FTC frente a 158 células/ μ L en el grupo de ZDV+3TC ($p=0.002$). Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo de TDF+FTC (4% frente al 9%; $p=0.016$), así como las suspensiones del tratamiento debidas a reacciones adversas (4% frente a 9%; $p=0.016$). El 6% de los pacientes tratados con ZDV+3TC tuvo anemia frente al 0% de los tratados con TDF+FTC. El incremento en los niveles de colesterol fue significativamente más bajo y el volumen de grasa en extremidades significativamente más alto en el grupo de TDF+FTC²²¹. A las 96 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <400 copias fue de 75% en el grupo de TDF+FTC+EFV frente a 62% en el grupo de ZDV/3TC+EFV ($p=0.004$; IC95% 4,3% a 21,1%). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto al porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL ($p=0,16$; IC95% -2,3% a 15%). Sin embargo, se observó de forma significativa un mayor rebrote de la CVP en el grupo de ZDV+3TC. En los pacientes con fracaso virológico, la mutación M184V/I fue significativamente más frecuente en el grupo de ZDV+3TC. La respuesta inmunológica fue significativamente mejor en los pacientes tratados con TDF+FTC frente al grupo ZDV+3TC (270 frente a 237 cél/ μ L; $p=0.036$). Por otra parte, la cantidad de grasa en extremidades (a las 96 semanas) fue

significativamente mayor en el grupo de TDF+FTC+EFV que en el de ZDV+3TC+EFV (7.7 vs. 5.5 kg, $p < 0.001$)²²².

El estudio CNA30024 es un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se compara la eficacia y tolerancia de ZDV frente a ABC (ambos administrados 2 veces al día) cuando se combinan con 3TC y EFV. Se incluyeron 649 pacientes sin TARV previo con una CVP basal media de 4.76-4.81 \log_{10} copias/mL y una media de linfocitos CD4 de 256-267 células/ μ L. La eficacia virológica fue similar en ambos grupos. Aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzaron una CVP < 50 copias/mL en la semana 48 (análisis por intención de tratar). Sin embargo, el incremento de los linfocitos CD4 fue significativamente más alto en el grupo tratado con ABC (mediana, 205 frente a 155 células/ μ L). Un 8% de los pacientes que tomaron ABC desarrolló un síndrome de hipersensibilidad. En base a este estudio puede considerarse al ABC equivalente a ZDV en cuanto a eficacia antiviral, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de desarrollo de síndrome de hipersensibilidad²³².

El estudio CNA30021²³³ incluyó 770 pacientes sin TARV previo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ABC, 600 mg QD, o ABC, 300 mg BID. Todos los pacientes recibieron además 3TC, 300 mg QD y EFV, 600 mg QD. A las 48 semanas de seguimiento el porcentaje de pacientes que alcanzaron menos de 50 copias/mL (análisis por intención de tratar) fue de 66% en la rama de ABC QD y de 68% en la rama de ABC BID. El estudio demuestra la equivalencia de las dos pautas de administración de ABC. En este estudio las reacciones graves de hipersensibilidad a ABC (grado 3-4) fueron más frecuentes en la rama QD que en la BID (5% vs 2%).

El estudio ABCDE es un ensayo clínico abierto que incluye 237 pacientes aleatorizados a recibir ABC ó d4T en combinación con 3TC y EFV. Aunque no hay diferencias entre las ramas en eficacia a las 48 semanas, los pacientes aleatorizados a recibir d4T presentan lipoatrofia clínicamente aparente para el médico y el paciente en un 20% de los casos, significativamente superior al 2,7% de los que reciben ABC²³⁴.

La combinación FTC + ddI ha sido evaluada en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, en que se compara la eficacia y tolerancia de FTC frente a d4T, ambos en combinación con ddI y EFV. Se incluyeron 571 pacientes sin terapia previa con una media de linfocitos CD4 de 312-324 células/ μ L y una media de CVP de 4.8 \log_{10} . La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/mL a la semana 48 fue de 74% y 58% para los grupos de FTC y d4T ($p < 0.0001$). El incremento de los linfocitos CD4 fue significativamente mayor en el grupo de FTC que en el de d4T (168 frente a 134 células/ μ L; $p < 0.05$). La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por efectos adversos fue más frecuente en el grupo de d4T + ddI que en el de FTC + ddI (16.6 frente a 7.4%; $p = 0.0028$). Los pacientes tratados con d4T + ddI tuvieron mayor frecuencia de neuropatía periférica, diarrea y náuseas²³⁵.

La combinación FTC con TDF se ha evaluado en el ensayo clínico Abbott 418 en combinación con LPV/r BID (400/100 mg) frente a LPV/r QD (800/200 mg). Se incluyeron 190 pacientes sin TARV previo con una mediana de linfocitos CD4 de 214-232 células/ μ L y una mediana de carga viral de 4.6-4.8 \log_{10} . La proporción de pacientes con CVP < 50 copias a las 48 semanas fue de 70% en la pauta lopinavir/ritonavir QD y 64% en la pauta de lopinavir/ritonavir BID (análisis por intención de tratar)²³⁶.

La combinación ddI + 3TC + EFV es una pauta QD que ha sido evaluada en un pequeño estudio piloto, comparándola con ZDV+3TC (coformulados) + EFV y ZDV+3TC (coformulados) + NFV. Se incluyeron 34 pacientes sin terapia previa en cada uno de los grupos. Aunque no hubo diferencias entre las ramas con EFV (CVP < 50 copias/mL a la

semana 52, 74.4, 74.4 y 50 %, respectivamente -análisis por intención de tratar-), el pequeño tamaño muestral impide tomar como definitivas las conclusiones²³⁷.

En resumen, la combinación ZDV + 3TC es una pauta sencilla, eficaz y con una amplia experiencia clínica. El coste de esta coformulación es inferior al de las coformulaciones TDF+FTC o ABC+3TC. La combinación ABC + 3TC es equivalente a ZDV + 3TC. No existe experiencia de ensayos clínicos de la combinación ABC + 3TC con NVP ni con ATV. La pauta TDF + 3TC es eficaz en combinación con EFV. No se han realizado estudios sobre el uso de TDF y 3TC en combinación con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF con FTC (en combinación con LPV/r). No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC (ó FTC) con NVP. En general es razonable extrapolar los resultados obtenidos con 3TC a los obtenidos con FTC y viceversa (nivel C).

La combinación ddI + FTC asociada a EFV, es superior a la combinación ddI + d4T +EFV. No existe experiencia de las combinaciones ddI + FTC ni con NVP ni con IP. La combinación de d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, aunque produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica que la combinación TDF + 3TC²³¹. Por ello, la combinación d4T+3TC se considera una pauta alternativa. Además del TDF + 3TC o FTC, ABC + 3TC y de ddI + FTC otras combinaciones de AN podrían darse en pautas de una vez al día, aunque todavía no se ha determinado su eficacia virológica a largo plazo (ddI + 3TC)^{235, 237}.

Recomendaciones

Las combinaciones de AN y/o ANt de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son TDF + FTC (ó 3TC), ABC + 3TC (ó FTC) o ZDV + 3TC (ó FTC) (nivel A). La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (nivel A). Los clínicos deben tener en cuenta que un ensayo clínico (Gilead 934) ha demostrado mayor riesgo de desarrollo de lipoatrofia en pacientes tratados con ZDV que en pacientes tratados con TDF (nivel A). Aunque no hay un ensayo clínico que compare directamente el desarrollo de lipoatrofia en pacientes tratados con ZDV o ABC, evidencias de otros ensayos^{234, 238} sugieren que el ABC es similar a TDF en cuanto al riesgo de desarrollar lipoatrofia. Otras alternativas son ddI + FTC o 3TC, d4T + 3TC y ZDV + ddI. Los datos disponibles sugieren que FTC y 3TC son fármacos que pueden utilizarse indistintamente (nivel C). Las combinaciones de d4T + ddI y TDF + ddI deben evitarse por su toxicidad y su menor eficacia. No se recomiendan las siguientes combinaciones: ZDV + d4T, 3TC + FTC y ddC + cualquier otro AN. Se recomienda mucha prudencia con las combinaciones de AN y/o ANt no estudiadas en ensayos clínicos.

Combinaciones de TARV con tres AN

Las combinaciones de 3 AN han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios.

De la combinación ZDV + 3TC + ABC existe una presentación comercial con la asociación de los tres fármacos que permite su administración en forma de un comprimido BID, lo que hace que sea una pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia al tratamiento. Existen varios estudios que comparan esta combinación con pautas que contienen IP o NN.

El CNA3005 es un estudio controlado con placebo, doble ciego y de equivalencia en el que se comparó ZDV + 3TC + ABC frente a ZDV + 3TC + IDV. La principal conclusión fue que ambos regímenes eran equivalentes en cuanto alcanzar una CVP

<400 copias/mL. Sin embargo, en el grupo con CVP >100.000 copias/mL, el régimen basado en ABC era inferior al de IDV en la supresión de la CVP por debajo de 50 copias/mL²⁰⁹.

Se han conocido los resultados del análisis preliminar del ensayo ACTG A5095, que es un estudio de fase III aleatorizado y controlado con placebo, en el que se evalúa la eficacia y tolerancia de tres regímenes: 1º) ZDV + 3TC+ ABC (Trizivir®); 2º) ZDV + 3TC + EFV y 3º) ZDV + 3TC+ ABC + EFV. Se incluyeron 1.147 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa con una mediana de linfocitos CD4 basales de 238 células/ μ L y una CVP de 71.434 copias/mL. Los pacientes tratados con ZDV + 3TC+ ABC presentaron un fracaso virológico más temprano y más frecuente que los otros dos grupos. Después de una mediana de seguimiento de 32 semanas, tuvieron un fracaso virológico el 21% de los pacientes tratados con ZDV + 3TC + ABC (Trizivir®) frente al 11% en los otros dos grupos. El tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto en el grupo de los tres AN ($p < 0.001$). Estas diferencias eran independientes de si la CVP era alta o baja. La proporción de pacientes con CVP <200 copias/mL a las 48 semanas fue del 74% en el grupo de ZDV + 3TC + ABC y 89% en los otros dos grupos (análisis por intención de tratar). Por este motivo un comité de seguridad recomendó que el grupo de ZDV + 3TC + ABC se interrumpiese, continuando en el estudio de forma ciega los pacientes de los brazos que contenían EFV²⁰⁷. Estos resultados han hecho que se replantee el papel del ZDV + 3TC + ABC en la terapia de inicio y que se considere una alternativa a opciones más eficaces.

En el ensayo A5095 la pauta ZDV+3TC+ABC+EFV no demostró ser superior en ningún punto de valoración final respecto a la pauta ZDV + 3TC + EFV. A los tres años de seguimiento la proporción de pacientes con una CVP <200 copias/mL y de 50 copias/mL en las dos ramas del estudio (3 frente a 4 fármacos) fue del 90% y 92% ($p=0,59$) y del 85% y 88% ($p=0,39$) respectivamente. El ensayo A5095 no demuestra que usar de 4 antirretrovirales sea mejor que utilizar tres²³⁹.

El estudio CLASS comparó la eficacia virológica de una pauta basada en un NN (EFV), una pauta con IP potenciado (APV/r) y una pauta con tres AN (pauta basada en d4T), todos ellos combinados con ABC y 3TC. Los datos preliminares de la semana 48 (análisis por intención de tratamiento) mostraron la superioridad de la pauta de EFV frente a las pautas de APV/r y la pauta con 3 AN (proporción de pacientes con niveles de RNA < 50 copias/mL de 76%, 59% y 62%, respectivamente)²⁴⁰.

El estudio ATLANTIC, es un ensayo clínico abierto sin diseño de equivalencia, en el que se incluyeron 298 pacientes previamente no tratados con una mediana de linfocitos CD4 de 406 células/ μ L y una mediana de CVP de 4.25 \log_{10} , en el que se compara la eficacia y tolerancia de la combinación d4T + ddI + 3TC frente a d4T + ddI + nevirapina frente a d4T + ddI + IDV. La proporción de pacientes con CVP <500 copias/mL a las 48 semanas (análisis por intención de tratar) fue de 58.7%, 58.4% y 57%. Después de 96 semanas de seguimiento, aquellos porcentajes fueron 45%, 59.6% y 50%, respectivamente. En un análisis por intención de tratar el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/mL a las 96 semanas fue de 28.4%, 55.1% y 44%, respectivamente ($p < 0.001$). En un análisis en tratamiento el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/mL fue significativamente menor en el grupo de tres AN a las 48 y 96 semanas de tratamiento²⁰⁸.

En otro estudio se ha comparado la administración QD de la combinación de 3 AN (TDF + 3TC + ABC) frente a la combinación de EFV + ABC + 3TC. Se observó una mayor tasa de no-respuesta virológica temprana (definida como un incremento de 1 log de RNA- VIH por encima del nadir o fracaso en alcanzar un descenso de 2 log respecto

al basal en la semana 8) en el grupo de pacientes tratados con 3 AN. Para los pacientes que recibieron más de 12 semanas de terapia, 49% en el grupo de 3 AN frente al 5% en el grupo de EFV fueron no respondedores ($p < 0.001$). El análisis genotípico de los aislados de los 14 no-respondedores en el brazo de los 3 AN mostraron la presencia de la mutación M184V, y 8 de los 14 tenían la mutación K65R, que puede producir una disminución en la susceptibilidad a TDF y ABC²⁴¹.

Asimismo, en un estudio piloto usando un régimen con ddI + 3TC + TDF, el 91% de los pacientes tuvieron un fracaso virológico (definido como una reducción inferior a 2 log del RNA-VIH en la semana 12). La mutación M184I/V se detectó en 20 de 21 (95%) de los pacientes y el 50% de los que fracasaron también tenían la mutación K65R²⁴².

En otro estudio reciente, se compara la eficacia y tolerancia de d4T + ddI + ABC frente a SQV + RTV (400/ 400mg BID) + ZDV + 3TC frente a NFV + NVP + ZDV + 3TC. Se incluyeron 180 pacientes sin TARV previo, con una mediana de linfocitos CD4 basales de 161 células/ μ L y una CVP basal de 5 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 20 copias/mL fue significativamente inferior en el grupo de tres AN (43%, 62% y 69%, respectivamente). Asimismo los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁴³.

En resumen, aunque los regímenes con 3 AN son más fáciles de tomar y tienen menos interacciones medicamentosas que otras combinaciones, en varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta es menos eficaz que pautas con NN o IP. Por lo tanto, la combinación de ZDV (o d4T) + 3TC + ABC debería utilizarse, en pacientes sin terapia previa, solamente como alternativa a un régimen con NN o con IP, cuando estos no puedan utilizarse por problemas de toxicidad, interacciones con otros medicamentos o complejidad del régimen. No se recomienda utilizar d4T + ddI + ABC como terapia de inicio. Además, las combinaciones de 3 AN que incluyan ABC + 3TC + TDF o ddI + 3TC + TDF no deberían ser utilizadas como pautas en pacientes sin o con terapia previa.

Recomendaciones

Un régimen con ZDV + 3TC + ABC debería ser usado solamente cuando no pueda ser utilizada una pauta con NN o IP como terapia inicial (**nivel A**). No se recomienda utilizar d4T + ddI + ABC como terapia de inicio (**nivel A**). El comité también recomienda no utilizar en ningún momento pautas con 3 AN que contengan ABC + 3TC + TDF o ddI + 3TC + TDF (**nivel A**). No existe experiencia para dar recomendaciones con otras combinaciones de 3 AN y/o ANt.

4.1.4. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Solo dos NN están comercializados en España: nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). Sus principales características están descritas en la tabla 6^{200, 218-220}. Ambos fármacos son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. El EFV se administra QD (1 cápsula de 600 mg). Este fármaco está contraindicado durante el embarazo¹². La NVP se recomienda administrarla de la siguiente forma: 1 comprimido de 200 mg al día durante 14 días y posteriormente 1 comprimido de 200 mg BID. En el estudio 2NN, la NVP, administrada QD parece ser tan eficaz BID, aunque el estudio no tuvo poder para valorar la no inferioridad de NVP QD frente a EFV. Además, se observó mayor hepatotoxicidad con esta pauta²⁴⁴. Estos fármacos deben utilizarse en combinaciones potentes ya que si no se consigue una supresión completa de la CVP pueden aparecer mutaciones que originan resistencia cruzada a todos los fármacos de esta familia³⁶.

Pautas con nevirapina frente a pautas con IP

La NVP ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TARV previo²⁴⁵. Se han publicado dos estudios que comparan regímenes de TARV con NVP frente a regímenes con IP: IDV (Atlantic)²⁰⁸ y NFV (Combine)²⁴⁶. Es de destacar, que ninguno de estos dos ensayos tenía suficiente poder estadístico para establecer la equivalencia entre ambas pautas. Ambos estudios incluyeron un número relativamente bajo de pacientes con CVP elevadas lo que impide conocer la eficacia comparada de NVP frente a IP en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. No obstante en el estudio Combine no se observaron diferencias entre NVP y NFV en un subgrupo pequeño de pacientes con CVP >100.000 copias/mL. En un trabajo que analiza los datos de diversos estudios con NVP en pacientes sin TARV previo, se encuentra que 82 de 99 (83%) pacientes con CVP > 100.000 copias/mL alcanzaron CVP indetectable a los 6 meses²⁴⁷.

Pautas con nevirapina frente a pautas con 3 AN.

En el estudio Atlantic se demuestra que la combinación de NVP + d4T + ddI es significativamente más eficaz (proporción de pacientes con CVP < 50 copias) a las semanas 48 y 96 que la combinación de 3TC + d4T + ddI²⁰⁸.

Pautas con efavirenz frente a pautas con IP.

El EFV, combinado con ZDV y 3TC ha demostrado mayor eficacia virológica (a 48 y 144 semanas) que IDV, ZDV y 3TC (estudio DMP-006)^{211, 248}. El EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP >100.000 copias/mL o gravemente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4/ μ L)²⁰⁴ y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP²⁴⁹. Las combinaciones de EFV con d4T y ddI o con d4T y 3TC tienen una actividad similar.

El estudio ACTG 384 demuestra que la combinación de EFV + ZDV + 3TC es más eficaz que un régimen con NFV + ZDV + 3TC o NFV + ddI + d4T²³⁰.

Existen pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de pautas con EFV frente a pautas con IP/r. En el ensayo FOCUS se comparó una pauta con EFV frente a SQV/r (1600 mg de SQV-CGB y 100 mg de RTV, QD) en 152 pacientes sin terapia previa. La pauta con EFV fue más eficaz en la semana 48 (carga viral <50 copias/mL en el 71 % frente al 51%) y presentó menos toxicidad²⁵⁰.

En otro ensayo **clínico (CLASS)**, se compara una pauta de EFV frente a otra de APV/r. La proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL fue del 94% en el primer grupo y del 73% en el segundo²⁴⁰.

En el estudio BMS AI424-034 se ha demostrado que ATV (400 mg, QD) + ZDV + 3TC fue tan eficaz como EFV + ZDV + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²⁵¹. Sin embargo los resultados de este estudio son difíciles de interpretar debido a un error en la determinación de la CVP relacionado con el procesamiento y tipo de tubos empleados para el transporte de muestras. Debido a estos problemas los porcentajes de pacientes con cargas virales menores de 50 copias/mL son muy inferiores a los observados en otros ensayos clínicos de EFV en pacientes sin TARV previo.

Recientemente, en la 16ª Conferencia Internacional de SIDA celebrada en Toronto en Agosto de 2006 se han presentado los resultados del estudio ACTG 5142. Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, que tiene como objetivo valorar la eficacia y tolerancia de tres regímenes de tratamiento en pacientes con infección VIH previamente no

tratados: LPV/r + 2 AN, EFV + 2 AN y LPV/r + EFV. Se incluyeron 753 pacientes con una mediana de linfocitos CD4 de 182 células/ μ L y una mediana de CVP de 100.000 copias/mL. Los puntos finales de valoración fueron: 1º) Fracaso virológico: a) Fracaso virológico temprano: fracaso para suprimir la CVP más de un \log_{10} o rebrote antes de la semana 32. b) Fracaso virológico tardío: fracaso para suprimir la CVP <200 copias/mL o rebrote después de la semana 32. 2º) Finalización del régimen: fracaso virológico o suspensión relacionada con la toxicidad. Se observó una respuesta virológica superior con EFV + 2 AN que con LPV/r + 2 AN. El tiempo hasta el fracaso virológico fue significativamente más prolongado en el brazo de EFV + 2 AN que en de LPV/r + 2 AN ($p=0.006$). Asimismo, EFV + 2 AN tuvo una tendencia a una duración más prolongada hasta la finalización del tratamiento ($p=0.02$). El brazo de LPV/r + EFV tuvo una eficacia virológica y un tiempo hasta la finalización del régimen similar al brazo de EFV + 2 AN. La proporción de pacientes sin fracaso virológico en la semana 96, para los grupos de LPV/r + 2 AN, EFV + 2 AN y LPV/r + EFV fue: 67, 76 y 73%, respectivamente. La proporción de pacientes con CVP <200 copias/ml en la semana 96 (análisis por intención de tratar) fue de 86, 93, 92 % según el tratamiento con LPV/r + 2 AN, EFV + 2 AN o LPV/r + EFV, respectivamente ($p=0.041$; LPV frente a EFV), y la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (semana 96, análisis por intención de tratar) fue de: 77, 89, 83%, respectivamente ($p=0.003$; LPV frente a EFV). Se observó una elevación significativa de los linfocitos CD4 en los brazos que contenían LPV/r frente al brazo de EFV + 2 AN: LPV/r + 2 AN, +285 céls/ μ L ($p = 0.01$ frente EFV + 2 AN); LPV/R + EFV, +268 céls/ μ L ($p = 0.01$ frente a EFV + 2 AN); EFV + 2 AN, +241 céls/mL. Los datos preliminares de resistencias indican que en pacientes con fracaso virológico, es más probable que ocurran resistencias a dos clases de fármacos en el grupo de EFV + 2 AN que en los grupos de LPV/r. Los pacientes con LPV/r + EFV tienen una mayor incidencia de hipertrigliceridemia. En resumen, el estudio ACTG 5142, demuestra que el tiempo hasta el fracaso virológico es significativamente más prolongado con la pauta de EFV + 2 AN que con la pauta de LPV/r + 2 AN. Asimismo la proporción de pacientes con carga viral <200 o <50 copias/mL es significativamente más alta en el grupo EFV + 2 AN que en el de LPV/r + 2 AN. La eficacia virológica de LPV/r + EFV es similar a la de EFV + 2 AN. El incremento de los linfocitos CD4 es mayor en los dos brazos que contienen LPV/r²⁰².

Pautas con efavirenz frente a pautas con 3 AN.

Como ya se ha comentado previamente, el estudio ACTG-A5095 ha demostrado que las combinaciones de EFV + ZDV + 3TC o de EFV + ZDV + 3TC + ABC es más eficaz que la combinación ZDV + 3TC + ABC²⁰⁷.

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina.

El estudio 2 NN²⁴⁴, ensayo clínico aleatorizado y abierto, compara la eficacia y tolerancia de 4 pautas que incluyen: EFV; NVP (400 mg/día); NVP (200 mg/12 horas); EFV + NVP combinados con d4T + 3TC. Se incluyeron 1.216 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa que tenían una mediana de linfocitos CD4 basales de 190 células/ μ L y una CVP basal de 4.7 log copias/mL. Se consideró fracaso de tratamiento a cualquiera de estos tres factores: fracaso virológico (descenso de <1 \log_{10} de la CVP en las primeras 12 semanas o dos determinaciones de CVP >50 copias/mL a partir de la semana 24 o una CVP ≥ 50 copias/mL en la semana 48), progresión clínica de la enfermedad a estadio C de los CDC o muerte, y cambio de terapia. La proporción de pacientes con fracaso del tratamiento a la semana 48 fue de 43.6% en el grupo de NVP

QD; 43.7% en el de NVP BID, 37.8% en el de EFV y 53.1% en el de NVP + EFV. La diferencia de 5.9% (IC95%, - 0.9 a 12.8) entre los grupos de NVP BID y EFV no fue significativa, pero la equivalencia dentro de los límites del 10% no pudo ser demostrada. No hubo diferencias significativas entre los grupos de NVP QD o BID. Los pacientes del grupo de NVP + EFV tuvieron una frecuencia significativamente más alta de fracaso de tratamiento que los tratados con EFV (15.3%, $p=0.0003$), pero no hubo diferencias significativas respecto al grupo de NVP QD (9.5%; $p=0.05$). No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos en relación a la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/mL en la semana 48: 70% en el grupo de NVP QD, 65.4% en el de NVP BID, 70% en el grupo de EFV y 62.7% en el grupo de EFV + NVP (análisis por intención de tratar).

Las diferencias en la frecuencia de fracaso de tratamiento entre pacientes con CVP basal alta y baja (mayor o menor de 100.000 copias/mL) fue de 19.9% para el grupo de NVP QD, 15.8% para NVP BID, 5.9% para EFV, y 8.2% para NVP + EFV ($p=0.004$). No hubo diferencias significativas en relación con el incremento de la cifra de linfocitos CD4. En el grupo de NVP + EFV se encontró la mayor frecuencia de efectos adversos y en el grupo de NVP QD la toxicidad hepatobiliar fue significativamente más frecuente. De 25 muertes registradas, 2 se atribuyeron a NVP. Como conclusión de este estudio se puede decir que en cuanto a eficacia no existen diferencias significativas entre los tres brazos que contienen un NN. La combinación de NVP + EFV tiene una eficacia inferior al EFV solo. A la hora de valorar los resultados de este estudio, debe tenerse en cuenta que en el diseño del mismo se especificó que era clínicamente significativa la existencia (semana 48) de una diferencia del fracaso terapéutico del 10% entre las dos pautas terapéuticas. Los resultados de este estudio indican, sin embargo, que no puede descartarse una diferencia de esa magnitud ya que según el intervalo de confianza del 95% la eficacia de EFV sobre NVP puede superar el 10%. En un análisis de sensibilidad en el que sólo se incluyeron los pacientes que iniciaron la medicación de estudio el porcentaje de pacientes con éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo de EFV que en el de NVP BID.

En resumen, hasta la fecha se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 AN. Por otra parte, en varios estudios también se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que una pauta con algunos IP (IDV, NFV, SQV/r, APV/r, LPV/r²⁰²). No se ha realizado ningún estudio que compare la eficacia de EFV frente a FPV. Por otra parte en ningún ensayo clínico se ha demostrado que la NVP sea más eficaz que un IP. Por último, la comparación entre los dos fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

Además de estas consideraciones a la hora de elegir un NN se debe tener en cuenta que:

- 1) EFV está contraindicado en embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad. Debería evitarse también en aquellas mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que quieran quedarse embarazadas en los próximos meses. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se deberá informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.
- 2) Se han descrito con NVP eventos hepáticos graves e incluso fatales que se producen durante las primeras semanas de tratamiento. Además de un incremento de las transaminasas, aproximadamente la mitad de los pacientes también desarrollan un exantema cutáneo, con o sin fiebre o síntomas pseudogripales. Por ello, NVP debe administrarse con mucha precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas, y está contraindicado cuando las transaminasas tienen unos niveles por encima de cinco veces el límite superior de la

normalidad. Las primeras 18 semanas de tratamiento con NVP constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para vigilar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica) que pueden suponer un riesgo para la vida, hepatitis grave o insuficiencia hepática. El mayor riesgo de estas reacciones se da en las primeras seis semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que aparezcan problemas hepáticos sigue presente y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. Las mujeres y los pacientes con cifra elevada de linfocitos CD4 tienen mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas. Se ha observado una mayor incidencia de eventos hepáticos sintomáticos en mujeres con cifra de linfocitos CD4 >250 células/ μ L respecto a las que tienen los linfocitos por debajo de 250 células/ μ L (11% frente a 0,9%). De igual forma, se ha descrito un aumento del riesgo en hombres con cifra de linfocitos CD4 >400 células/ μ L respecto a los que tienen cifras inferiores CD4 (6,3% frente a 1,2%). En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con NVP. No debe reiniciarse el tratamiento con NVP después de una reacción hepática, cutánea o de hipersensibilidad grave. En ausencia de efectos adversos, deben realizarse pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses, al tercer mes y regularmente mientras dure el tratamiento. Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad o si los valores de GOT o GPT están $\geq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad antes o durante el tratamiento, la monitorización debe ser más estrecha. NVP no debería administrarse a pacientes con valores de GOT o GPT >5 veces el límite superior de la normalidad hasta que los valores basales de GOT/GPT se estabilicen por debajo de 5 veces el límite superior de la normalidad. (Viramune. Ficha técnica). Tanto con EFV como con NVP debe tenerse especial cuidado en los pacientes que reciben metadona, ya que suelen requerir aumento de dosis.

Recomendaciones

Este comité considera que el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP (nivel C). En la elección de un fármaco u otro se deben tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas. No se recomienda el uso de NVP en mujeres con cifra de linfocitos CD4 >250 células/ μ L o en varones con >400 células/ μ L antes del tratamiento. NVP debe utilizarse con mucha precaución en pacientes coinfectados con virus hepatotropos

4.1.5. Inhibidores de la proteasa

Ocho IPs están comercializados en España: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) y tipranavir (TPV). El ATV/r y el TPV/r están aprobados por la EMEA en pacientes pretratados, pero no en pacientes sin terapia previa. Las principales características de estos fármacos están descritas en la tabla 7. Los IP son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos AN, y siendo estas las combinaciones triples con las que se tiene mayor experiencia^{21, 23}. La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética.

IDV, NFV y RTV a dosis plenas son tres inhibidores de la proteasa que salvo excepciones no deben utilizarse en pacientes sin tratamiento previo debido a su menor

eficacia y/o mayor toxicidad y/o mayor complejidad de uso. Este comité recomienda el uso habitual de IP potenciados con RTV para el tratamiento de pacientes sin TARV previo.

El FPV es un profármaco de APV que permite reducir el número de capsulas por día tanto si se utiliza como IP único (2 capsulas de 700 mg BID) o potenciado con RTV (1 cápsula de 700 mg + 1 de ritonavir BID, o bien 2 cápsulas de 700 mg + 2 de ritonavir QD, aunque esta última posología puede ser menos eficaz especialmente en pautas de rescate). La dosis de FPV recomendada por la EMEA es de 700 mg BID, con 100 mg de RTV igualmente BID.

El ATV es in IP azapéptido que se administra QD. La dosis recomendada es de 300 mg (se presenta en cápsulas duras de 100, 150 y 200 mg) administrados con 100 mg de RTV QD con las comidas. Tiene menos efectos adversos metabólicos que otros IP, especialmente cuando se administra sin potenciar. Si ATV se co-administra con EFV o con TDF disminuye la exposición al ATV. La dosis de ATV/r es de 400/100 mg cuando se administra con EFV y de 300/100 mg cuando se combina con TDF.

Combinaciones de TARV que incluyan IP potenciados.

La utilización de pequeñas dosis de RTV, el IP que tiene mayor efecto inhibidor del citocromo P450, inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético (Tabla 7). La combinación de un IP potenciado con RTV permite reducir el número de comprimidos y utilizar una posología QD o BID con las comidas con lo que se puede favorecer la adherencia al TARV. Además, mejora el cociente C_{min}/CI_{50} del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Estas combinaciones de 2 IP tienen el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad. En la tabla 7 se indican las combinaciones más importantes de IP con sus dosis basadas en la mayoría de las ocasiones en estudios farmacocinéticos.

LPV/r fue la primera coformulación a dosis fijas de dos IPs. La eficacia virológica e inmunológica de LPV/r, se ha mantenido en un estudio a lo largo de 7 años²⁵². Hasta el momento su posología era de tres cápsulas (400 mg /100 mg) cada 12 horas. La EMEA ha aprobado una nueva forma galénica de LPV/r en comprimidos coformulados que contienen 200 mg de LPV y 50 mg de RTV. La dosis recomendada es de dos comprimidos cada 12 horas. Los datos farmacocinéticos avalan una menor variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de LPV y un menor efecto de la ingesta alimenticia²⁵³. Además en esta nueva presentación no es preciso refrigerar los comprimidos aunque se vayan a almacenar durante más de un mes (el RTV debe mantenerse en refrigerador si se va almacenar durante más de 30 días o si la temperatura ambiente es superior a 25°C). No hay aún datos respecto a la tolerancia/toxicidad de los nuevos comprimidos en comparación con las cápsulas.

En un estudio piloto en 38 pacientes sin tratamiento previo comparando la dosis estándar de LPV/r (400mg/100mg) BID frente a una dosis QD (800 mg/200 mg) en combinación con d4T y 3TC, la eficacia y seguridad de los dos regímenes fueron similares a las 48 semanas (aunque las concentraciones valle de LPV/r QD fueron más bajas y más variables que las del grupo en que se administraba BID, con un cociente inhibitorio de 40 frente a 84 respectivamente)²⁵⁴. En el ensayo clínico Abbott 418 se evalúa la eficacia y tolerancia de LPV/r BID (400/100 mg) frente a LPV/r QD (800/200 mg/) en combinación con TDF y FTC también QD. Se incluyeron 190 pacientes sin TARV previo con una mediana de linfocitos CD4 de 214-232/ células/ μ L y una mediana de carga viral de 4,6-4,8 \log_{10} . La proporción de pacientes con CVP <50

copias/mL a la semana 48 fue de 70% en la pauta LPV/r QD y 64% en la pauta de LPV/r BID (análisis por intención de tratar)²⁵⁵.

Comparaciones entre IP.

Existen pocos ensayos clínicos que comparen dos IP. El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en el que se incluyeron 653 pacientes sin TARV previo que fueron tratados con d4T + 3TC y LPV/r (400 mg/100 mg dos veces al día; n=326) o NFV (750 mg tres veces al día; n=327). En un análisis por intención de tratamiento realizado en la semana 60 se observó una mejor respuesta virológica en los pacientes tratados con LPV/r que en los tratados con NFV (CVP <50 copias/mL en 64% y 52%, respectivamente, p =0,001)²⁵⁶.

En otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 318 pacientes sin terapia previa con IPs se comparó la eficacia y seguridad de IDV (800 mg tres veces al día), RTV (600 mg dos veces al día) y la combinación de RTV (400 mg dos veces al día) y SQV (400 mg dos veces al día) todos ellos en asociación con 2 AN. La proporción de pacientes con carga viral <20 copias/mL a la semana 72 fue similar en los tres grupos. El RTV se toleró peor que el IDV y que RTV + SQV^{257, 258}.

En el estudio NEAT, se evalúa la eficacia y tolerancia de FPV (1400 mg dos veces al día) frente a NFV, ambos en combinación con ABC y 3TC, en pacientes sin terapia previa. Un total de 166 pacientes fueron aleatorizados a FPV y 83 a NFV. Se ha observado que la proporción de pacientes con carga viral <400 copias/mL a las 48 semanas fue mayor en el grupo de FPV que en el de NFV (66% y 51% respectivamente; análisis por intención de tratar). En pacientes con carga viral > 100.000 copias/mL esta proporción fue de 67% y 35% respectivamente²⁵⁹.

El estudio SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en que se comparan 322 pacientes tratados con FPV potenciado con RTV QD (1400 y 200 mg respectivamente) con 327 pacientes tratados con NFV, en ambos casos ABC + 3TC. La mediana de linfocitos CD4 fue de 170 células/μL, con un 20% de pacientes con cifra de linfocitos CD4 <50 células/μL; y la mediana de CVP fue de 4,8 log₁₀. En un análisis por intención de tratar, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL (69% en la rama de FPV/r frente a 68% en la rama de NFV) y <50 copias/mL (55 vs 53%) a las 48 semanas entre ambas ramas. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron fallo virológico fue significativamente superior en la rama de NFV (17%) que en la rama FPV/r (7%)²⁶⁰.

Se han realizado dos estudios de búsqueda de dosis de ATV con un grupo control con NFV, bien en combinación con d4T + ddI (estudio AI424-007) o en combinación con d4T + 3TC (AI424-008). Los resultados de estos estudios han demostrado que la eficacia de ATV (400 mg/día) es similar a NFV a las 48 semanas de tratamiento^{261, 262}. En un estudio de extensión del AI424-008 (AI424-044), se demostró la durabilidad de la respuesta a 108 semanas²⁶³.

El estudio BMS 089²⁶⁴ comparó en 200 pacientes sin TARV previo, ATV (400 mg QD) sin potenciar frente a ATV (300 mg QD) potenciado con RTV (100 mg QD). Todos los pacientes recibieron además d4T liberación retardada (100 mg QD) y 3TC (300 mg QD). Tras 48 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con cargas virales menores a 50 copias copias/mL (análisis por intención de tratar) fue de 75% (ATV/r) y del 70% (ATV no potenciado). El estudio 089 demostró la no inferioridad del ATV/r frente al ATV sin potenciar. Las causas de fracaso terapéutico fueron diferentes en los dos brazos. Hubo más fracasos virológicos en la rama de ATV no potenciado que en la de ATV/r (10 frente a 3, diferencia no significativa). No se desarrollaron mutaciones en

el gen de la proteasa en ningún paciente de los fracasados en la rama de ATV/r, mientras que en 3 de los diez fracasos de ATV no potenciado se desarrollaron mutaciones en el gen de la proteasa. Así mismo hubieron más mutaciones de resistencia a 3TC en el grupo de ATV no potenciado que en el de ATV/r (7 de 10 fracasos frente a 1 de 3). Hubo más suspensiones de tratamiento por hiperbilirrubinemia en el grupo que recibió ATV/r. El estudio sugiere que el ATV no potenciado tiene una menor eficacia virológica y una menor barrera genética que el ATV/r.

El estudio KLEAN²⁶⁵ ha comparado FPV/r (700mg/100mg BID) frente a lopinavir/r (cápsulas, 300/100 mg BID) en 887 pacientes sin TARV previo. Todos los pacientes recibieron además ABC + 3TC coformulados (600mg/300mg QD). A las 48 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (análisis por intención de tratar) fue de 66% en el grupo de FPV/r y del 65% en el grupo de LPV/r. El estudio demuestra claramente la no inferioridad de FPV/r frente a las cápsulas de LPV/r. No hubo diferencia significativa entre los dos regímenes respecto a tolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) ni respecto a elevaciones lipídicas.

No existen datos comparativos frente a otros IPs de SQV potenciado con RTV. Tampoco existe ningún ensayo clínico de pacientes naïve en el que se haya utilizado la dosis aprobada de SQV/r (1500/100 BID). El estudio Staccato^{266, 267} de brazo único incluyó 250 pacientes naïve que recibieron tratamiento con SQV (cápsulas blandas de 200 mg) a dosis de 1600/100 mg QD de SQV/r. Todos los pacientes recibieron además d4T 40 mg BID y ddI en cápsula entérica. A las 24 semanas de seguimiento el 89% de los pacientes habían alcanzado una carga viral menor de 50 copias/mL.

TPV/r ha sido comparado con LPV/r en pacientes sin TARV previo en el ensayo 1182.33. El estudio comparó dos dosis diferentes de TPV/r (500/100 BID y 500/200 BID) frente a LPV/r (400/100 BID). El comité de vigilancia decidió parar el estudio por una mayor tasa de elevación asintomática de enzimas hepáticas en la rama de TPV/r 500/200 BID y por no alcanzar el criterio de no inferioridad a la semana 60 en la rama de TPV/r 500/100 BID. Debido a estos resultados el comité no recomienda el uso de TPV/r en terapias de inicio.

La potenciación con RTV aumenta marcadamente la barrera genética de los IP. El desarrollo de resistencias en pacientes naïve tratados con lopinavir/RTV²⁵² es excepcional, habiéndose descrito algunos casos aislados^{268, 269}. La experiencia de ensayos clínicos con otros IP potenciados con RTV es más limitada sin embargo los datos también sugieren una alta barrera genética. Sólo hay un caso comunicado de aparición de resistencia en el gen de la proteasa en un ensayo clínico de FPV/RTV²⁷⁰. En el estudio Staccato ningún paciente desarrollo resistencias tras tratamiento con SQV/r^{266, 267}. En el estudio 089 no se produjeron resistencias en el gen de la proteasa en pacientes tratados con ATV/r²⁶⁴.

En resumen, en pacientes sin TARV previo, los estudios demuestran que la administración de un IP (LPV, SQV, FPV, ATV) potenciado con RTV tiene ventajas de eficacia y de barrera frente al desarrollo de resistencias respecto a los IP no potenciados. La potenciación con RTV tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados, pero esto se ve compensado por un marcado incremento en su potencia antiviral y en la barrera genética para el desarrollo de resistencias.

Recomendaciones

El comité recomienda como IPs de primera elección LPV/r y FPV/r (**nivel A**). Los dos IPs se caracterizan por una actividad antiviral y un perfil de tolerancia y metabólico similar. Como alternativas se pueden usar ATV/r y SQV/r. Aunque es posible que ATV/r y SQV/r sean pautas tan eficaces como LPV/r (**nivel C**) este comité los considera IPs alternativos hasta que no estén disponibles los datos comparativos de ensayos clínicos frente a LPV/r. TPV/r no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo (**nivel A**).

4.2. Pacientes con TARV previo

Los motivos habituales de cambio del TARV son el fracaso terapéutico, la aparición de toxicidad o intolerancia, la falta de adherencia y la simplificación de un régimen terapéutico complejo a uno más sencillo. En esta sección discutiremos las evidencias científicas que dan soporte a las recomendaciones actuales sobre la modificación de un TARV en un paciente en situación de fracaso terapéutico. El resto de causas de modificación del TARV se discuten en otros apartados de estas Guías.

4.2.1. Fracaso terapéutico del TARV

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los criterios para cada uno de estos tipos de fracaso se han descrito en el apartado 2. Si no se especifica lo contrario, cuando hablamos de fracaso terapéutico nos referimos a fracaso virológico.

La incidencia de fracaso terapéutico, las causas del mismo y el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han ido cambiando en los 10 años de historia del TARV. La época precoz del TARV (1996-1999) se caracterizó por la utilización generalizada de combinaciones complejas y tóxicas de AN e IP no potenciados en pacientes que con frecuencia habían recibido tratamientos subóptimos con AN. Los estudios observacionales que analizaron la aparición de fracaso virológico en los primeros años del TARV, comunican una incidencia del 20-63 % en los pacientes en su primer TARV^{47, 271, 272}. Algunos de los pacientes que actualmente padecen una infección por VIH multirresistente proceden de esa época. Desde 1999 (época reciente del TARV) y coincidiendo con la introducción de los NN y los IP potenciados con dosis bajas de RTV (IP/r), la incidencia y características del fracaso del primer TARV han cambiado sustancialmente. Diversos estudios demuestran una menor incidencia de fracasos terapéuticos tras la introducción de los NN como parte del TARV^{273, 274}. En el estudio de Gratacòs et al., los autores analizaron la duración del primer TARV en 518 pacientes que lo iniciaron entre 1998 y 2000, y observaron que la duración del tratamiento fue significativamente superior en el grupo que recibió NN frente a los que tomaron IP, siendo la toxicidad, la causa más frecuente de cambio en ambos grupos. En un estudio de cohortes realizado sobre 3120 pacientes que iniciaron TARV y en los que se disponía de determinaciones de la CVP del VIH, los autores observaron una caída en la incidencia de fracaso del 28,4% en 1996 a un 12% en 2002²⁷⁵. La tendencia en la caída disminuyó a partir de 1999 coincidiendo con la introducción de los NN. En la época moderna del TARV existe una preferencia generalizada a utilizar pautas muy sencillas que combinan AN no timidínicos y NN o IP/r. Todo ello conducirá a un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas durante el primer fracaso virológico, es decir disminuirá la incidencia de TAMs y de mutaciones en el gen de la proteasa,

aumentando las mutaciones de resistencia frente a NN, la K65R seleccionada por TDF y ABC, la L74V seleccionada por ABC y sobretodo la M184V²⁷⁶.

4.2.1.1. Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Los factores que influyen en el fracaso del TARV son muy diversos aunque pueden clasificarse en 3 grandes grupos según dependan del paciente, de los fármacos o del virus. Entre los primeros, la adherencia al tratamiento es el más importante y ha sido identificada como un excelente predictor de respuesta terapéutica, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes²⁷⁷⁻²⁷⁹.

Entre los factores que dependen del fármaco debe considerarse en primer lugar la potencia del régimen terapéutico. Recientemente se ha comunicado la menor potencia antiviral de las pautas de TARV de inicio con 3 AN^{207, 208, 240} o con 2 AN y 1 IP no potenciado (Estos aspectos se tratan en profundidad en el párrafo 4.1.3).

Entre los factores que dependen del virus, el más importante es la resistencia a los fármacos antirretrovirales que resulta de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH, su gran diversidad y la presión farmacológica. La resistencia a los fármacos antirretrovirales puede ser transmitida a otras personas y pueden detectarse hasta en un 12% de las infecciones recientes por VIH^{280, 281}.

Dos estudios de cohortes publicados hace pocos años han coincidido al describir que si se logra una CVP <50 copias/mL tras el primer TARV, el rebrote de la CVP suele asociarse a mal cumplimiento o reacciones adversas y en muy escasas ocasiones pueden atribuirse a un fracaso terapéutico genuino, es decir por falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción^{64, 282}.

4.2.2. Criterios de cambio de TARV por fracaso terapéutico

Para tomar decisiones de cambio de TARV por fracaso terapéutico suelen seguirse criterios virológicos (apartado 2) salvo en la situación particular del paciente con infección por VIH multirresistente (véase más abajo). Como principio general, ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de esta manera la respuesta al nuevo tratamiento.

En algunos pacientes con TARV y CVP suprimida se pueden observar rebotes o elevaciones transitorias de la CVP justo por encima del umbral de detección, también conocidos como “blips”. En la mayoría de estudios, estos rebotes no se asocian a mayor riesgo de fracaso^{63, 65, 66, 283}, y pueden aparecer tanto en tratamientos combinados con NN o IP²⁸⁴. Sin embargo, el estudio que incluye un mayor número de pacientes llevado a cabo en las cohortes de Frankfurt y de Suiza, se encontró que 704 de 2055 pacientes con TARV eficaz desarrollaron “blips” (490 con un episodio y 155 con dos episodios). En los pacientes que presentaron un rebote el riesgo de fracaso virológico era 2 veces mayor que en los pacientes que persistían con CVP suprimida, mientras que en aquellos que tuvieron dos determinaciones consecutivas de CVP entre 50 y 500 copias/mL, el riesgo de fracaso aumentaba en más de 5 veces⁶². Las discrepancias en los resultados de estos estudios pueden ser debidas al número de pacientes incluidos, al tiempo de seguimiento, a la periodicidad de las determinaciones de la CVP o a diferencias en las poblaciones estudiadas. Estas mismas razones podrían explicar por qué en algunos estudios sí se observa evolución genética del VIH y selección de resistencias a los fármacos antirretrovirales durante los “blips”^{65, 283}.

El fracaso inmunológico (ver apartado 2) suele ir precedido de un fracaso virológico. Ocasionalmente, algunos pacientes con CVP indetectable presentan un descenso mantenido de la cifra de los linfocitos CD4. En estos casos se recomienda no cambiar el TARV, con excepción de aquellas combinaciones que se asocian a descenso de linfocitos CD4 como por ejemplo TDF + ddI y plantear tratamiento con IL-2^{285 286}.

El fracaso clínico en un paciente en TARV, es decir la aparición de eventos clínicos B ó C asociados a progresión de la infección VIH, no siempre se asocia a fracaso virológico. En ocasiones, aparecen tras los primeros meses de instauración del TARV en pacientes muy inmunodeprimidos, o están en relación con fenómenos de restauración inmunológica. La tuberculosis o los procesos linfoproliferativos malignos²⁸⁷ que con frecuencia se diagnostican en pacientes con infección por VIH, pueden obligar a modificar un TARV eficaz para evitar las interacciones farmacológicas o las toxicidades comunes entre los diversos fármacos que debe recibir el paciente.

4.2.3. Recomendaciones generales de cambio de TARV por fracaso virológico (Tablas 8 y 9)

- El cambio de un TARV por fracaso del mismo debe realizarse de forma precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando con ello la respuesta al nuevo tratamiento (**nivel C**). La única excepción a esta recomendación es la infección por VIH multirresistente.
- Se debe realizar un estudio de resistencias ante cualquier situación de fracaso virológico con el fin de confeccionar el mejor régimen terapéutico para el paciente (**nivel B**). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.
- La elección de un nuevo TARV tras un fracaso terapéutico obliga a analizar las causas que lo motivaron, especialmente la adherencia al TARV y las interacciones medicamentosas. Se deben tener en cuenta los resultados de las pruebas previas de resistencias previas (si las hubiera), conocer la historia farmacológica completa y las posibles toxicidades que haya presentado el paciente ante determinados fármacos antirretrovirales (**nivel C**).
- Las elevaciones transitorias de la CVP entre 50 y 500 copias de ARN viral (“blips”) no obligan a cambiar el TARV (**nivel B**).

4.2.4 Cambio de TARV tras primer fracaso (tratamientos de segunda línea)

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales en los tratamientos de segunda línea.

El objetivo terapéutico en esta situación es conseguir la resupresión de la CVP. Para ello se recomienda no retrasar el cambio del TARV, realizar una prueba de resistencias¹²³ e introducir 3 fármacos activos según los resultados.

En función del TARV de inicio se pueden dar las siguientes situaciones: fracaso con 3 AN, con 2 AN y 1 NN o con 2 AN y un IP (Tabla 9).

4.2.4.1. Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene 3 AN

No existen estudios aleatorizados que hayan abordado este problema. En los pacientes que experimentan fracaso tras un tratamiento de inicio con ZDV, 3TC y ABC la mutación más frecuente es la M184V²⁰⁷. Los pacientes que han iniciado un TARV con

3 AN no timidínicos, desarrollan con frecuencia la mutación M184V y pueden seleccionar la K65R^{276, 288, 289}. En estos casos siguen siendo activos los dos análogos de timidina (ZDV y d4T), los NN y los IP. En un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos con AN, la combinación de dos AN más EFV y NFV resultó más eficaz que la combinación de 2 AN con EFV o NFV²⁹⁰. Por otra parte, es conocido que en pacientes con fracasos previos a AN existe una hipersusceptibilidad a EFV que favorecería la respuesta virológica si añadiéramos este fármaco al nuevo tratamiento²⁹¹. Un TARV con 2 AN activos en la prueba de resistencias con un NN o con un IP preferentemente potenciado puede resultar eficaz en esta situación de fracaso. Un tratamiento con cuatro fármacos (2AN, 1NN y 1IP) aunque posiblemente más eficaz, llevaría consigo mayor toxicidad, peor adherencia y menores posibilidades futuras de rescate.

Recomendaciones

Los tratamientos de segunda línea en esta situación de fracaso virológico serían:

- Dos AN nuevos (elegidos según el resultado de las pruebas de resistencia) con 1 NN (**nivel C**) o con un IP/r (**nivel C**), o con un NN y un IP preferentemente potenciado con RTV (**nivel C**). Si se elige esta última opción hay que tener en cuenta que la adherencia puede ser más dificultosa.

4.2.4.2. Cambio de TARV tras el primer fracaso de un régimen que contiene 2 AN y 1 NN

Los NN, especialmente EFV, son los fármacos más utilizados en el TARV de inicio. Una única mutación (p.ej. 103N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a uno o a todos los NN, lo que suele ocurrir cuando producen una supresión incompleta de la replicación del VIH²⁹². Con frecuencia esto se acompaña de otras mutaciones de resistencia frente a AN (M184V, LT4V o K65R).

Recomendaciones

- El tratamiento más razonable es una nueva pauta con 2 AN nuevos (según la prueba de resistencias) y un IP/r (**nivel C**). Esta opción ha demostrado eficacia antiviral en pacientes tratados previamente con 2 AN y por lo tanto es esperable que tengan un efecto similar en pacientes tratados con 2 AN y 1 NN.

4.2.4.3. Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene IP

En la época precoz del TARV, el fracaso con 2 AN y 1 IP ocurría con relativa frecuencia bien por toxicidad o por mala adherencia al tratamiento²⁹³. Afortunadamente, en la actualidad el uso generalizado de IP/r ha disminuido la incidencia de fracaso virológico cuando se utiliza un IP de inicio.

Los IP presentan algunas diferencias respecto al resto de fármacos antirretrovirales que tienen implicaciones importantes en el desarrollo de fracaso terapéutico. En primer lugar, la eficacia de los IP puede estar condicionada por factores farmacocinéticos^{71, 294}. En segundo lugar, el desarrollo de resistencias a los IP es un proceso gradual que requiere normalmente la acumulación de varias mutaciones en el gen de la proteasa¹⁰⁴, que pueden conferir resistencia de clase a los IP. La aparición de resistencias primarias es un fenómeno continuo que ocasiona reducción progresiva de la susceptibilidad de las cepas virales a los IP. Existen además otras mutaciones seleccionadas por algunos IP y que no presentan resistencias cruzadas con otros IP: 30N (NFV)¹²⁸, 50L (ATV)²⁹⁵ o 50V (FPV)²⁹⁶. Recientemente se ha comunicado que la mutación 50V puede reducir la actividad de LPV/r y posiblemente de darunavir y, por otra parte, la mutación

I47A confiere una elevada resistencia fenotípica a LPV (>100 veces), con resistencia cruzada con AMP e hipersusceptibilidad a SQV²⁹⁷. Por suerte, esta mutación presenta una baja prevalencia en la población VIH con experiencia a IP (0,6%). Por otra parte, se han identificado nuevas mutaciones en pacientes que fracasan con LPV/r: V82A, I54V y M46I/L, que pueden ocasionar un elevado nivel de resistencia²⁹⁸. La continua aparición de nuevas mutaciones tanto en el gen de la retrotranscriptasa como en el de la proteasa obliga a consultar las bases de datos accesibles en la red internet que ofrecen una información actualizada sobre los patrones de resistencia a los diferentes fármacos antirretrovirales la aparición de nuevas mutaciones y su significado clínico (Los Álamos, http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/default.htm; o Universidad de Stanford, http://hivdb6.stanford.edu/asi/deployed/hiv_central.pl?program=hivdb&action=showMutationForm)

La combinación de IP (LPV, SQV, IDV, APV, FPV, ATV y TPV) con dosis bajas de RTV consigue aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, mejorar la posología y la adherencia, y disminuir la incidencia de mutaciones de resistencia a los IP⁹⁰. La introducción en el año 2000 de una combinación a dosis fijas de LPV/r demostró una gran eficacia en pacientes con antecedentes de fracasos terapéuticos previos con NN o IP, consiguiendo CVP indetectables y de forma duradera en un porcentaje significativo de pacientes^{299, 300}. Por otra parte, cuando se detecta fracaso virológico en un paciente que recibe una pauta con IP potenciados, es posible que no se detecten mutaciones en el gen de la proteasa, aunque sí en el gen de la transcriptasa inversa^{59, 254}. El principal inconveniente de los IP potenciados es el aumento de efectos adversos relacionados ellos.

El ATV es un IP con un perfil de resistencias diferente al de otros fármacos de esta clase³⁰¹. Este fármaco tiene además las ventajas de administrarse QD y de producir pocas alteraciones en los lípidos. En un ensayo clínico, 290 pacientes con fracaso terapéutico con IP fueron aleatorizados a recibir un nuevo TARV con ATV sin RTV o LPV/r. Tras 24 semanas, el descenso en la CVP en los grupos de ATV y LPV/r fue 1,5 log₁₀ copias/mL y 2,0 log₁₀ copias/mL, respectivamente (p = 0,0032). La proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL en los grupos de ATV y LPV/r fue de 38% y 54% respectivamente³⁰². En España y según la ficha técnica del producto, ATV debe administrarse siempre potenciado con RTV.

En ocasiones la secuenciación de IP basada en estudios clínicos puede resultar eficaz, como por ejemplo SQV/r en pacientes que han fracasado a una primera pauta con NFV³⁰³.

Por todo ello, la utilización de un segundo IP potenciado puede ser una alternativa válida como terapia de segunda línea, especialmente si el cambio se lleva a cabo con prontitud y no se permite la acumulación de numerosas mutaciones en el gen de la proteasa^{5, 6, 304}.

Otra pauta sencilla y eficaz sería una combinación de 2 AN nuevos y 1 NN. La falta de resistencia cruzada entre IP y NN, así como la hipersusceptibilidad a NN en pacientes con cierto grado de resistencia a AN²⁹¹, son datos a favor de esta combinación como segunda línea tras un primer fracaso a IP. En varios estudios se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP y AN y no expuestos a NN, la inclusión de un NN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica³⁰⁵. Si se elige esta opción debe asegurarse que los 2 AN elegidos sean totalmente activos y con barrera genética elevada, ya que una supresión incompleta de la CVP conduciría a una rápida selección de mutaciones de resistencia frente a NN.

Recomendaciones

Los tratamientos de segunda línea en esta situación de fracaso virológico serían:

- Dos AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) y 1 NN. Esta opción puede ser atractiva para pacientes con problemas importantes de adherencia (**nivel C**).
- Dos AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) y un IP/r. Esta opción se limitaría a situaciones sin mutaciones de resistencia frente al nuevo tratamiento (**nivel C**).
- Uno o dos AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) con un segundo IP/r y un NN. Esta alternativa puede estar particularmente indicada en pacientes que no han presentado problemas de adherencia y en los que el fracaso ha estado motivado predominantemente por problemas de potencia antiviral, de farmacocinética o de resistencia (**nivel C**). Los AN y el IP se elegirán según los resultados de la prueba de resistencias.

4.2.5. Cambio de TARV tras más de un fracaso terapéutico (tratamientos de rescate).

4.2.5.1. Definición:

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se ha denominado terapia de rescate. En esta situación y exceptuando aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con 3 AN, la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de fármacos antirretrovirales más utilizados: AN, NN e IP.

4.2.5.2. Incidencia e implicaciones pronósticas:

La prevalencia e incidencia de fracaso a las tres familias de fármacos o multifracaso fue analizada en un estudio observacional y longitudinal sobre 3496 pacientes que iniciaron TARV en 1997, pertenecientes a la cohorte de EuroSIDA³⁰⁶. Tras 6 años del inicio del TARV, el 21,4% de los pacientes con experiencia previa a AN habían presentado multifracaso frente al 11,2% de los pacientes no tratados previamente. La incidencia de fracaso a las tres familias de fármacos fue de 1,6 casos/100 pacientes-año en pacientes sin TARV previo y de 3,9 casos/100 pacientes-año en aquellos con experiencia terapéutica.

El multifracaso conlleva menores posibilidades de éxito en las sucesivas líneas de TARV y un aumento en la incidencia de sida y muerte. En la época precoz del TARV, el porcentaje de pacientes que permanecían con menos de 50 copias/mL al año de haber iniciado un tratamiento de rescate era del 60% para aquellos que recibían una 3ª pauta de tratamiento, del 36% para los que recibían una 4ª y del 0% para los que recibían una 5ª o 6ª pauta³⁰⁷. En la cohorte de EuroSIDA comentada previamente⁶⁰, la incidencia de sida fue de 5,0 casos /100 pacientes-año en los pacientes con multifracaso, frente a 2,7 casos/100 pacientes-año en aquellos que no lo presentaron. La mortalidad observada en estos pacientes fue de 5,5 casos/100 personas-año³⁰⁸.

La aparición en los últimos años de nuevos IP y de la enfuvirtida, ha cambiado el pronóstico ominoso de los pacientes con fracasos a diferentes líneas de TARV.

4.2.5.3. Objetivo del tratamiento

El objetivo terapéutico en esta población es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (<50-400 copias/mL). Para ello, deben existir al menos dos fármacos activos en el nuevo régimen terapéutico que deberá contar además con otros fármacos ya utilizados

pero que conserven cierta actividad en la prueba de resistencias y sean bien tolerados por el paciente. En la actualidad y con los nuevos fármacos este objetivo es posible, aunque el porcentaje de éxitos disminuirá conforme se vayan acumulando fracasos terapéuticos.

En esta situación es importante no retrasar el cambio de tratamiento, ya que la persistencia del tratamiento fallido sólo consigue elevar la CVP y acumular un mayor número de mutaciones en el gen de la proteasa y de la transcriptasa inversa. En función de los estudios TORO que se comentan con posterioridad, Montaner et al³⁰⁹ han establecido cuatro factores asociados a eficacia virológica (CVP < 400 copias/mL en la semana 48) de la terapia de rescate: un recuento de linfocitos CD4 \geq 100cél/s/ μ L (OR: 2,1 –IC95%: 1,5-3,1), CVP basal < 5 log₁₀ (OR: 1,8 –IC95%: 1,2-2,6), haber recibido \leq 10 fármacos antirretrovirales (OR: 2,4 –IC95%: 1,6-3,4) y disponer \geq dos fármacos activos en el nuevo tratamiento (OR: 2,3; IC95%: 1,6-3,3).

Existen además toda una serie de estrategias que pueden ayudar a conseguir la supresión de la CVP:

- **Facilitar la adherencia al TARV.** El TARV nuevo debe ser cómodo y bien tolerado por el paciente. En pacientes con múltiples fracasos terapéuticos por dificultad en la adherencia, la administración de pautas sencillas, como por ejemplo ZDV/3TC/ABC + TDF, pueden conseguir resultados inesperados³¹⁰. Por otra parte, estrategias de tratamientos directamente observados, actualmente posibles por la existencia de un número considerable de pautas QD, pueden resultar útiles en poblaciones especiales^{311, 312}.
- **Pruebas de resistencia.** La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso virológico, optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de estos pacientes³¹³. En pacientes multitratados puede establecerse un Índice de Susceptibilidad Fenotípica/Genotípica (ISF/G) como predictor de respuesta al tratamiento. Lawrence et al³¹⁴ asignaron un valor a cada fármaco según los resultados de la prueba genotípica y fenotípica (1 sensible, 0,5 intermedio y 0 resistente). Estos autores observaron que la mejor correlación se establecía entre el ISF y la respuesta virológica y que cuando se añadía el ISG mejoraba algo la correlación. En España, muy pocos centros disponen de la posibilidad de realizar pruebas fenotípicas de resistencia sobre virus real y en general sólo se dispone de pruebas genotípicas y su interpretación depende del sistema utilizado (Visible Genetics, base de datos de Stanford, ANRS francesa, etc...). Existen claras discordancias según el sistema de interpretación realizado y ello puede suponer una limitación en la utilización de ISG en la práctica clínica. La concordancia mayor se observa en los NN (93%) y en los IP (84%), en cambio para los AN sólo es del 76%³¹⁵.
- **Cociente inhibitorio genotípico.** El desarrollo de resistencia a los IP es progresivo y está en relación con la sucesiva acumulación de mutaciones en el gen de la proteasa. El incremento de mutaciones se traduce en un aumento en la concentración necesaria del fármaco para conseguir la supresión de la replicación viral. El cociente inhibitorio genotípico (CIG) es la ratio entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones relevantes en el gen de la proteasa, y actualmente se considera un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con IP. En general, un número de mutaciones en el gen de la proteasa >5 reduce de forma significativa la eficacia de los IP/r³¹⁶. En un estudio publicado recientemente³¹⁷ se calculó el CIG de LPV (concentración plasmática / número de mutaciones) en 95 pacientes con experiencia previa a IP. En el análisis por intención de tratar se

observó eficacia virológica en 72 pacientes (76%). Las concentraciones plasmáticas del fármaco no se asociaron a respuesta, sin embargo el número de mutaciones y el CIG se asociaron de forma significativa a respuesta al tratamiento, independientemente de la base de datos de mutaciones utilizada. Desde un punto de vista práctico, multiplicando el número de mutaciones significativas por el valor del punto de corte para cada IP podrían predecirse las concentraciones plasmáticas del fármaco necesarias para inhibir la replicación viral³¹⁸. Otra aproximación es el **coeficiente inhibitorio normalizado** que calcula la relación entre las concentraciones mínimas plasmáticas del fármaco y el número de veces por encima de la IC50 del fármaco obtenido en el fenotipo viral³¹⁹.

- **Monitorización plasmática de fármacos.** La variabilidad inter-individual en las concentraciones plasmáticas alcanzadas con los IP y las interacciones medicamentosas entre los fármacos antirretrovirales entre sí y con otros principios activos, condicionan que en ocasiones no se obtengan los niveles plasmáticos esperados. Esto es especialmente importante en las terapias de rescate donde se utilizan varios fármacos antirretrovirales con interacciones farmacocinéticas no bien conocidas que pueden condicionar concentraciones plasmáticas insuficientes. Por ello, la monitorización plasmática de fármacos puede mejorar la eficacia del tratamiento³²⁰, como por ejemplo cuando se utilizan 2 IP potenciados que pueden precisar ajuste de dosis³¹¹. También puede ser útil si pretende aumentar las dosis de los IP para incrementar su cociente inhibitorio³¹⁹. Boffito et al. en un estudio realizado en pacientes con fracasos previos a IP, observaron que la concentración valle de LPV $\geq 5,7$ $\mu\text{g/mL}$ era un predictor independiente de inhibición de la replicación viral, y sugerían la necesidad de determinar las concentraciones plasmáticas de LPV/r cuando se utiliza en terapias de rescate³²¹.

Ninguna de estas estrategias ha sido evaluada en estudios prospectivos y aleatorizados con suficiente poder estadístico como para poder ser recomendadas en la práctica clínica diaria.

4.2.5.4. Alternativas en las terapias de rescate

Durante los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. Estos estudios son difícilmente comparables por la heterogeneidad de la población incluida, la diversidad de los fármacos usados previamente, los criterios de eficacia utilizados y el tiempo de seguimiento. La mayor experiencia se ha obtenido con los nuevos IP potenciados y con el uso de T-20. Por otra parte, existen experiencias interesantes con la utilización de 2 IP potenciados con RTV. Salvo alguna excepción, los NN no resultan útiles en esta situación.

4.2.5.4.1. Inhibidores de la proteasa potenciados:

Lopinavir. La experiencia sobre la eficacia de LPV/r en terapia de rescate se obtiene fundamentalmente de los ensayos clínicos realizados con el resto de IP/r, que suelen utilizar como IP comparador a LPV/r y que se comentan con posterioridad.

FPV. El estudio CONTEXT es un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase III que comparó la eficacia de FPV/r frente a LPV/r ambos con 2 AN en pacientes que habían tomado con anterioridad 1 ó 2 IP. Se incluyeron 300 pacientes que fueron asignados en relación 1:1:1 a recibir FPV/r 1400 mg/200 mg QD, FPV/r 700 mg/100 mg BID o LPV/r BID (400 mg/100 mg BID). El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de ambos grupos de FPV/r frente al grupo control de LPV/r, tomando como

variable primaria de eficacia el área bajo la curva de la CVP (\log_{10}) desde el momento basal hasta las semanas 24 y 48. Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio en la CVP (\log_{10}) a las 24 y 48 semanas con respecto a la basal, la proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/mL a las 24 y 48 semanas y el tiempo hasta el fracaso virológico. Los resultados del estudio mostraron que el FPV/r QD era inferior a LPV/r BID y no se pudo demostrar la no-inferioridad de FPV/r BID frente a LPV/r BID. La proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/mL a las 48 semanas fue 50% y 37% para FPV/r QD, 58% y 46% para FPV/r BID y 61% y 50% para LPV/r BID^{322 323}.

Estudios observacionales indican que FPV/r podría resultar útil en algunos pacientes con experiencia previa a IP. En un estudio observacional y prospectivo publicado recientemente³²⁴, 45 pacientes que habían recibido una media de 5 regímenes antirretrovirales previos y una mediana de 3 IP, la proporción de pacientes que alcanzaron una CVP < 50 copias/mL fue del 56% en la semana 48 y 61% en la semana 96, según el análisis realizado de los pacientes que se encontraban “en tratamiento”.

Saquinavir. El estudio MaxCmin2 trial³²⁵ evaluó la eficacia de SQV/r (1000mg/100mg bid) frente a LPV/r (400/100 mg.) en un estudio abierto y aleatorizado que incluyó 339 pacientes. A las 48 semanas y en el análisis en intención de tratamiento (interrupción=fallo), 40/161 (25%) tratados con LPV/r y 63/161 (39%) tratados con SQV/r presentaron fracaso terapéutico definido como CVP \geq 200 copias de ARN/mL en cualquier momento del estudio ($p=0,005$). En el análisis de los pacientes que recibieron tratamiento, el tiempo hasta el fracaso fue similar en ambos brazos terapéuticos ($p=0,27$). En este estudio se utilizaron cápsulas duras con 200 mg. de SQV. La adherencia, los efectos adversos y el diseño abierto del estudio probablemente resultaron negativos para el brazo con SQV/r. Con la actual presentación de SQV en cápsulas duras de 500mg es posible que mejoren estos resultados.

Atazanavir. El estudio AI424045 comparó la eficacia de ATV potenciado con dosis bajas de RTV frente a ATV combinado con SQV frente a LPV/r en pacientes en situación de fracaso virológico (CVP > 1000 copias/mL), que al menos hubieran fracasado con dos o más regímenes de TARV y con experiencia en algún fármaco de las tres clases más utilizadas (AN, NN e IP). Todos los pacientes recibieron además TDF y otro AN. Un análisis realizado en la semana 24 demostró que la eficacia del brazo terapéutico que combinaba ATV y SQV era significativamente inferior a LPV/r, por lo que se dió la opción de cambiar el tratamiento. Al comparar la eficacia respecto al *endpoint* primario (reducción de CVP respecto a la basal) y la consecución de una CVP < 50 ó 400 copias/mL, ATV/r resultó en todos los casos no inferior respecto a LPV/r a las 24 y a las 48 semanas. Sin embargo, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias fue del 38% en el grupo de ATV/r frente a 45% para LPV/r³²⁶. A las 96 semanas el *endpoint* primario demostró una eficacia similar de ATV/r (-2,29 \log_{10}) frente a LPV/r (-2,08 \log_{10}). En aquellos pacientes que recibían tratamiento, el porcentaje de pacientes que presentaban un CVP indetectable fue similar en ambos brazos, pero este estudio carece de poder estadístico para demostrar diferencias entre ambos brazos para este *endpoint* secundario. En un subestudio³²⁷ de este ensayo clínico se analizó la respuesta virológica a las 48 semanas según la presencia de cualquier cambio de aminoácido en las posiciones D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, F53, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 y L90. La respuesta virológica resultó similar en los pacientes \leq 4 mutaciones, sin embargo en aquellos con \geq 5 mutaciones, ningún paciente (0/9) en el grupo de ATV/r frente al 28% (5/18) en el de LPV/r logró la indetectabilidad. Por otra parte se identificaron mutaciones asociadas a falta de eficacia para ambos fármacos. La presencia de mutaciones en las posiciones M46, I54, I84, o L90 se asoció a menos de un

30% de eficacia virológica con ATV/r, mientras que con LPV/r las sustituciones de aminoácidos en las posiciones M46, I54 o I84 se asociaron a menos de un 30% de respuestas.

En pacientes con un mayor número de fracasos terapéuticos previos existen estudios con resultados discordantes aunque con menor poder estadístico. Piketty et al³²⁸ en un estudio aleatorizado a continuar con el mismo TARV o a cambiar el IP por ATV/r en 53 pacientes en situación de fracaso y con experiencia previa a IP (mediana de 8 mutaciones a IP), AN y NN, observaron una escasa eficacia de ATV/r (sólo un paciente consiguió una CVP <400 copias en la semana 26). Dronda et al³²⁹ en un estudio observacional y prospectivo observó un 48% de eficacia virológica (< 50 copias /mL) tras 12 meses de tratamiento en 46 pacientes multitratados y con fracaso virológico que comenzaron tratamiento con ATV/r combinado con otros AN o NN. Los autores atribuyen la elevada eficacia virológica observada a la buena adherencia al tratamiento.

En resumen, ATV/r no parece ser un buen fármaco en pacientes con experiencia a múltiples fármacos antirretrovirales y con varias mutaciones acumuladas en el gen de la proteasa. Sin embargo, la comodidad de su administración, su bajo perfil de toxicidad y un patrón de resistencias genotípicas favorable, puede convertir a este fármaco en el IP de elección en algunos pacientes multitratados.

Tipranavir. Se trata de un IP no peptídico con una potente actividad “in vitro” frente a cepas de VIH con resistencia a los IP aprobados hasta la fecha³³⁰. Este fármaco ha sido aprobado recientemente en España con la indicación de pacientes con infección por el VIH que han recibido múltiples fármacos antirretrovirales y portadores de poblaciones virales resistentes a múltiples IP. La dosificación aprobada es de 500 mg dos veces al día en asociación con RTV 200 mg dos veces al día.

La eficacia antiviral del TPV ha sido demostrada en dos estudios en fase III, con idéntico diseño: el RESIST-1 con 630 pacientes de América del Norte y del Sur, y el RESIST-2 con 876 pacientes de Europa y Australia³³¹. Los criterios de inclusión exigían estar en situación de fracaso virológico tomando una pauta basada en IP, con una carga viral superior a 1.000 copias/mL. Además, el estudio genotípico de las cepas debían mostrar al menos una mutación primaria en los codones 30, 46, 48, 50, 82, 84, o 90; pero no más de 2 mutaciones en los codones 33, 82, 84 ó 90. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: TPV/r frente a un IP potenciado con RTV como comparador (IPrC). Independientemente del grupo terapéutico, a todos los pacientes se les administró un tratamiento acompañante optimizado pudiéndose incluir en la pauta enfuvirtida. En ambos estudios los pacientes partían de CVP elevadas (mediana de 4,8 log copias/mL) y cifras bajas de linfocitos CD4 (mediana < 200/ μ L). En el RESIST-1 la mayoría de los pacientes del grupo IPrC recibieron LPV/r (61%). En el RESIST-2 el principal IPrC fue APV/r (40%), seguido de LPV/r (38%). Se administró la enfuvirtida al 36% de los pacientes del estudio RESIST-1 y al 12% de los pacientes del estudio RESIST-2 (algunos pacientes tenían experiencia previa con T-20).

En el estudio RESIST-1 se observó un descenso de la carga viral $\geq 1.0 \log_{10}$ copias/mL a las 24 semanas en el 41,5% del grupo con TPV/r frente al 22,3% en el grupo del IPrC ($p < 0,001$). La proporción de pacientes en ambos grupos con CVP < 400 copias/mL fue del 34,7% frente a 16,5% ($p < 0,001$) y la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/mL fue del 25,1% frente a 10,0% ($P < 0,001$). Los resultados en el estudio RESIST-2 fueron muy similares. A las 24 semanas la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/mL fue del 33,6% para TPV/r y 22,5% para el IPrC. El porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/mL fue del 13,1% y 8,6% respectivamente.

Los resultados de ambos estudios presentados de forma combinada respecto a la máxima eficacia virológica conseguida (CVP < 50-400 copias) y a las 48 semanas de seguimiento³³¹ revelan que en el brazo con TPV/r un 30,4% de los pacientes consiguieron una CVP < 400 copias y un 22,8% < 50 copias, frente al 13,8% y 10,2% en el brazo comparador respectivamente. Cuando se añadió T-20, los resultados fueron mejores, 52% con CVP < 400 copias y 35,8% con CVP < 50 copias en el brazo con TPV/r, frente a 19,8% y 14,4% respectivamente en pacientes con el IPrC más T-20.

Se han identificado 21 mutaciones en 16 posiciones de aminoácidos (10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, y 84V)³³²⁻³³⁴ asociadas a falta de respuesta a TPV. En pacientes con poblaciones virales con ≤ 3 mutaciones se obtuvieron buenas respuestas mientras que en aquellos con ≥ 8 mutaciones la eficacia virológica fue muy pobre. Por otra parte, se ha identificado el ISG en relación a la respuesta virológica. Si el ISG es 1 la posibilidad de alcanzar una CVP < 400 cop con TPV/r es del 23,7% y del 40,7% si además se añade T-20. Si el ISG es ≥ 3 se consigue una CVP < 400 copias en el 38,1% y si añadimos T-20 la respuesta virológica puede alcanzar al 59,4% de los pacientes³³⁵.

La administración de abacavir o zidovudina con TPV/r, disminuye el AUC de abacavir en aproximadamente un 40% y el AUC de zidovudina en aproximadamente un 35%. No se ha establecido la relevancia clínica de estas reducciones, pero el uso concomitante de TPV/r podría disminuir la eficacia de estos antirretrovirales. Por ello, no se recomienda el uso de TPV/r con abacavir o zidovudina a menos que no haya disponibles otros AN adecuados para el manejo del paciente³³⁶. En resumen, TPV potenciado con dosis bajas de RTV resulta eficaz para conseguir el objetivo terapéutico marcado en esta situación, especialmente si se asocia con T-20.

Darunavir (DRV). Este IP, todavía no aprobado por la Agencia Europea del Medicamento pero accesible en muchos centros españoles a través de programas de acceso expandido, ha sido especialmente diseñado para ser activo frente a cepas de VIH con mutaciones en el gen de la proteasa³³⁷. Dos ensayos clínicos (POWER 1 y 2) en fase II han valorado la eficacia y tolerancia de diferentes dosis de DRV potenciado con RTV frente a la de un IP asociados ambos a otros fármacos antirretrovirales según una prueba de resistencias. Los pacientes incluidos debían haber sido tratados previamente con AN, NN y con IP, presentar al menos una mutación primaria en el gen de la proteasa y una CVP > 1000 copias/mL. Disponemos de los resultados de 110 pacientes seguidos hasta la semana 48 que muestran una mayor eficacia de DRV frente al IP comparador. El porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/mL fue del 46% en los pacientes que recibieron darunavir frente al 10% de los que recibieron el IP comparador. Cuando se añadió enfuvirtida, en los pacientes sin experiencia con este fármaco, el porcentaje de indetectabilidad fue del 58 % en el brazo con DRV frente al 11 % en el otro brazo. El incremento de CD4 fue de 102 frente a 19 céls/ μ L³³⁸. La dosis propuesta de DRV es de 600 mg potenciada con 100 mg. de RTV cada 12h. Hasta el momento no se ha comparado la eficacia de DRV frente a TPV como terapia de rescate.

Otro ensayo clínico, POWER 3 (con criterios de inclusión y características basales muy similares a los estudios POWER 1 y 2), incluyó 327 pacientes y fue diseñado para incrementar la base de datos de seguridad y tolerabilidad, pero también se midió la eficacia del fármaco. Los datos de este estudio ratifican los resultados obtenidos en POWER 1 y 2 a 48 semanas. Los 3 estudios demostraron que DRV parece tolerarse muy bien, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas y cefalea. También parece

mostrar un mejor perfil hepático en comparación con los IP comparadores y un perfil lipídico similar al aquéllos³³⁹.

Recientemente se han identificado 11 mutaciones genotípicas (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, G73S, L76V, I84V, L89V) asociadas a pérdida de sensibilidad a DRV entre más de 9.600 muestras de diferentes ensayos clínicos en pacientes multitratados. La presencia de 3 o más de estas mutaciones al inicio del tratamiento se asoció con una menor proporción de pacientes con CVP indetectable en la semana 24, aunque el porcentaje de pacientes con CVP indetectable era mayor que en el brazo control. Con sólo una o dos de estas mutaciones el porcentaje de pacientes con una CVP <50 copias/mL fue de 57% y 46%, respectivamente, en el brazo de DRV/r. Cuando hay 3 de estas mutaciones, se han encontrado un número elevado (mayor o igual de 9) de otras mutaciones del gen de la proteasa³⁴⁰.

4.2.5.4.2 Enfuvirtida (T-20)

El T-20 actúa inhibiendo la fusión del VIH con las células humanas evitando que el virus penetre en ellas e inicie su proceso de replicación (Tabla 10). Se administra por vía subcutánea y tiene como principal efecto adverso las reacciones en el punto de inyección. En dos estudios en fase III (TORO I y TORO II) se comparó la actividad antiviral del T-20 en combinación con una pauta optimizada de TARV frente a una pauta optimizada de TARV sin T-20. Entre los dos estudios se incluyeron a casi 1000 pacientes multitratados (el 75% con sida previo), con una mediana de CVP basal superior a 100.000 copias /mL y una mediana de CD4<100 células/ μ L. A las 24 semanas el descenso de la CVP fue significativamente mayor en los pacientes tratados con T-20 que en los pacientes tratados únicamente con la pauta de TARV optimizada. El T-20 produjo un descenso adicional de la CVP de $-0,93 \log_{10}$ en el estudio TORO I y de $-0,78 \log_{10}$ en TORO II ($p<0,0001$)^{341, 342}. En el análisis combinado de los dos estudios, el descenso de la CVP en la semana 48 respecto al basal fue de $-1.48 \log_{10}$ copias/mL para el grupo que recibió T-20 comparado con $-0.63 \log_{10}$ copias/mL para los que recibieron sólo tratamiento optimizado ($p<0,0001$)³⁴³. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica, independientemente de la definición empleada, fue más del doble en los pacientes tratados desde el inicio del estudio con T-20 respecto al grupo control, descenso de CVP > 1 \log_{10} 37% frente 17%, CVP < 400 copias/mL 30% frente 12% y CVP < 50 copias/mL 18% frente a 8% ($p<0,0001$). El tiempo hasta el fracaso fue casi el triple en el grupo de T-20 con respecto al grupo control, 32 y 11 semanas respectivamente ($p<0,0001$)³⁴⁴. Es decir, no sólo el análisis primario de eficacia, sino todos los análisis secundarios de eficacia predefinidos en el diseño del estudio, demostraron que el tratamiento de rescate de pacientes multitratados era más eficaz cuando se utilizaban pautas basadas con la combinación de T-20 y fármacos seleccionados según los estudios de resistencia.

Además de los factores predictores de eficacia virológica definidos previamente³⁰⁹, la respuesta en la semana 12 ayuda a predecir la respuesta al tratamiento³⁴⁵. En un análisis “en tratamiento” modificado (se evalúan todos los pacientes que continúan siendo tratados en las semanas 24, 48 y 96), todos los pacientes que consiguieron una disminución $\geq 1 \log_{10}$ en la semana 12, un 59,5% (IC95%: 53,8%-65,1%) mantenían una CVP < 400 copias en la semana 96 y 39,2% (IC95%: 33,6%-44,8%) una CVP < 50 copias, comparado con un 2,6% (IC95%: 0%-6,1%) y un 1,3% (IC95%: 0-3,8%) respectivamente en los pacientes sin respuesta virológica en la semana 12.

Se han identificado mutaciones en la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al T-20 por lo que podemos esperar que en el futuro se comuniquen estudios de correlación entre mutaciones específicas y respuesta virológica al T-20^{341, 342}.

En resumen, enfuvirtida es un fármaco de elección en pacientes con múltiples mutaciones acumuladas de resistencia. Un consenso español reciente sobre uso de T-20, cuyas conclusiones están pendientes de publicar, recomienda su utilización en aquellos pacientes en los que no se puede confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos.

4.2.5.4.3. Dos inhibidores de la proteasa potenciados

Estas pautas consisten básicamente en la combinación de LPV/r con otro IP, aprovechando la pequeña dosis de RTV que lleva la combinación comercial de LPV/r que potencia también al segundo IP. Aunque atractivas desde el punto de vista teórico, existen pocos estudios que sustenten estas combinaciones como pautas de rescate.

Lopinavir y saquinavir. Esta combinación resulta atractiva por la potencia intrínseca de ambos IP potenciados y por el escaso número de comprimidos diarios si se utiliza la nueva presentación galénica de SQV en cápsulas duras de 500mg. Varios estudios demuestran que no existen cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de LPV y SQV cuando se administran conjuntamente con RTV^{346, 347}. En un estudio publicado recientemente³⁴⁸, 35 pacientes multitratados con infección avanzada por VIH recibieron LPV/r, SQV en cápsula blanda (1000 mg/12h), 3TC y otros AN. Tras 48 semanas de seguimiento 22 pacientes continuaban con el tratamiento y habían logrado una media de descenso de 1 log₁₀ y un ascenso medio de 60 linfocitos CD4/μL. En el análisis multivariado, las variables asociadas a no eficacia fueron la presencia de ≥ 6 mutaciones frente a LPV (OR: 0,038 IC95%: 0,01-0,79) y la presencia de la mutación 48V en el gen de la proteasa (OR: 0,01, IC95%: <0,01-0,88). En el mismo análisis, las concentraciones plasmáticas de SQV se asociaron fuertemente a eficacia virológica (OR: 8,36, IC95%: 1,28-54,70). La media de las concentraciones plasmáticas de SQV fue significativamente más elevada en los pacientes que respondieron (n=21): 1522 ± 1237 ng/mL, frente a los que no respondieron (n=11): 419±94 ng/mL (p<0,001). SQV en cápsula dura tiene un mejor perfil farmacocinético que la presentación en cápsula blanda, por lo que es esperable que con esta presentación se consigan niveles superiores de SQV.

Lopinavir y amprenavir Existe una interacción significativa entre LPV/r y FPV que produce un descenso en las concentraciones de ambos fármacos^{349, 350}. La trascendencia clínica de estos hallazgos no se conoce con exactitud aunque puede que la tenga a tenor de los resultados de un pequeño estudio no publicado con pacientes en situación de fracaso terapéutico en donde se encontró que la respuesta virológica fue mejor en los pacientes que recibieron LPV/r y SQV que en los que recibieron LPV/r y APV³⁵¹. Para remediar la interacción entre estos dos IP se han propuesto diferentes soluciones: aumentar la dosis de la presentación comercial de LPV/r a 4 cápsulas cada 12 horas³⁵² o administrar una dosis extra de RTV (200 mg cada 12 horas)³⁵³.

Lopinavir y atazanavir. Un estudio analizó el perfil farmacocinético y de eficacia de la combinación LPV/r (400/100 mg bid) más ATV (300 mg qd) en 16 pacientes con escasas opciones terapéuticas³⁵⁴. Esta combinación consiguió concentraciones plasmáticas elevadas de ambos IP, con un bajo potencial de toxicidad (ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento) y elevada eficacia virológica. A las 24 semanas 13/16 pacientes presentaban una CVP < 50 copias. Si se confirman estos resultados, esta combinación puede resultar atractiva.

4.2.5.5. Recomendaciones sobre tratamientos de rescate

- Con los fármacos actuales es posible conseguir CVP indetectable en una elevada proporción de pacientes (**nivel A**). El objetivo del tratamiento de rescate es conseguir de nuevo la indetectabilidad de la CVP (**nivel C**).
- Se recomienda utilizar al menos dos nuevos fármacos antirretrovirales totalmente activos según la prueba de resistencias, y de clases farmacológicas diferentes. Estos dos fármacos se acompañarán de otros que puede haber recibido anteriormente el paciente, pero que conserven cierto grado de actividad antiviral (**nivel A**).
- En los pacientes que acumulan varias mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa y de la retrotranscriptasa, se aconseja realizar un estudio genotípico, consultar con las bases de datos actualizadas en la red Internet o preguntar a un experto en el tratamiento del paciente en situación de fracaso virológico. En esta situación, TPV/r o TMC114/r más T-20 más fármacos antirretrovirales reciclados, son las pautas que obtienen mejores resultados (**nivel A**).
- El nuevo TARV pautado debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe asegurarse la adherencia al tratamiento antes de lanzarse a un tratamiento de rescate (**nivel C**).

4.2.6. Tratamiento de la infección VIH en el paciente sin opciones terapéuticas.

Definimos la infección VIH como multirresistente o sin opciones terapéuticas cuando resulta imposible diseñar un TARV potencialmente eficaz con los fármacos actuales o disponibles en un futuro próximo.

En esta población, donde conseguir la supresión de la CVP de VIH resulta muy difícil o imposible, el objetivo terapéutico consistirá en preservar la función inmune y evitar la progresión clínica de la infección. Conseguir recuentos de linfocitos CD4 >200 μ L o un descenso de al menos 0,5 \log_{10} en la CVP se considera un éxito terapéutico, ya que suele acompañarse de un enlentecimiento en la progresión clínica.

En general, el fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y clínico^{48, 272, 355}. De hecho, muchos pacientes en situación de fracaso virológico continúan con recuentos de linfocitos CD4 estables o incluso mayores y aproximadamente sólo un tercio experimenta un descenso hasta cifras inferiores a las del inicio del tratamiento³⁵⁶.

En estos casos en los que resulta imposible diseñar un tratamiento con al menos dos fármacos potencialmente eficaces es razonable aspirar a un descenso limitado de la CVP que permita el mantenimiento o la mejoría inmunológica y con ello evitar la progresión clínica en espera de nuevas opciones terapéuticas^{357, 358} (Tabla 9). Se debe pensar en la posibilidad de remitir estos pacientes a un centro que disponga de fármacos experimentales en ensayos clínicos.

4.2.6.1. Tratamiento con ≥ 5 fármacos antirretrovirales (“mega-HAART”)

Una opción terapéutica de rescate que persigue la supresión completa de la replicación viral es la terapia combinada con cinco o más fármacos que se ha dado en llamar “mega-HAART” (p.ej. 2IP potenciados + 2-3 AN \pm NN). En el estudio más amplio publicado hasta la fecha con 106 pacientes, se logró una CVP < 400 copias/mL en el 40% tras un año de seguimiento mientras que el 25% presentaron efectos adversos graves³⁵⁹. Salvo en estudios anecdóticos, las pautas de “mega-HAART” no han demostrado beneficio clínico, son muy difíciles de cumplir, presentan una elevada toxicidad y son muy caras.

4.2.6.2. Suspensión del TARV en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos

Diversos estudios han analizado la utilidad de las interrupciones temporales del TARV partiendo de la hipótesis de que la reaparición de la cepa silvestre sensible a los fármacos, lo que permitiría una mayor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Los ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia, demuestran un descenso importante del número de linfocitos CD4 durante la interrupción en comparación con los observados en los pacientes que continúan con TARV.

En el estudio CPCRA 064, 270 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a una pauta de rescate guiada por estudios de resistencia, precedida o no de una interrupción programada del tratamiento (IPT) de 4 meses. La ausencia de eficacia virológica y la presencia de deterioro inmunológico y clínico en el grupo que interrumpió el tratamiento obligaron a los investigadores a suspender el ensayo clínico³⁶⁰. En el estudio Retrogen con 46 pacientes multitratados, la interrupción durante 3 meses seguida de un régimen de 5 fármacos consistente en doble terapia con IP (LPV/r + SQV) no aportó tampoco ningún beneficio respecto a la misma terapia sin interrupción del tratamiento³⁶¹. En un estudio de Deeks et al los autores observaron que la interrupción del TARV durante 12 semanas en pacientes en situación de fracaso se seguía de un aumento de la CVP (mediana 0,84 log) y un descenso importante de la cifra de linfocitos CD4 (mediana 128 células/ μ L), coincidiendo con un cambio de virus resistente a virus sensible en plasma, indicando que a pesar del fracaso virológico el TARV estaba beneficiando al paciente probablemente por la selección de variantes virales menos virulentas³⁶². En el estudio ANRS 097³⁶³, los pacientes fueron aleatorizados a una pauta muy compleja (3 AN, 1 NN, 2 IP potenciados con RTV e hidroxiurea) precedida o no de una IPT de 2 meses. En este estudio, se observaron diferencias significativas en la reducción de la CVP y en el incremento en la cifra de linfocitos CD4 a favor del grupo que interrumpió el tratamiento y en todos los tiempos en los que se analizó. En un análisis reciente de este estudio, las variables asociadas con buena respuesta virológica fueron la reversión del virus resistente a virus silvestre, unas concentraciones plasmáticas adecuadas de fármacos y el uso de LPV/r en la pauta de rescate.

4.2.6.3. Tratamientos con pautas de TARV no supresoras

Diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de mantener un TARV no supresor de la CVP en pacientes con infección VIH multirresistente, especialmente si se encuentran en situación de infección avanzada por VIH. Gandhi et al³⁶⁴ compararon retrospectivamente la incidencia de un nuevo episodio de sida en dos cohortes de pacientes que recibían TARV, 88 pacientes pertenecientes a la era previa al tratamiento de alta eficacia (1990-1995) y 214 pacientes en la era posterior (1996-2004). En los pacientes con peor pronóstico, aquellos con recuentos de linfocitos CD4 < 50 células/ μ L y CVP > 100.000 copias/mL, se observaron 39,3 eventos nuevos de sida /100 pacientes año en los pacientes que recibieron TARV (2 AN + 1 IP ó 1 NN) frente a 76,4 eventos/100 pacientes-año en aquellos pertenecientes en la era preTARGA tratados con 1 ó 2 de los AN disponibles entre 1990 y 1995.

En pacientes sin opciones terapéuticas puede optarse por un tratamiento no supresor que no comprometa la eficacia de futuros fármacos. Deben buscarse tratamientos cómodos, poco tóxicos y que de alguna manera disminuyan la capacidad replicativa viral. En un estudio prospectivo no aleatorizado³⁶⁵, una cohorte de pacientes con infección por VIH multirresistente que recibían TARV, 18 suspendieron los IP y 6 los AN. La interrupción de los IP se asoció a una CVP estable, mientras que los que suspendieron los AN presentaron una elevación rápida de la CVP (0,5 log₁₀ copias/mL en la semana

2), descenso de linfocitos CD4 (14,9%) en la semana 16 y la pérdida de la mutación M184V. El escaso número de pacientes incluidos en este estudio impide extraer conclusiones para la práctica clínica diaria.

Las cepas de VIH portadoras de la mutación M184V tiene una capacidad replicativa menor si la comparamos con las cepas silvestres. En un ensayo clínico abierto realizado en pacientes con infección VIH multirresistente en tratamiento con un TARV que incluía 3TC y que habían seleccionado la mutación M184V se aleatorizó a los enfermos a continuar sólo con 3TC o a suspender todo el tratamiento³⁶⁶. Los *endpoints* primarios fueron fracaso inmunológico (<350 células/ μ L) o progresión clínica (aparición de evento clínico B ó C relacionado con la infección por VIH). En la semana 48, 20/29 pacientes (69%, IC: 51-83%) del grupo que interrumpió todo el tratamiento frente a 12/29 (41%, IC95%: 26-59%) de los pacientes que continuaron con 3TC presentaron fracaso clínico o inmunológico. Además, en los pacientes que recibían 3TC el fracaso ocurrió de forma más tardía que en los pacientes que suspendieron todo el TARV (p=0,01). El descenso de linfocitos CD4, el rebrote de la CVP y el aumento de la capacidad replicativa fueron significativamente menores en los pacientes que continuaron con 3TC.

En estos pacientes es tentador utilizar un TARV con 3TC o FTC para seleccionar la mutación M184V en la cepa viral mayoritaria, sólo o en combinación con 1 ó 2 AN que el paciente tolere sin dificultad. La acumulación de resistencias que disminuyan la actividad de los AN, que por otra parte el VIH del paciente ya debe tener archivadas en el su genoma, no comprometerá la actividad de los nuevos NN e IP que están siendo diseñados para el tratamiento de la infección por VIH multirresistente. En función de estos estudios, se propone que el TARV de pacientes con múltiples fracasos previos contenga 3TC ó FTC para mantener en la población viral mayoritaria la mutación M184V y reducir con ello la capacidad replicativa viral³⁶⁷.

4.2.6.4. Introducción de nuevos fármacos antirretrovirales en situación de ensayo clínico avanzado.

La mejor opción terapéutica en la infección por VIH multirresistente consistiría en poder disponer de nuevos fármacos a ser posible dirigidos a nuevas dianas terapéuticas y por lo tanto activos frente al VIH del paciente. Con frecuencia, la situación inmunológica del paciente y la secuencia de aparición de los nuevos fármacos antirretrovirales no permiten esperar hasta disponer de dos fármacos activos y obliga a introducir un nuevo fármaco a un régimen antirretroviral en el que el resto de fármacos son recuperados y ello significa hacer monoterapia. A pesar de ello y en el paciente con inmunodeficiencia grave (CD4 < 100/ μ L) y con riesgo de progresión clínica y muerte, se debe introducir el nuevo fármaco ya que ello implica una mejoría transitoria de la situación inmunológica del paciente.

4.2.6.5. Recomendaciones en la infección por VIH multirresistente

- No se recomienda realizar interrupciones del tratamiento, especialmente si el recuento de linfocitos CD4 es \leq 200-250/ μ L (**nivel A**).
- Cuando existe riesgo de progresión clínica o muerte y no es posible confeccionar un tratamiento con dos fármacos activos en un corto espacio de tiempo se recomienda administrar un TARV aunque sólo incluya un fármaco activo (**nivel C**). Estos tratamientos pueden producir una mejoría transitoria de la inmunodeficiencia y mejorar el pronóstico de vida. Conviene considerar la posibilidad de remitir el paciente a centros que dispongan de fármacos en fase experimental.

- En todos los tratamientos de la infección VIH multirresistente es aconsejable incluir 3TC o FTC para seleccionar y mantener la mutación M184V, y con ello disminuir la capacidad replicativa viral (**nivel C**). Si no se consigue un tratamiento óptimo es aconsejable matener un tratamiento subóptimo. También en este caso está indicado mantener el 3TC o FTC.

4.3. Simplificación del TARV eficaz.

Se entiende como simplificación del TARV el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica absoluta por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir su complejidad. De esta manera se consigue mejorar tanto la calidad de vida del paciente como su adherencia al tratamiento. Los objetivos de la simplificación serían mantener el control virológico e inmunológico, mejorar la adherencia y la calidad de vida, así como prevenir, mejorar o resolver algunos efectos secundarios del TARV.

Las razones para modificar y simplificar un TARV pueden ser: reducir el número de comprimidos, la frecuencia de administración (se dispone de varias combinaciones que se pueden administrar incluso una vez al día), eliminar las restricciones alimentarias, mejorar una toxicidad actual ó posible, reducir el riesgo de interacciones y aprovechar la conveniencia de las nuevas formulaciones, de las nuevas indicaciones ó de los nuevos fármacos.

Debido a sus ventajas, la simplificación del TARV ha constituido una demanda frecuente por parte de los pacientes que habían conseguido la supresión virológica con un régimen complejo, y ha sido objeto de una reciente revisión por parte de GESIDA³⁶⁸.

Esta estrategia empezó a utilizarse con la aparición de los NN, fármacos más sencillos, con menos efectos secundarios y con la misma eficacia que los IP de los que se disponía en ese momento. Cabe decir que la mayoría de los estudios de simplificación se han efectuado partiendo de pautas con IP no potenciados. El uso de RTV a dosis bajas como potenciador de los otros IPs, las nuevas formulaciones de IPs antiguos como el SQV y las nuevas generaciones de IPs como el PLV, ATV y FPV, han permitido elaborar regímenes terapéuticos con IP que no presentan los mismos problemas de complejidad y tolerabilidad que los IPs de primera generación, por lo que la simplificación partiendo de esos regímenes puede ser menos necesaria.

Se puede simplificar el TARV reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, todo lo cual se ha comprobado que mejora la adherencia²⁰¹.

4.3.1. Reducción del número de fármacos.

Los primeros estudios de simplificación del TARV tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento. Esta estrategia consistía en una primera fase de inducción con tres ó cuatro antirretrovirales seguida de una fase de mantenimiento con menos de tres fármacos.

Hasta ahora se ha desarrollado en tres estudios fundamentales^{121, 369, 370} cuyos resultados inducen a pensar que la estrategia de inducción-mantenimiento no es útil en el tratamiento de la infección por VIH, aunque algunas de las razones que pueden

contribuir al fracaso de las pautas de mantenimiento utilizadas podrían ser un tiempo de inducción excesivamente corto (3 a 6 meses), un límite de CVP excesivamente elevado para iniciar un tratamiento de mantenimiento (200 o 500 copias/mL), la inclusión de pacientes con posible resistencia a alguno de los fármacos o la menor potencia de la combinación de sólo dos fármacos³⁷¹. Por tanto, el fracaso de estos estudios posiblemente se deba más a los diseños de los mismos que al hecho de que la estrategia sea errónea en sí misma.

De hecho se ha publicado el estudio ESS40013²¹⁴ que desarrolla la estrategia de inducción-mantenimiento con un diseño más adecuado. En este estudio fueron incluidos 448 pacientes sin tratamiento previo, que recibieron la co-formulación de ZDV + 3TC + ABC más EFV durante 48 semanas, al cabo de las cuales los 282 que continuaban tomando el tratamiento y mantenían una CVP <50 copias/mL fueron aleatorizados a continuar con la misma combinación o ver simplificado su tratamiento retirando EFV. Tras otras 48 semanas de mantenimiento, no hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con menos de 50 copias/mL de carga viral (79% en el brazo cuádruple frente a 77% en el brazo simplificado). Hubo mayor porcentaje de reacciones adversas entre los pacientes que continuaron con los cuatro fármacos (15%) que entre los que simplificaron (6%). Entre los pacientes que simplificaron hubo también mejoría en el perfil lipídico y en la adherencia al tratamiento.

Recientemente se ha comenzado a explorar la estrategia de simplificar a monoterapia con LPV/r, tras haber conseguido la supresión virológica durante un período de inducción con triple terapia que incluye a este fármaco. La justificación de este planteamiento viene dada por la potencia de este fármaco y la aparente ausencia de resistencias al mismo cuando fracasan las pautas que lo contienen, por lo que el eventual rescate a un fracaso no estaría comprometido. Han sido publicados los resultados a 48 semanas de un estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto, en el que fueron incluidos 42 pacientes con CVP indetectable tras recibir triple terapia que incluía LPV/r en 21, se simplificó el tratamiento a monoterapia con este fármaco, manteniéndose los otros 21 con triple terapia³⁷². Tras 48 semanas de seguimiento, el 81% de los pacientes cuyo tratamiento se simplificó a LPV/r continuaban con carga vírica inferior a 50 copias/mL, frente al 95% de los pacientes que mantuvieron la terapia triple (p=0,34). A las 72 semanas, se mantenía el mismo porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL en el grupo de monoterapia con LPV/r (81%), mientras que había descendido al 90,5 % en el grupo de triple terapia (p=0.38)³⁷³. En los pacientes que fracasaron no se objetivó resistencia genotípica alguna y se recuperó la supresión virológica tras la reintroducción de los AN, tanto a las 48 como a las 72 semanas de seguimiento. Los resultados alcanzados han conducido a la realización de un estudio prospectivo con un diseño más exigente y mayor número de pacientes, cuyos resultados ratificarán o no la viabilidad de este tipo de simplificación³⁷⁴. Esta misma estrategia se está explorando con ATV/r, aunque sólo se dispone de un estudio piloto sin brazo control con escaso número de pacientes³⁷⁵.

4.3.2. Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

La reducción del número de comprimidos y/o de dosis se suele conseguir al sustituir el IP del régimen previo por un fármaco de otro grupo. En esta estrategia, ampliamente estudiada, se han evaluado tres fármacos en sustitución del IP: EFV, NVP y ABC.

Simplificación con efavirenz

Se han realizado al menos 15 estudios al respecto. Sólo se incluyen los que son comparativos: 3 estudios aleatorizados y otros 2 con diseño de caso-control.

En el estudio DMP-049³⁷⁶ se evalúa la sustitución del IP por efavirenz en 346 pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL. La duración media del tratamiento con el IP había sido de 20 meses. Se aleatorizaron 2 a 1 (226 con EFV y 120 con IP). A las 48 semanas de tratamiento, presentaron fracaso virológico el 7% de pacientes que recibían EFV y el 15% de los que continuaban con el IP. En el análisis por intención de tratamiento, EFV resultó eficaz (CVP inferior a 50 copias/mL) en el 84% de pacientes y el IP en el 73% ($p < 0.05$). La adherencia fue superior en el grupo de EFV.

En el estudio DMP-027³⁷⁷, de características similares al anterior pero con un menor número de pacientes incluidos (69 con EFV y 65 con el IP), el cambio a EFV fue más eficaz que continuar con el IP, observándose por intención de tratamiento una CVP inferior a 50 copias/mL en el 94 % y 74% de los pacientes, respectivamente, a las 48 semanas ($p < 0.01$).

En un estudio español³⁷⁸ se comparó la eficacia de cambiar el IP por EFV ($n=25$), o NVP ($n=26$) o continuar con el IP ($n=26$), en pacientes que habían recibido un TARV con IP con el que habían alcanzado una cifra de linfocitos CD4 superior a 300 células/ μ L y una CVP inferior a 80 copias/mL durante más de 9 meses. En el análisis por intención de tratamiento no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que mantenían una CVP inferior a 80 copias/mL a las 48 semanas tras haber cambiado a EFV (80%) o haber seguido con el IP (77%).

En un estudio con diseño combinado de casos-controles y aleatorizado³⁷⁹, se compararon 167 pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL en los que se suspende el IP (casos) con otros 167 pacientes que continúan con el IP (controles). Los casos se aleatorizaron a recibir EFV ($n=86$) o ABC ($n=81$), manteniendo los mismos AN. A las 48 semanas, por intención de tratamiento, el 70% de pacientes tratados con EFV y el 54% de pacientes que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/mL ($p < 0.05$).

Hirschel et al analizan una cohorte de pacientes con CVP inferior a 400 copias/mL que cambian el tratamiento con IP por EFV y lo comparan con un grupo control que no simplifica el tratamiento. La probabilidad de presentar un fracaso virológico (CVP superior a 1000 copias/mL) fue mayor en el grupo que continuó con el IP, que en el grupo que simplificó a EFV (9% comparado con 27%, $p < 0.01$)³⁸⁰.

Simplificación con nevirapina.

Existen cuatro estudios aleatorizados, los cuatro españoles, y un estudio con diseño casos-controles en los que se compara seguir con una pauta que contiene un IP con cambiar a NVP.

En el primero³⁸¹ se incluyen 104 pacientes que simplifican a NVP, continuando con los mismos AN, y 34 que continúan con el tratamiento previo. A las 24 semanas se observa una mayor eficacia en el grupo de simplificación (89% frente a 71%, $p < 0.01$).

En otro estudio aleatorizado³⁸² 54 pacientes continúan con el tratamiento previo con el que habían alcanzado una CVP inferior a 400 copias/mL y 52 cambian a d4T, ddI y NVP. Por intención de tratamiento la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue similar en ambos grupos, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/mL (79% comparado con 77%) como inferior a 50 copias/mL (74% comparado con 72%).

En el tercer estudio aleatorizado³⁷⁸ la eficacia es similar en los pacientes que simplifican a NVP (n= 26) continuando con los mismos AN, respecto a los que continúan con el tratamiento previo (n= 26) (85% frente a 80%, p=NS).

El mismo grupo de investigadores ha publicado un estudio prospectivo destinado a evaluar el impacto sobre el perfil lipídico plasmático de la sustitución de un IP por NVP. Un total de 34 pacientes fueron aleatorizados a continuar con el IP (n=18) o a sustituirlo por NVP (n=16). Tras 24 semanas se observó una mejoría en el perfil lipídico de los pacientes que cambiaron a NVP, valorado tanto por la reducción de los niveles de colesterol total y del número de partículas aterogénicas de LDL-colesterol y de su contenido lipídico, como por el incremento de la fracción protectora de HDL-colesterol³⁸³.

En el cuarto estudio³⁸⁴ se reclutaron 160 pacientes con CVP indetectable durante al menos 6 meses con un régimen que contenía un IP, a los que se aleatorizó a continuar con el IP (n= 79) o a simplificar a NVP (n= 81). A las 48 semanas de seguimiento, la eficacia virológica e inmunológica fue similar, observándose una mejoría significativa tanto del perfil lipídico como de la redistribución de grasa corporal en los pacientes que cambiaron a NVP en comparación con los que continuaron con los IPs.

Dieleman et al estudian, con un diseño de caso-control, una cohorte de pacientes con CVP inferior a 500 copias/mL que reciben IPs en su primer régimen antirretroviral y que sustituyen el IP por NVP (n=125) o por otro IP (pudiendo ser cambio del IP, potenciación con RTV, cambio de la formulación de SQV etc.) (n=321). Al año de seguimiento, el cambio a otro IP fracasó en 187 pacientes (42%), en 27 (6%) por fracaso virológico (CVP >500 copias/mL) y en 160 (36%) por suspensión del tratamiento. El riesgo relativo de fracasar fue 5 veces superior con el IP que con NVP, a expensas de un mayor número de cambios de tratamiento, sin que existieran diferencias significativas en el riesgo de fracaso virológico³⁸⁵.

Simplificación con abacavir.

Existen 5 estudios aleatorizados y un estudio caso-control prospectivo que analizan esta estrategia.

En un primer estudio aleatorizado se analiza la simplificación de tratamiento sustituyendo el IP por ABC en pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL que no hubieran presentado fracaso virológico a tratamientos previos, continuando con los mismos AN³⁸⁶. Se aleatorizaron 211 pacientes, cambiando 105 a ABC y continuando 106 con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue superior en el grupo de ABC que en el del IP, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/mL (88% comparado con 77%, p<0.05) como inferior a 50 copias/mL (86% comparado con 70%, p<0.05). El incremento de linfocitos CD4 fue similar en ambos

grupos. La adherencia a las 48 semanas mejoró con ABC y empeoró con el IP con respecto al nivel de adherencia basal.

Se han comunicado los resultados a las 48 semanas del estudio TRIZAL³⁸⁷, en el cual pacientes que han recibido tratamiento supresivo con IP son aleatorizados a recibir ZDV, 3TC y ABC, administrados en una combinación fija en forma de 1 comprimido cada 12 horas (n=106), o a continuar con el IP (n=103). Antes de iniciar TARV, el 15% de los pacientes del grupo ZDV, 3TC y ABC y el 21 % del grupo IP habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos AN. Analizando por intención de tratamiento, el 78% de pacientes de cada grupo presentaron una CVP inferior a 400 copias/mL.

En un estudio suizo³⁸⁸ se aleatorizaron 163 pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL a continuar el tratamiento previo (n=79) o a simplificarlo cambiándolo por ZDV + 3TC (co-formulados) y ABC (n=84). El 46% y el 36% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con monoterapia o biterapia que incluía ZDV. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica (CVP inferior a 400 copias/mL) tras una mediana de seguimiento de 68 semanas fue del 71% en el grupo de IP y del 75% en el grupo de ABC (p=NS). Se produjo elevación de la CVP por encima de 400 copias/mL en el 6% (IP) y en el 15% (ABC) (p=0.06). El fracaso virológico se produjo fundamentalmente en los pacientes con monoterapia o biterapia previa con ZDV.

El ensayo COLA30305³⁸⁹ incluyó a 87 pacientes, que se aleatorizaron a sustituir el IP por ABC (n=58) o continuar con el IP (n=29). Los pacientes aleatorizados a recibir ABC continuaron tomando además el IP durante las primeras cuatro semanas. A las 24 semanas de tratamiento en un análisis por intención de tratamiento, un número similar de pacientes en cada grupo presentaba una CVP inferior a 50 copias/mL (78% comparado con 76%, respectivamente, p=NS). El aumento de linfocitos CD4 fue algo superior en el grupo de IP pero las diferencias no fueron significativas. La adherencia fue mejor en el grupo de ABC.

En otro estudio aleatorizado, John et al incluyeron a 37 pacientes con CVP inferior a 400 copias/mL que estaban en tratamiento con ZDV o d4T, 3TC y un IP a continuar con el mismo tratamiento o a cambiar a ZDV + 3TC (co-formulados) y ABC. Un paciente que cambió el tratamiento sufrió fracaso virológico y tres (14%) presentaron hipersensibilidad a ABC. Se observó una ligera mejoría objetiva de la lipodistrofia en los pacientes que cambiaron el tratamiento³⁹⁰.

Por último, en otro estudio comentado anteriormente, el 65% de pacientes tratados con ABC y el 54% de los que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/mL (p<0.05) a las 48 semanas por intención de tratamiento³⁷⁹.

En distintos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de un riesgo muy elevado de fracaso terapéutico y de desarrollo de mutaciones de resistencia a AN cuando se utilizan pautas de simplificación consistentes en 3TC, ABC y TDF³⁹¹ y también con combinaciones de 3TC, ddi y TDF (http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/viread_deardoc.pdf), lo que las hace desaconsejables como estrategia de simplificación pese a su sencillez.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación de TARV.

El estudio NEFA³⁹² es un estudio prospectivo en el que se aleatoriza a 460 pacientes en tratamiento con dos AN y un IP y con CVP<200 cp/mL durante 6 meses a sustituir el IP por NVP (n=155), EFV (n=156) o ABC (n=149). El 50%, 58% y 46% de pacientes respectivamente habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos AN antes de iniciar el TARV con el IP. La eficacia terapéutica a las 48 semanas por intención de tratamiento (CVP inferior a 200 copias/mL) fue similar en los tres grupos (77%, 72% y 77% respectivamente, p=NS). EL fracaso virológico fue significativamente superior en el grupo de pacientes que estaban en tratamiento con ABC (6%, 4% y 12%, respectivamente, p<0.05) y se producía fundamentalmente en los pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos. Estos mismos datos se corroboran en el seguimiento a los 3 años recientemente comunicados³⁹³. El análisis genotípico de las muestras de los pacientes con fracaso virológico, puso de manifiesto un número significativamente más alto de mutaciones asociadas a resistencias a AN entre los pacientes que recibieron ABC³⁹⁴. El número de pacientes que suspendió el tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente menor en el grupo de ABC (17%, 17% y 6%, respectivamente, p<0.01). La simplificación a cualquiera de los tres fármacos produjo beneficios en el perfil lipídico, con un incremento de los niveles de colesterol-HDL y una reducción del índice colesterol total/colesterol-HDL con ambos NN, sobre todo con NVP, y una reducción de los niveles de colesterol-no HDL con ABC. Los niveles de triglicéridos se redujeron en los tres brazos. Además los marcadores de resistencia a la insulina mostraron una tendencia a la mejoría. Sin embargo, las alteraciones en la distribución de la grasa no mejoraron de forma significativa³⁹⁵.

En otro estudio aleatorizado también español se ha comparado la simplificación a tres análogos (siendo el tercer fármaco ABC) frente a la combinación de dos AN más NVP³⁹⁶. Un total de 134 pacientes fueron incluidos en este estudio: 68 tratados con ZDV+3TC+ABC (co-formulados) y 66 a ZDV+3TC (co-formulados) más NVP, tras haber recibido una combinación eficaz de primera línea. En el análisis por intención de tratamiento, a las 48 semanas, el 65% del primer grupo y el 63% del segundo presentaban una CVP indetectable, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas respecto a la aparición de reacciones adversas, ni en la mejoría del perfil lipídico, que ocurrió en ambos grupos.

Simplificación con atazanavir

La aparición del ATV, único IP desarrollado para ser administrado una vez al día, bien tolerado, con buen perfil metabólico y con poco número de comprimidos ha permitido elaborar una nueva estrategia de simplificación en la que se sustituye un IP por otro más sencillo y con mejor tolerancia.

A este respecto, se han comunicado los resultados de un estudio piloto de simplificación sustituyendo el IP/r por ATV, en 22 pacientes con supresión virológica mantenida de 3 a 5 años. Completaron 48 semanas 18 de los 22 pacientes, los cuales mantuvieron la supresión virológica absoluta. De los 4 pacientes que abandonaron antes de las 48 semanas, sólo uno lo hizo por fracaso virológico. En los pacientes que completaron las 48 semanas se objetivó un descenso significativo en los niveles de colesterol y triglicéridos³⁹⁷. En el estudio BMS AI424-044, previamente descrito, en el que los pacientes procedentes del brazo de NFV de un ensayo aleatorizado que comparaba NFV con ATV se cambian a ATV, se observa que los 63 pacientes incluidos mantienen la eficacia y la mejora en el perfil lipídico a las 72 semanas²⁶³. Recientemente se han

comunicado los resultados del estudio SWAN³⁹⁸. Se trata de un estudio abierto en fase IIIb, en el que pacientes en tratamiento estable con IP y con carga viral indetectable (<50 copias/mL) se aleatorizan a tomar ATV 400 mg al día (excepto en el caso de tomar tenofovir en el que se pauta ATV 300 mg y 100 mg de RTV) o continuar con el IP que estaban tomando previamente. Se reclutaron 419 pacientes. A la semana 48 se observó fracaso virológico en el 7% de los pacientes que simplificaron su tratamiento frente al 16% de los que no lo hicieron ($p < 0.01$). La eficacia virológica fue superior en los pacientes que pasaron de tomar un IP potenciado a ATV (22% grupo control frente a 5% que pasaron a ATV; $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas entre los pacientes que siguieron con IP potenciado y los que pasaron de IP potenciado a ATV (11% vs 8%; $p = \text{NS}$). En cuanto a la seguridad, la suspensión de tratamiento por cualquier motivo fue mayor en los pacientes del grupo control (21% vs 34%; $p < 0.01$) y el perfil lipídico fue mejor en el grupo que simplificó a ATV.

Simplificación a regímenes de administración en una vez al día

Otra forma de simplificación es el cambio a un régimen QD en pacientes que han logrado un buen control con el TARV.

En este sentido, en un ensayo clínico se aleatorizaron 355 pacientes a seguir con el TARV con el que habían conseguido negativizar la carga viral y alcanzar unos linfocitos CD4 de 540 células/ μL de media, o a cambiar a una terapia QD constituida por ddI, FTC y EFV. En la semana 48, el 87% de los pacientes de la rama QD frente al 79% que seguían con el TARV previo ($p < 0,05$) tenían menos de 50 copias/mL de CVP³⁹⁹. En un estudio no aleatorizado, se incluyeron 169 pacientes con CVP <50 copias/mL, de los que 84 siguieron con su TARV habitual y 85 se cambiaron a la combinación ddI (dosis no ajustada), TDF y NVP en régimen QD. Aunque la eficacia virológica de esta combinación fue buena (76 vs 86% en análisis IT), la cifra de linfocitos CD4 disminuyó en la rama QD con un decremento medio de 95 linfocitos CD4/ μL ⁴⁰⁰. Otro estudio que analizó 18 pacientes que iniciaban tratamiento con ddI y TDF y un tercer fármaco no IP, y 280 que habían iniciado un régimen que incluía IP con el que habían logrado la supresión de la CVP y luego habían simplificado a ddI, TDF y EFV, y en un seguimiento de un año manteniendo siempre CVP negativa, mostró resultados similares, aunque el descenso de linfocitos CD4 fue más pronunciado en los pacientes que tomaban dosis de ddI de 400 mg respecto a los que tomaban la dosis de 250 ó 200 mg⁴⁰¹. En un estudio español publicado recientemente un total de 390 pacientes con TARV y supresión virológica durante más de 6 meses, se aleatorizaron a cambiar a la combinación de ddI, TDF y EFV (grupo QD, $n = 309$), o continuar con el tratamiento previo (grupo control, $n = 81$) en la proporción 4:1. En el grupo QD, el 41% recibieron dosis estándar de ddI y el 59% recibieron dosis reducidas. A los 12 meses el 66% de los pacientes en el grupo QD y el 73% de los del grupo control estaban con CVP inferior a 400 copias/mL ($p = \text{NS}$). Sí hubo diferencias significativas ($p = 0,007$) en el porcentaje de pacientes con supresión virológica cuando se comparó en el grupo QD la eficacia en los pacientes con dosis estándar (56%) o con dosis reducidas (71%). Hubo también peor evolución inmunológica, de forma significativa, entre los pacientes del grupo QD, sobre todo entre aquellos que recibieron dosis estándar⁴⁰².

Por todo ello, en el momento actual, los regímenes de administración QD que contengan la combinación ddI + TDF no deben utilizarse hasta que se tengan resultados más concluyentes respecto a su posología, seguridad y eficacia⁴⁰³. En cualquier caso, si se

utilizan, se debe reducir la dosis de ddI a 250 mg/día en pacientes con más de 60 Kg de peso y a 200 mg/día en pacientes por debajo de dicho peso.

Hay algunos pequeños estudios de simplificación a regímenes conteniendo IP administrados QD, aunque el resto de fármacos no son dados QD. En este sentido, además del ATV ya descrito, se han comunicado simplificaciones a regímenes conteniendo APV/r y SQV/r⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷.

Una de las grandes cuestiones por resolver es el si el impacto de no tomar por olvido o incumplimiento una dosis de medicación puede ser mayor en un régimen QD que en un régimen de múltiples dosis diarias, ya que perder una dosis en un régimen de varias tomas diarias conduce al paciente tener niveles bajos de fármaco sólo durante unas horas, mientras perder una dosis en un régimen QD puede conducir al paciente a estar desprotegido por un período más largo, permitiendo al virus infectar nuevas células y desarrollar resistencias⁴⁰⁸. En la actualidad disponemos de múltiples fármacos que se pueden administrar una vez al día, con una vida media lo suficientemente larga como para evitar este problema. Es fundamental conocer bien la farmacocinética y las interacciones de los distintos antirretrovirales para poder combinarlos lo mejor posible y así evitar la aparición de resistencias.

Conclusiones.

Existe evidencia de que la supresión virológica y la mejoría inmunológica alcanzadas de forma estable con un régimen que incluye uno o varios IP, se mantienen adecuadamente, e incluso mejoran, al sustituir el IP por EFV, NVP, ABC o ATV.

Las ventajas que aporta esta estrategia incluyen una mejoría en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento, y en algunos casos disminución de efectos secundarios, especialmente los relacionados con el perfil lipídico. La mejoría del perfil lipídico se ha evidenciado de forma más intensa y más consistente en los distintos estudios en los que la simplificación se ha realizado con NVP, ABC o ATV sin potenciar.

En pacientes sin fracaso previo de AN no existen diferencias notables en eficacia entre EFV, NVP o ABC utilizados en la sustitución del IP. En pacientes con fracaso previo a AN o con tratamientos anteriores subóptimos sí se ha observado un mayor número de fracaso virológico por acumulación de mutaciones de resistencia a los AN, hecho que se observa sobre todo en el grupo de pacientes que simplifican a ABC.

En los casos en los que se quiera mantener un IP, es posible la simplificación a ATV sin potenciar (o potenciado si se asocia a TDF)³⁹⁸.

Recomendaciones

- En los pacientes sin fracaso previo con AN ni tratamientos subóptimos previos, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a EFV, NVP, ABC o ATV (**nivel A**).
- No se recomienda simplificar a ABC, cuando existan tratamientos subóptimos previos con AN (**nivel A**) y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI (**nivel B**).

- En pacientes en su primera pauta terapéutica y con CVP indetectable es posible simplificar a una pauta QD consistente en ddi + FTC + EFV, tenofovir + 3TC + EFV y, probablemente, a ddi + 3TC + EFV (**nivel A**).
- Otras posibles simplificaciones, referidas como estudios piloto en este apartado, deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos y no, de momento, en la práctica clínica habitual (**nivel C**).

5. ADHERENCIA

Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales el virus pueda replicarse y desarrollar resistencias. Estudios realizados con los primeros tratamientos de gran eficacia afirmaron que la máxima eficacia con el tratamiento antirretroviral requiere una adhesión prácticamente perfecta, clásicamente mayor del 95%^{193, 277}. Estudios recientes sugieren que con niveles menores de cumplimiento pueden conseguirse los objetivos terapéuticos en regímenes basados en no nucleósidos e IPs potenciados, especialmente en pacientes que consiguieron viremias indetectables⁴⁰⁹⁻⁴¹². Aunque el control virológico depende de múltiples factores y su asociación con la adherencia no es universal, la adherencia incorrecta al TARV es la primera causa de fracaso terapéutico, documentándose que se relaciona no sólo con mala respuesta virológica⁴¹³, sino también con peor reconstitución inmune⁴¹⁴ y a un mayor riesgo de mortalidad^{415, 416}. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente cuál es el objetivo del TARV, participen en la decisión de iniciarlo, se sientan capaces de cumplir dicho tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación. Durante los últimos años se ha realizado un tremendo esfuerzo investigador tratando de conocer las variables predictoras de adherencia incorrecta. Aunque las diferencias entre los estudios hace difícil generalizar con alto grado de evidencia, han sido identificados varios factores asociados con mala adherencia, entre los cuales destacan los siguientes: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas y/o alcohol, enfermedad mental, edad más joven, falta de educación del paciente, falta de apoyo social y de acceso por parte del paciente a un seguimiento correcto y a la medicación, complejidad del tratamiento, efectos secundarios de los fármacos y, más recientemente, temor acerca de la aparición de efectos metabólicos y morfológicos secundarios al tratamiento^{10, 417, 418}.

En el lado contrario, los factores que predicen una correcta adherencia al TARV incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad de los pacientes para incluir la medicación en su vida diaria, la comprensión por parte de los pacientes de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación, y poder tomarla delante de otras personas⁴¹⁷. Corregir los factores que puedan predecir mala adherencia, e incrementar los factores que mejoran la misma debe formar parte de la optimización del TARV.

El inicio del TARV no es urgente en los pacientes con una infección crónica por el VIH¹⁰. Más aún el inicio precoz no parece proteger de los efectos deletéreos de la mala adherencia⁴¹⁹. Dada la importancia que tiene realizar correctamente el primer TARV, conviene, antes de iniciar la terapia, preparar al paciente, tratar de identificar las potenciales situaciones concomitantes que puedan dificultar una correcta adherencia y corregirlas^{10, 420}. Es muy importante conocer los factores dependientes del paciente (aspectos laborales, restricciones dietéticas, etc) para poder hacer un TARV a la medida de cada caso. Si se decide que el paciente inicie el TARV, es imprescindible que en el

momento de la prescripción y la dispensación de los fármacos se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en todos los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido la utilización de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales.

Durante el TARV, la evaluación periódica de la adherencia es fundamental y deberá tenerse en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas. Al no existir un único método fiable, se recomienda utilizar varias técnicas como la entrevista y el cuestionario estructurado (existe disponible un cuestionario validado en España⁴²¹), el recuento de la medicación sobrante y la asistencia a las citas de dispensación de fármacos junto con la evolución clínica y analítica del paciente¹⁰. Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos.

Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adhesión como la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos⁴²² y determinados dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (MEMS o Medication Event Monitoring System)⁴²³, se circunscriben en la actualidad al campo de la investigación.

Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. Las estrategias son múltiples, muchas de ellas basadas en demostradas teorías psicológicas y la mayoría dirigidas a paliar los condicionantes sociales o individuales de los pacientes⁴²⁴.

Desde esta perspectiva cabe analizar las intervenciones sobre adherencia mediante las denominadas “entrevistas motivacionales”⁴²⁵, las visitas domiciliarias y la intervención específica sobre la pareja del paciente, todas ellas relativamente complejas y con resultados no definitivos, variables según la población y sin grandes diferencias frente al grupo control asesorado acorde a una buena práctica clínica.

Asimismo, el tratamiento directamente observado en determinadas circunstancias, especialmente en pacientes en programas de metadona y en prisiones, puede ser de gran utilidad⁴²⁶.

Por último, es importante recordar que la adherencia decae con el tiempo de tratamiento, y por tanto las estrategias diseñadas para optimizar la adherencia deben ser dirigidas no sólo a incrementarla sino también a mantenerla constante de forma duradera⁴²⁷.

GESIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹⁰ han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y de actuación de un equipo multidisciplinario que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. En la tabla 11, se resumen los factores relacionados con adherencia incorrecta y las posibles estrategias de intervención. Desde estas recomendaciones nos remitimos a ese documento para profundizar en este tema de la adherencia al TARV.

Recomendaciones

Antes de comenzar el TARV se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas que pueden limitar la adherencia al mismo. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio del TARV. Una vez iniciado el TARV es recomendable efectuar un primer control a las 2-4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitar la adherencia. Para ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales. Si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas (**nivel C**).

El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, y en él deben estar implicados no sólo el médico sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria (**nivel C**).

6. REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

En las tablas 12-17 se describen las reacciones adversas de los fármacos antirretrovirales que pueden ser agudas o a medio-largo plazo y fármaco-específicas o grupo-específicas. En la tabla 12 se expone la toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales y en la tabla 13 se comenta la toxicidad por órganos y aparatos, su relación con los distintos fármacos y patogenia, su diagnóstico y la actitud a tomar ante ellos: anemia⁴²⁸, miopatía⁴²⁹, neuropatía⁴³⁰, toxicidad neuropsíquica⁴³¹, exantema y/o hipersensibilidad^{432, 433}, hepatitis⁴³⁴⁻⁴³⁶, toxicidad gastrointestinal, pancreatitis²²⁶, insuficiencia renal y nefrolitiasis⁴³⁷.

La reacción adversa grupo-específica más importante de los AN, **especialmente de d4T y en menor medida de ZDV y ddI**, es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja pero que si no se reconoce puede llegar a ser mortal (1 episodio por cada 1000 pacientes/año)⁴³⁸. La causa probablemente es secundaria a una toxicidad mitocondrial de los AN por inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial. Puede haber manifestaciones clínicas y acidosis si el lactato es superior a 5 – 10 mmol/L. La clínica es subaguda y poco específica. Puede haber astenia, disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Se debe tener un alto grado de sospecha, pues a pesar de la relativa rareza de este cuadro, puede ocasionar la muerte. Por tanto, es muy importante efectuar un diagnóstico precoz. El tratamiento consiste en retirar los AN de la pauta antirretroviral y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato⁴³⁸ (Tabla 14). El uso de **determinados AN, particularmente los análogos de la timidina, se asocia** también con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo del síndrome de lipodistrofia son multifactoriales⁴³⁹. Las pautas que incluyen estavudina han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia **y de hiperlipemia**^{234, 440, 441}. De los efectos secundarios fármaco-específicos es muy importante saber reconocer la reacción de hipersensibilidad asociada al ABC, pues aunque **no es muy frecuente (5-8%)**^{442, 443}, puede ser fatal. Suele aparecer de forma relativamente temprana (antes del primer mes) y evoluciona rápidamente⁴⁴². La clínica consiste en fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantema, lo que hace que este efecto sea difícil de distinguir de otros procesos. Existe un **marcador específico (HLA-B*5701)** que permite predecir el riesgo de hipersensibilidad a ABC⁴³³ **cuya utilidad está actualmente en proceso de evaluación**. Si no se suspende el ABC o si se hace y se vuelve a reintroducir, puede aumentar la gravedad de los síntomas, habiéndose descrito, incluso, casos de fallecimiento. Por tanto, ante un síndrome de hipersensibilidad a ABC, no se debe volver a utilizar el fármaco⁴⁴².

Los efectos secundarios grupo-específicos más importante de los NN son el exantema (no necesariamente cruzado entre NVP y EFV) y la hipertransaminasemia que en general son leves o moderados, siendo infrecuentes los casos de síndrome de Stevens-Johnson y de hepatitis grave, que se relacionan más con la NVP⁴³⁵. De los efectos fármaco-específicos es importante explicar a los pacientes que el EFV puede originar hasta en **más del 50% de los casos**, síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, despersonalización o confusiones), que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que obligan a interrumpir el tratamiento en

el 3,6% de los casos^{431, 444}. En los pacientes con antecedentes psiquiátricos importantes este fármaco debe evitarse si es posible.

Los efectos secundarios más frecuentes de la familia de los IP son la dislipemia y la resistencia a la insulina. El riesgo es mayor cuando se utiliza RTV, ya sea como único IP o como potenciador de otro IP. El nuevo IP ATV tiene un perfil metabólico más favorable que el resto de los IP. La dislipemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de HDL-colesterol; su manejo se comenta en la tabla 15^{395, 398, 440, 441, 445 446}. La resistencia a la insulina suele ser asintomática, aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas en un 2% de pacientes⁴⁴⁷ (Tabla 16). Estas alteraciones metabólicas suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal. A corto plazo no se ha observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares⁴⁴⁸, aunque estudios de cohortes durante un período de tiempo superior a un año han demostrado que la duración del TARV es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica⁴⁴⁹.

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acumulo de grasa central -abdomen, mamas, cuello- (lipoacumulación). En la actualidad, la etiopatogenia de la lipodistrofia es desconocida. Aunque se considera como un efecto secundario del TARV, no queda claro si éste es la única causa de este problema. La incidencia de lipodistrofia en pacientes que comienzan TARV aumenta progresivamente con el tiempo. Durante los primeros años del TARV la estimación de lipodistrofia moderada o grave en estos pacientes al cabo de 2 años era del 20%⁴³⁹, pero no se sabe bien cuál es su incidencia en la actualidad con el uso de los antirretrovirales más recientes. En la tabla 17 se discuten la evaluación y las opciones terapéuticas para el síndrome de lipodistrofia⁴⁵⁰⁻⁴⁵³.

La osteopenia es 3 veces más frecuente en infectados por VIH que en seronegativos según un metaanálisis de 12 estudios transversales⁴⁵⁴, pero no se conoce con certeza cuál es la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores. Es posible que factores propios del paciente como la edad, el sexo y el tabaquismo, sean más importantes que los ligados a la infección VIH o su tratamiento. El papel del TARV sigue siendo discutido; sin embargo parece claro que los IP, antaño incriminados, no serían los principales responsables⁴⁵⁵. La osteopenia cursa sin síntomas; sólo sus consecuencias potenciales (fracturas) son sintomáticas⁴⁵⁶. El diagnóstico se realiza por densitometría. Se desconoce también si la osteonecrosis es un efecto adverso del TARV. Es muy poco frecuente, afecta sobre todo al cuello de fémur y puede ser unilateral o bilateral. No se conocen los factores de riesgo, aunque se ha relacionado con el tratamiento con corticoides⁴⁵⁷.

Recomendaciones

Se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TARV durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo las modificaciones necesarias en función de los fármacos implicados. Para ello, debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales. Se deben evitar los fármacos que puedan potenciar patologías preexistentes. Se recomienda solicitar un perfil lipídico antes de iniciar el TARV y monitorizar cada 2-4 meses glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma. Se aconseja también evitar, en la medida de lo posible, los IP en pacientes con antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares (nivel C).

7. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

Muchos FAR, por su carácter inhibitorio o inductor del metabolismo, y en especial los IP y NN, tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas, que en ocasiones pueden ser clínicamente relevantes. Por otro lado, muchos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas) también pueden actuar como inductores o inhibidores enzimáticos. El hecho de que en la actualidad sea una práctica habitual la asociación de RTV a dosis bajas con otros IP y que en algunas ocasiones se les asocie otro IP o un NN, hace que se puedan producir interacciones entre tres fármacos a la vez, sin olvidarnos del resto del tratamiento (convencional o alternativo) que pueda llevar el paciente, lo que hace tremendamente complejo el manejo de estos tratamientos. En las tablas 5, 6, 7 y 10 se especifican las dosis que deben administrarse cuando en el TARV se emplean estos fármacos en combinación^{346, 350, 352, 354, 458-486} o con otros fármacos (antituberculosos⁴⁸⁷⁻⁵⁰⁰, metadona^{501, 501-504}, estatinas⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷, interferon/ribavirina y otros⁵⁰⁸⁻⁵⁴⁷ y aquellas asociaciones contraindicadas o no recomendadas (Se han incluido solamente las referencias sobre interacciones de los últimos 3 años, el resto pueden consultarse en la página web <http://www.interaccioneshiv.com>⁵⁴⁸). Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada de las diferentes compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias. En la tabla 18 se especifican los ajustes de dosis de los FAR en caso de insuficiencia renal o hepática⁵⁴⁹⁻⁵⁶⁶.

Aunque sin duda alguna las interacciones más importantes son las farmacocinéticas, también existen algunas interacciones farmacodinámicas^{567, 568} de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre ZDV y d4T ó entre 3TC y ddC. Se ha visto que esta interacción tan solo se produce si ambos fármacos se administran simultáneamente. Debido al tratamiento de los pacientes coinfectados por VHC con interferon y ribavirina, tiene también interés el hecho de que ribavirina haya mostrado antagonismo *in vitro* con ZDV y d4T. Sin embargo, un subestudio farmacocinético del APRICOT demostró que esta interacción no se produce en los pacientes tratados con estos fármacos⁵⁰⁹.

Existe un elevado riesgo de toxicidad mitocondrial con la asociación de ribavirina y ddI. Su uso simultáneo aumentó 5 veces el riesgo de toxicidad mitocondrial comparado con la asociación de ribavirina y otros NRTIs. Los pacientes que sufrieron toxicidad habían recibido, en promedio, 18 meses de tratamiento con ddI y 5 meses con ribavirina. Tres de los 23 casos comunicados a la FDA fueron mortales. Se recomienda evitar esta asociación⁵⁶⁸. Se evitará también en la medida de lo posible el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T por el riesgo de toxicidad hematológica o mitocondrial.

En el estudio ACTG 384²³⁰, que comparaba la combinación de ZDV+3TC frente a ddI+d4T ambas pautas administradas con EFV o NFV, la combinación de ddI+d4T se asoció significativamente a una mayor tasa de lipoatrofia periférica, uno de los motivos por lo que dicha combinación ha sido retirada de los listados de asociaciones de AN recomendadas en la actualidad.

Algunas combinaciones de FAR no se recomiendan como primer tratamiento por la elevada tasa de falta de respuesta virológica que se ha observado (el mecanismo de esta falta de eficacia no se conoce exactamente). Se trata de las combinaciones ABC+3TC+TDF²⁴¹, ddI+TDF+3TC²⁴² y d4T+ddI+ABC²⁴³ o de ddI+TDF+EFV (esta última en pacientes con CVP alta y recuento de células CD4 bajo)^{227, 403}. En capítulos previos se describen los estudios en los que se basan estas afirmaciones.

Finalmente, otras interacciones farmacodinámicas tienen un carácter beneficioso como la que se produce entre micofenolato y algunos AN (ABC, TDF y ddI).

Con respecto a las interacciones farmacocinéticas, las más importantes son las metabólicas, que tienen lugar principalmente en el citocromo P-450. Los antirretrovirales pueden actuar como sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P-450. Se ha demostrado que en los pacientes infectados por VIH la actividad del CYP3A4 es un 20% menor y la del CYP2D6 un 40% menor. También se producen algunas interacciones metabólicas en la glucuronización hepática. Por otra parte, cada vez está adquiriendo un mayor protagonismo la glicoproteína-P, bomba de membrana celular capaz de alterar la biodisponibilidad de diversos fármacos (entre ellos los antirretrovirales) y su distribución por el organismo.

A continuación se detalla el comportamiento de los diferentes antirretrovirales en las interacciones metabólicas.

- AN y nucleótidos: tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV y ABC se glucuronizan por lo que otros fármacos pueden alterar su glucuronización. Presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. La administración de AZT y abacavir con tipranavir/ritonavir (250/200 mg/12h ó 750/200 mg/12h) reduce las respectivas AUC el 40% y el 35% por lo que no se recomiendan. El 3TC, FTC, d4T, ddC y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas. Con la nueva presentación de ddI en cápsulas entéricas se evitan las interacciones a nivel de absorción que producían los comprimidos tamponados, de manera que actualmente la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas.
- NN: NVP se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6: EFV es un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de algunos isoenzimas como el CYP2B6, CYP2C9, 2C19, 3A4.
- IP: RTV se comporta como inhibidor de las siguientes isoenzimas: CYP 3A4 > 2D6 > 2C9, así como del 2B6 e inductor del CYP1A2, 2C9/19, 3A4⁵⁶⁹ y de la glucuronización. RTV es capaz de autoinducir su propio metabolismo. NFV es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 (es poco probable que una interacción en estos últimos tenga significación clínica), y actúa también inhibidor del CYP2B6. En cambio, es inductor de la glucuronización. IDV es un inhibidor del CYP 3A4. Saquinavir es un inhibidor del CYP 3A4. APV es un inhibidor del CYP 3A4. Es probable que tenga efecto inductor sobre el CYP3A4⁴⁵⁸. LPV/r inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuronización y los CYP2C9/19⁵⁷⁰. ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDP-glucuroniltransferasa 1A1, que también es el enzima encargado de la glucuronización de la bilirrubina, y es por ello que con este fármaco es habitual el aumento de bilirrubina total (especialmente en la no conjugada). TPV *in vitro* muestra efecto inductor sobre CYP3A4 e inhibidor de CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2D6. En combinación con RTV, muestra un perfil de interacciones complejo, con un efecto neto inhibidor de 3A4 y 2D6. No obstante, se recomienda mucha precaución a la hora de valorar posibles interacciones, ya que se han observado reducciones importantes en los niveles plasmáticos de diferentes IP potenciados con RTV al añadir TPV⁴⁶¹. Se desconoce el efecto neto *in vivo* de TPV/RTV sobre los CYP 1A2, 2C9 y 2C19. Es probable que la combinación TPV/RTV pudiera ejercer un efecto inductor de la glucuronización (aunque no existen estudios que lo

confirman), ya que RTV ha demostrado ser un inductor de la de la glucuronidación y TPV en animales de experimentación también mostró efecto inductor de la misma. TPV es sustrato de la P-gp y puede actuar como inhibidor débil o como inductor potente de la misma. RTV es un inhibidor de la P-gp. Los datos sugieren que cuando se combina con 200 mg de RTV, el efecto neto en estado de equilibrio es de inducción de la P-gp. En consecuencia, es difícil predecir el efecto neto de TPV/r sobre fármacos que sean sustratos de CYP3A4 y de la P-gp.

Las interacciones metabólicas en el citocromo P-450 se producen por inducción o inhibición de los isoenzimas hepáticos. La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas. Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los sustratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico. Las rifamicinas (rifampicina >>rifabutina), antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina, así como NVP y EFV son los principales inductores enzimáticos. Los IP son sustratos del CYP3A4 y, por ello, al combinarlos con inductores de este enzima, pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas (Cp).

La inhibición enzimática se produce de manera inmediata y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor. Generalmente se produce a través de un mecanismo competitivo, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas (24-48 horas en el caso de los IP). Es necesario tener en cuenta que el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis en asociación a inhibidores enzimáticos puede tener consecuencias graves para el paciente (se han descrito casos de muerte en asociación a RTV). Los principales inhibidores enzimáticos son: IP (RTV c/s LPV>>IDV=NfV=APV=ATV>>SQV), DLV, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo voriconazol y fluconazol los menos inhibidor del CYP3A4), macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio), quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim. EFV, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibidor *in vitro* sobre algunas isoenzimas del citocromo P450.

En la actualidad, la inhibición enzimática que producen algunos IP (en especial RTV) se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros FAR que son sustratos del citocromo P-450. Con ello, se logran pautas más asequibles para el paciente con mayor probabilidad de una adherencia adecuada y se evitan las restricciones dietéticas (asociación IDV/r). La mejora en la farmacocinética de los IP permite mejorar también la actividad frente a cepas resistentes de VIH (se ha visto p. ej. con LPV/r), o compensar el efecto inductor enzimático que ejercen algunos NN.

Con respecto a la glucuronización hepática ésta se efectúa, después de la oxidación, a través del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT). Diversos fármacos actúan como inductores o inhibidores de la glucuronización. Paradójicamente, algunos inhibidores de citocromo P450 son inductores de la glucuronización y viceversa. Así, por ejemplo, RTV y, en menor medida, NFV inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y son inductores de las UDPGT. Es probable que la combinación TPV/r también muestre efecto inductor de la glucuronización. ATV inhibe la UDPGT 1A1.

Recomendaciones:

Reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas, para evaluar posibles interacciones. Tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario. Cuando se administren de forma simultánea dos o más fármacos con posible influencia en la

actividad del citocromo P450, considerar la monitorización de los niveles plasmáticos para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica (**nivel C**).

8. HEPATOPATIA CRONICA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las hepatopatías crónicas por virus de la hepatitis son unas de las comorbilidades más relevantes que presentan los sujetos infectados por el VIH, por su alta frecuencia, por su rápida progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar del riesgo de desarrollo de hepatotoxicidad debida al TARV.

Toxicidad hepática de los antirretrovirales.

En pacientes infectados por el VIH en TARV se han descrito cuatro mecanismos diferentes de hepatotoxicidad: toxicidad mitocondrial, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad directa de los fármacos antirretrovirales y fenómenos de reconstitución inmune. La toxicidad hepática ha sido descrita con las tres familias clásicas de fármacos antirretrovirales aunque su incidencia y mecanismos patogénicos pueden ser diferentes según fármacos⁵⁷¹⁻⁵⁷³. La incidencia real de hepatotoxicidad por antirretrovirales es difícil de estimar, tanto por la ausencia de una definición uniforme de hepatotoxicidad como por la escasez de estudios diseñados para evaluarla. Pese a estas limitaciones su tasa global (grados I-IV) oscila entre 6 y 18% pacientes/año, siendo menor (5-10%) la incidencia de hepatotoxicidad grave (III y IV)^{434, 571-575}.

Es más frecuente en pacientes coinfectados por virus hepatotropos^{434, 571-575}, pese a ello el TARV en pacientes coinfectados tiene un efecto beneficioso tanto sobre la morbimortalidad global y como la debida a causa hepática⁵⁷⁶.

Recomendaciones

1. En el momento actual no existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales en uso en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB (**nivel B**). Sin embargo, en estos pacientes se debe priorizar el uso de ARV con menor potencial de hepatotoxicidad (**nivel C**).
2. En el momento actual no hay suficientes evidencias para modificar el momento de inicio del TARV en los pacientes coinfectados por el VHC
3. Se deberán retirar los antirretrovirales en todo caso de hepatotoxicidad sintomática, en todo caso de hepatotoxicidad en el que se sospeche como mecanismo patogénico toxicidad mitocondrial ó reacción de hipersensibilidad, y en todo caso de hepatitis asintomática grado IV (**nivel C**).
4. En casos de hepatitis asintomática grado III se deberá considerar individualizadamente la suspensión del TARV en función de la situación clínica, inmunológica y virológica de los pacientes; de los fármacos potencialmente hepatotóxicos utilizados y de la historia previa de exposición a antirretrovirales (**nivel C**).

Uso de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

En pacientes con hepatopatía crónica, se puede alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los FAR con incremento de su toxicidad o alteración de su actividad antiviral^{557, 566, 577-581}. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

- a) No existen estudios que hayan evaluado la seguridad del empleo de TARV en casos de hepatitis aguda.

b) La existencia de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular es una situación muy frecuente y en la que la experiencia acumulada sugiere que se pueden usar los antirretrovirales a las dosis habituales y que la eficacia del TARV no está comprometida.

c) La existencia de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular provoca una reducción del metabolismo de fármacos que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450 o de la glucurono-conjugación.

Recomendaciones:

1. En caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el TARV y reintroducirlo una vez superado el problema **(nivel C)**.

2. En caso de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular se utilizarán los antirretrovirales a las dosis habituales extremando la farmacovigilancia por el mayor riesgo de toxicidad **(nivel B)**.

3. En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular se deberá ajustar la dosis de los fármacos, idealmente mediante la determinación de niveles plasmáticos **(nivel C)**.

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y TARV en pacientes coinfectados

Al igual que en pacientes monoinfectados⁵⁸², en los coinfectados por VHC y VIH el tratamiento de elección de la hepatitis crónica por VHC es la combinación de interferón pegilado con ribavirina⁵⁸³⁻⁵⁹¹. La duración óptima del tratamiento en pacientes coinfectados está aún por definir⁵⁹². El uso simultáneo de interferón pegilado y ribavirina con los fármacos antirretrovirales puede afectar tanto a la eficacia como a la seguridad de ambos^{509, 568, 593-596}.

Recomendaciones

1. Siempre que sea posible, se debe tratar la hepatitis crónica por VHC antes de iniciar el TARV **(nivel C)**.

2. En pacientes con infección VIH estabilizada y buena situación inmunológica no existen datos para recomendar la interrupción del TARV a fin disminuir el riesgo de toxicidad e interacciones **(nivel C)**.

3. Cuando se tratan simultáneamente ambas infecciones, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente por el posible aumento de reacciones adversas especialmente hepatotoxicidad, acidosis láctica, descompensación hepática en casos de cirrosis, pancreatitis, citopenias y toxicidad del SNC **(nivel B)**.

4. La asociación de ribavirina con ddI está contraindicada **(nivel B)**.

5. Se evitará en la medida de lo posible el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T **(nivel C)**.

6. No se considera necesaria una monitorización especial de la replicación del VIH durante el tratamiento simultáneo de la infección VIH y VHC **(nivel C)**.

Tratamiento de la hepatitis crónica B y TARV en pacientes coinfectados

3TC, FTC y TDF son fármacos activos frente al VIH y al VHB, por lo que la retirada de algunos de estos fármacos de un régimen de TARV por fracaso puede originar en

pacientes coinfectados por VIH/VHB un rebrote del VHB y provocar daño hepatocelular^{597, 598}. El tratamiento de la hepatitis por VHB con 3TC o FTC en monoterapia facilita con frecuencia el desarrollo de resistencias⁵⁹⁹⁻⁶⁰⁴.

Recomendaciones

1. Pacientes que requieren tratamiento del VIH y VHB: se recomienda iniciar el TARV usando la asociación de TDF + FTC ó 3TC como pareja de AN (**nivel C**).
3. Pacientes que requieren tratamiento del VHB y no lo requieren del VIH: se recomienda el uso de fármacos sin actividad antirretroviral como **entecavir** o interferon-alfa pegilado (**nivel C**).
4. En pacientes en los que por cualquier motivo se requiera suspender 3TC, FTC ó TDF, se debería incluir en el tratamiento otro fármaco con actividad anti-VHB, y en casos en los que no fuera posible se deberá realizar un seguimiento estrecho ante la posibilidad de que ocurra un brote de hepatitis con daño hepatocelular (**nivel C**).

9. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-FETAL

Evidencias para la toma de decisiones

La transmisión maternofetal es la causa de prácticamente todos los casos de infección por VIH en niños. La tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13-48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos⁶⁰⁵, dado que, aunque la mayor parte de la transmisión ocurre al final del embarazo y durante el parto, la lactancia materna es también una forma de transmisión muy efectiva, causando el 40% de los casos de transmisión vertical en países subdesarrollados⁶⁰⁶. Además, en el mundo desarrollado, el éxito del TARV y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical han reavivado el interés por la procreación tanto en parejas en que ambos miembros están infectados por el VIH como en parejas discordantes. A continuación se resumen las evidencias científicas sobre las que se basan las recomendaciones para el TARV en el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Aquellas personas que precisen una información más completa y un acceso a una bibliografía más amplia sobre el tema, pueden dirigirse al documento: "Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada", elaborado entre GESIDA, AEP, SEGO y PNS¹² **y a las recomendaciones del Servicio Público de Salud de EEUU**⁶⁰⁷.

Aunque varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pueden influir en el riesgo de transmisión vertical, la CVP de la madre durante el embarazo y en el momento del parto es el factor predictor fundamental de transmisión¹². Existe una clara correlación entre nivel de CVP materna y riesgo de transmisión. Sin embargo, no existe un nivel de la CVP por encima del cual la transmisión sea del 100%. También es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de CVP por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión (se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CVP < 1000 copias/mL tratadas con antirretrovirales, y de 9,8% de mujeres no tratadas con CVP inferior a 1000 copias/mL, lo cual demuestra la importancia del TARV incluso en madres con CVP baja)⁶⁰⁸.

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello es obligado ofrecer a toda embarazada, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente a VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, las estrategias que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el TARV y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical^{609, 610}.

Los ensayos clínicos aleatorizados publicados en el campo de la transmisión materno-fetal han permitido extraer una serie de conclusiones claramente aplicables a la práctica clínica diaria:

- El tratamiento con ZDV (500 mg/día vía oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de la gestación, ZDV intravenosa en el parto y ZDV oral al recién nacido, durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión de 25,5% a 8,3⁶¹¹. Sólo parte de la eficacia de ZDV en disminuir la transmisión vertical se correlacionaba con una disminución en la CVP materna, estableciéndose la hipótesis de que la mayor parte del efecto podría ser de tipo profiláctico⁶¹², similar a la disminución de la probabilidad de infección post-accidente ocupacional. Pautas cortas de ZDV en países con pocos recursos resultan poco o nada efectivas a largo plazo⁶¹³.
- La NVP en dosis única como antirretroviral único en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en un 50%⁶¹⁴, y es capaz de mantener su efectividad a los 18 meses en niños que se alimentan con lactancia materna⁶¹⁵. Sin embargo, la aparición de la mutación en la posición K103N en al menos el 65% de los casos⁶¹⁶, asociada a la demostración de su ineficacia cuando se añade a un TARV estándar y la confirmación del riesgo de desarrollo de resistencias en un ensayo aleatorizado en EEUU⁶¹⁷, desaconseja la utilización de este fármaco en dosis única en nuestro medio y cuestiona su utilización en el mundo subdesarrollado⁶¹⁸.
- En estudios de cohortes se ha demostrado que la combinación de ZDV y 3TC reduce la transmisión vertical a un 1,6%⁶¹⁹. Además, en algunos estudios observacionales de mujeres con TARV, muchos de ellos con IP, la transmisión vertical ha sido del 0% (IC 95%: 0-2%) y cifras por debajo del 3% se están observando tanto en nuestro país como en Europa y EEUU⁶²⁰⁻⁶²⁴. Los datos de seguridad de los antirretrovirales para el feto son, en general, limitados. En la tabla 19 se puede observar la clasificación de la FDA de la seguridad de los antirretrovirales. De los datos disponibles, se puede destacar: 1) ZDV es seguro al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugiere un riesgo, aunque sea muy pequeño, de toxicidad mitocondrial en niños nacidos de madres tratadas con AN (no confirmado por otros autores). 2) Es posible que, en un pequeño número de niños, la utilización de IPs en la madre se asocie con riesgo de muy bajo peso al nacer^{621, 625} o prematuridad⁶²⁶. 3) La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y la mayoría se catalogan como categoría “C” según la FDA (tabla 19). A la vista de los resultados de los estudios de teratogenicidad en animales y de la muy escasa información disponible en humanos, se deben evitar (hasta no disponer de más información) los siguientes antirretrovirales: ddC, TDF, EFV, APV, FPV, ATV, TPV e hidroxiurea. Si existen otras alternativas, se desaconseja también el uso de IDV por el riesgo de ictericia neonatal. 4) En un registro establecido en 1989 se recogen de forma prospectiva, hasta agosto de 2005, los datos de exposición a antirretrovirales antes del parto y la evolución de 5169 niños. La prevalencia de

defectos al nacimiento entre los expuestos en el primer trimestre de embarazo ha sido de 3% de los nacidos vivos, cifra que no difiere significativamente de la de los nacidos no expuestos (2,1%)⁶²⁷.

En cuanto a la madre, cabe reseñar: 1) Se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en mujeres embarazadas, las cuales pueden estar más predispuestas a esta complicación. Aunque estos efectos secundarios se asociaron inicialmente al ZDV, posteriormente se han descrito casos relacionados con otros AN, especialmente d4T. Se han comunicado tres muertes maternas (y dos de los fetos) en el postparto inmediato en mujeres tratadas durante todo el embarazo con d4T y ddI en combinación con otros antirretrovirales (NVP o IP). La causa de la muerte fue debida a acidosis láctica (dos de ellas con pancreatitis) que se presentó tardíamente en la gestación. Además, la FDA ha comunicado más casos de acidosis láctica grave en mujeres embarazadas tratadas con d4T o d4T + ddI, incluyendo 3 fallecimientos de mujeres y 3 muertes fetales, por lo que desaconseja el uso de esta combinación, salvo que no existan otras alternativas, en cuyo caso la monitorización deberá ser estrecha²²³. Se han comunicado casos aislados de acidosis láctica grave, no letales, en embarazadas tratadas con otros AN por lo que probablemente esta complicación se relacione también con otros fármacos del grupo⁶²⁸. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces superior en mujeres embarazadas con CD4 >250/mL⁶²⁹. Además, cualquier TARV que no sea radicalmente supresivo tiene riesgo potencial de desarrollo de resistencias, hecho que ha de ser tenido en cuenta al diseñar cualquier pauta terapéutica, incluidas las de las embarazadas¹².

La cesárea programada (realizada antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical del VIH se ha mostrado útil en algunas situaciones⁶³⁰. En un metaanálisis de estudios de cohorte el riesgo de transmisión disminuyó en cerca del 50% (OR 0,43; IC 95: 0,33-0,56) cuando la cesárea se efectuó antes de la ruptura de membranas. La probabilidad de transmisión disminuyó en un 87% para aquellos casos de cesárea programada y tratamiento con ZDV (anteparto, intraparto y posparto) en comparación con otras formas de parto y sin TARV (OR 0,13; IC 95: 0,09-0,19). En parejas madre-hijo que recibieron ZDV (anteparto, intraparto y posparto) la transmisión vertical fue del 2% entre las 196 madres sometidas a cesárea electiva y del 7,3% entre las 1255 madres con otras formas de parto⁶³¹. En un ensayo clínico europeo las mujeres con cesárea programada tenían una transmisión vertical significativamente más baja que las que tuvieron un parto vaginal (1,8% vs 10,5%, p<0.001). Sin embargo, en las pacientes tratadas con ZDV, la reducción en la transmisión era menor aunque no significativamente (4,3% en parto vaginal vs 0,8% en cesárea; OR: 0,2; IC 95%: 0-1,7)⁶³² (influido probablemente por el escaso tamaño muestral de este grupo). Los datos disponibles sugieren que en las mujeres que se presentan al parto con CVP <1000 copias/mL, la cesárea electiva no es efectiva en disminuir el riesgo de transmisión: se observó una tasa de transmisión de 0,8% en cesárea electiva, frente a 0,7% en parto vaginal⁶²². Aunque inicialmente preocupó la morbilidad, un estudio realizado en Europa en más de 900 mujeres concluye que, al menos en Europa, la cesárea electiva no presenta morbilidad importante en mujeres infectadas por VIH, y, por otro lado, el parto vaginal no está libre de riesgo, debiendo valorarse la indicación de profilaxis antibiótica en mujeres infectadas por VIH que precisan una episiotomía mediolateral⁶³³. La lactancia, en el mundo desarrollado, está contraindicada por el riesgo de transmisión de la infección.

Recomendaciones

- En el momento actual el diagnóstico de la infección por VIH en la embarazada permite prevenir la transmisión a su hijo, con una alta efectividad, por lo que el test de VIH debe incluirse en la evaluación de toda mujer embarazada (**nivel B**). En aquellas mujeres en riesgo especial, debe repetirse la prueba en el tercer trimestre⁶³⁴. En aquellas mujeres que llegan al parto sin conocer su seroestado VIH, es fundamental hacer un test rápido⁶³⁵, ya que la cesárea electiva es capaz de disminuir la transmisión en un 50%.
- La supresión adecuada de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical (**nivel B**). El tratamiento de la madre debe contemplar no solo el TARV sino otros aspectos como: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc.
- Se debe informar a la madre de las ventajas que tiene el TARV para ella y de su utilidad en la disminución de la transmisión vertical. También se debe informar acerca de los efectos secundarios conocidos de los fármacos y de las incertidumbres respecto a la su seguridad tanto para ella como para el feto a medio y largo plazo. Se deben realizar controles periódicos, incluyendo hemograma, bioquímica, determinación de CVP y de linfocitos CD4. Es fundamental planificar un control de CVP próximo al parto, hacia la semana 32-36 para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no (**niveles B y C**).
- En la referencia²²³ y en la dirección <http://www.gesida.seimc.org> se recoge la actuación en las diferentes situaciones. En todas ellas, además de los principios generales hay que tener en cuenta:
 - El objetivo del TARV es conseguir CVP indetectable (**nivel B**). Uno de los fármacos, en lo posible, debe ser ZDV que se administrará durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido. Incluso cuando se ha utilizado ZDV en una pauta previa que ha fracasado, debe indicarse ZDV intravenoso en el parto y ZDV oral en el recién nacido (**nivel A**).
 - No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico elevado (como EFV, ddC e hidroxiurea) (**nivel A**) o con riesgo elevado de toxicidad sobre el feto (como IDV) o de riesgo todavía poco definido (FPV) (**nivel C**).
 - No se recomienda la combinación de d4T + ddI debido al riesgo de acidosis láctica grave (**nivel B**). En caso de que no existan otras alternativas, el tratamiento con esta combinación obliga a un seguimiento muy estrecho de la paciente (**nivel C**).
 - No se recomienda la utilización de NVP como dosis única añadido a TARV en el periparto (**nivel A**). Tampoco se recomienda el inicio de TARV con NVP en mujeres con CD4 > 250/mL si existen otras alternativas (**nivel B**).
 - En caso de que no se consiga una CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/mL) o en aquellos casos en que la mujer decida no iniciar ningún TARV o hacerlo sólo con ZDV, está indicada la cesárea programada en la semana 37-38 (**nivel A**). Probablemente también esté indicada en aquellos casos en que, a pesar de TARV, no se consigue CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/mL) (**niveles B y C**).
 - Las pacientes que quedan embarazadas estando en fracaso virológico son las que tienen un mayor riesgo de transmisión. En esta situación, debe utilizarse también ZDV (al menos en el momento del parto, sabiendo que es incompatible con d4T), e indicar cesárea programada en torno a la semana 37-38 de gestación (**nivel C**). En esta situación, está indicado un estudio de resistencias para guiar el TARV (**nivel C**).

- Las pacientes que conocen su condición de infectadas por el VIH muy cerca del parto deben recibir TARV, al menos con tres fármacos incluyendo ZDV. Además debe recomendarse la cesárea programada dadas las escasas posibilidades de conseguir una CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/mL) en un corto espacio de tiempo (**nivel A**).
- En cualquiera de las situaciones anteriores es obligada la administración de ZDV i.v. durante el parto a 2 mg/kg la primera hora y posteriormente a 1 mg/kg/h hasta la ligadura del cordón al recién nacido. Además, lo antes posible, habitualmente en las primeras 6-8 horas después del parto, se continuará con la administración al recién nacido de ZDV oral a 2 mg/kg/cada 6 horas en las 6 primeras semanas (**nivel A**).
- Además, en todas las situaciones, está indicado el TARV en el niño, más o menos intenso dependiendo del riesgo, incluyendo siempre ZDV en jarabe durante las seis primeras semanas (**nivel A**). Los lectores que estén interesados en las recomendaciones en el niño, pueden ampliar su información en las guías españolas sobre prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la embarazada¹², actualizadas en la dirección <http://www.gesida.seimc.org> y en guías pediátricas específicas⁶³⁶. En esa misma referencia se pueden consultar recomendaciones para las parejas serodiscordantes que desean tener descendencia.

10. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PPE)

10. 1. Profilaxis post-exposición ocupacional.

El riesgo de transmisión del VIH tras exposición ocupacional percutánea a sangre infectada es del 0,3%^{637, 638} y del 0,09% tras un contacto con mucosas, o piel no intacta⁶³⁹. Los factores que se han asociado a una mayor eficiencia de transmisión han sido: Pinchazo profundo (OR 15, IC95%: 6.0-41); sangre visible en el dispositivo (OR 6.2, IC95%: 2.2-21); dispositivo en vena o arteria (OR 4.3, IC95%: 1.7-12); enfermedad VIH avanzada (OR 5.6, IC95%: 2-16). La PPE con monoterapia con ZDV redujo la transmisión un 81% (OR 0.19, IC95%: 0,06-0,52)⁶⁴⁰, por lo se recomienda TARV tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. En la actualidad no existen estudios comparados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el momento de inicio, la duración de la PPE, o sobre fármacos y combinaciones a emplear tras una exposición accidental.

Por modelos animales, y estudios de caso-control se conoce que la PPE es más eficaz cuanto antes se inicie, incluso en las 6 primeras horas desde el accidente^{641, 642}. La duración de la PPE no está establecida, siendo menos eficaz con periodos de 3 y 10 días, frente a 28 días, en modelos animales. Se ha consensado recomendar 4 semanas. No existen estudios que demuestren que la PPE con tres fármacos sea mejor que con dos. La elección del tratamiento dependerá de la tolerancia y posibles toxicidades de la combinación, y de riesgo de transmisión. La intolerancia a los antirretrovirales entre el personal sanitario es muy elevada (50%)⁶⁴³. A pesar de las seroconversiones descritas tras PPE basada en triple terapia, se recomienda un TARV que al menos incluya dos AN, añadiendo un IP potenciado o EFV en caso de riesgo elevado⁶⁴⁴.

Los CDC han clasificado los accidentes laborales en función del riesgo de adquisición de la infección, y según el caso fuente. Las directrices terapéuticas modificadas se muestran en las Tablas 20 y 21¹³. Se recomienda la administración de 2 AN en caso de accidentes de riesgo bajo-moderado, y TARV en el caso de riesgo elevado. El EFV no se puede usar en caso de embarazo, y hay que sopesar que el exantema secundario puede confundirse con el exantema de la infección aguda por VIH. En cuanto a la NVP, aunque por potencia, rapidez de acción y capacidad de prevención de la infección por

VIH en modelos animales⁶⁴² y en embarazadas, podría considerarse para profilaxis, no se recomienda por el riesgo de toxicidad hepática grave en este contexto⁶⁴⁵. Si se sabe o se sospecha que el paciente fuente puede tener un virus resistente a uno o varios fármacos, se deben seleccionar antirretrovirales sin resistencia cruzada con aquellos^{645, 646}, aconsejándose consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Algún estudio ha demostrado que hasta el 38% de los virus de los casos fuente presentan mutaciones de resistencia, especialmente a AN⁶⁴⁷. Esto podría aconsejar realizar estudios de resistencias en el caso fuente pero sin demorar la instauración de la profilaxis en la persona expuesta^{11, 36}. Enfuvirtida no se recomienda en PPE, salvo en casos excepcionales de multiresistencia.

Debe ofrecerse un plan de seguimiento a toda persona a la que se haya evaluado por PPE, independientemente de si se indicó o no TARV. Incluirá apoyo psicológico, información y control de posibles síntomas de primoinfección VIH, así como de reacciones adversas, interacciones y adherencia si se prescribió TARV. Se programarán controles analíticos y serológicos a las 4, 12, y 24 semanas.

Recomendaciones (niveles B y C)

Se debe iniciar la administración de PPE tan pronto como sea posible (mejor horas que días) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. Siempre antes de las 72 horas. Se recomienda administrar 2 AN (ZDV + 3TC ó TDF + FTC) como combinación preferente de AN (mejor en combinaciones fijas), en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado. Pautas alternativas de AN serían d4T+3TC/FTC ó ddI+3TC/FTC. Se asociará a un IP potenciado (LPV/r, ATV/r, SQV/r, FPV/r o IDV/r) o no (NFV) o a EFV, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir medicamentos sin resistencia cruzada. Para iniciar el TARV de forma precoz, se recomienda administrar la primera dosis de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de la profilaxis. Si se realizan estudios de resistencia en el caso fuente, no debe demorarse el inicio del TARV hasta disponer de los resultados.

10.2. Profilaxis post-exposición no ocupacional.

La transmisión del VIH se asocia a determinadas prácticas de riesgo y cualquier persona podría ser candidatas a recibir PPE. El mayor riesgo de transmisión del VIH, después de la transfusión de sangre de fuente VIH+ (90%), es la relación anal receptiva no protegida (0,5-3%)⁶⁴⁸ con varón VIH+, el intercambio de jeringuillas con un paciente infectado (0,67%)⁶⁴⁹, la punción percutánea con VIH+ (0,3%), la relación vaginal receptiva (0,05-0,8), o la vaginal o anal insertiva (0,05-0,065). La relación orogenital receptiva e insertiva tiene un riesgo menor (0,005-0,01).

Las ventajas e inconvenientes de la PPE no-ocupacional han sido analizadas por diferentes autores e instituciones en relación a la patogenia de la infección VIH, la información procedente de otras profilaxis frente al VIH (exposición ocupacional, transmisión vertical) y datos procedentes de experimentación animal. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no-ocupacional con antirretrovirales^{15, 650-652}. Recientemente se han publicado por los CDC unas directrices específicas¹⁴.

Los inconvenientes de la PPE no-ocupacional son fundamentalmente dos. En primer lugar, que no está exenta de riesgos⁶⁵³⁻⁶⁵⁵. En segundo lugar, se corre el riesgo de que su difusión pueda perjudicar a las estrategias de prevención primaria, en el sentido de que una supuesta “profilaxis para el mismo día” podría relajar la seguridad en las prácticas sexuales o la inyección de drogas. Hay antecedentes al respecto; por ejemplo, en la

ciudad de San Francisco en donde la generalización del TARV se asoció a una disminución en la seguridad de las prácticas sexuales^{650, 656}. Sin embargo cuando la PPE se acompaña de la oportuna intervención de educación sanitaria se pueden reducir las prácticas de riesgo^{14, 657-659}.

En la “Guía de actuación para la PPE no ocupacional al VIH”¹⁵ del PNS y GESIDA y en la guía de los CDC¹⁴, se insiste en dos aspectos claves de la PPE: 1) la actuación médica no debe ceñirse exclusivamente a valorar la indicación de PPE con antirretrovirales, sino que debe contemplar la oferta de la prueba para el VIH, educación sanitaria para la reducción del riesgo de adquisición del VIH, valoración del riesgo de transmisión de otras infecciones y seguimiento clínico. 2) la decisión de llevar a cabo PPE con antirretrovirales ha de ser tomada por el médico y el paciente de forma individualizada, valorando sus beneficios y riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas de riesgo (Tabla 22). La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico y/o prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TARV recibido por el paciente fuente caso de estar infectado por el VIH y la existencia de factores de riesgo añadidos^{15, 655}.

Recomendaciones (nivel C)

El empleo de PPE en estas situaciones debe individualizarse y llevarse a cabo en el marco de una intervención médica integral.

La PPE no-ocupacional puede recomendarse en las situaciones denominadas de “riesgo apreciable” si se dan las siguientes condiciones: a) instauración precoz (antes de 72 horas, pero preferiblemente en las primeras 6 horas), b) ausencia de contraindicaciones para la toma de antirretrovirales, c) exposición de riesgo excepcional y d) garantía de seguimiento clínico y analítico del paciente.

La elección de combinaciones de fármacos a emplear, duración y seguimiento de los pacientes será la misma que en la PPE ocupacional.

11. NUEVAS ESTRATEGIAS.

11.1. Interrupciones supervisadas del tratamiento.

Las interrupciones supervisadas del TARV (IST) se plantearon inicialmente con alguno de los siguientes objetivos: 1) estimulación de la respuesta inmune celular en pacientes con CVP indetectable (auto-inmunización); 2) reversión de mutaciones del VIH, en pacientes en mult fracasado, antes del reinicio de un TARV de rescate, generalmente “mega-HAART”; y 3) reducción de la exposición al TARV, principalmente en pacientes con CVP indetectable, para prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas).

Prácticamente se han abandonado los dos primeros planteamientos al no obtener resultados positivos⁶⁶⁰⁻⁶⁶³. El planteamiento teórico de la IST para la auto-inmunización era conseguir mediante brotes de replicación viral intermitente, la estimulación de la respuesta inmune específica frente al VIH con el fin de conseguir una baja replicación viral que permitiera mantener a los pacientes libres de TARV durante períodos prolongados. Algunos estudios demostraron que aunque era posible inducir una respuesta inmunoespecífica frente al VIH, el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia de TARV era muy bajo⁶⁶¹⁻⁶⁶³.

Las IST previas a un TARV de rescate con el objetivo de revertir las resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales⁶⁶⁴ y mejorar la respuesta al mismo no han

demostrado beneficio virológico e inmunológico^{363 360-362} y por el contrario existía un mayor riesgo de progresión clínica.

En un contexto similar, en pacientes con CVP detectable y en mult fracasado, se han experimentado las llamadas interrupciones parciales de tratamiento (IPT). Estas consisten en interrumpir generalmente los IP, manteniendo el tratamiento con AN, a los cuales el virus es resistente. Esta estrategia permite contener la replicación viral, al perpetuar las mutaciones virales que condicionan una baja capacidad replicativa, prolongando la supervivencia, al menos temporalmente, de linfocitos CD4^{356, 665}. En pacientes con la mutación M184V de resistencia a 3TC, el continuar con dicho fármaco incluso en monoterapia, parece asociarse a una mejor respuesta virológica e inmunológica comparada con la interrupción completa del TARV¹². Por lo tanto, esta estrategia de IPT podría plantearse en pacientes seleccionados hasta disponer de nuevos fármacos de rescate, siempre que no exista un riesgo inmediato de progresión clínica.

Las IST para reducir la exposición al TARV (vacaciones terapéuticas) tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida, y además, reducir costes, manteniendo la eficacia clínica e inmunológica⁶⁶⁶. Los riesgos serían el aumento rápido de carga viral, la presentación de un síndrome retroviral agudo, la posibilidad de deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad, la aparición de resistencias y el aumento en la capacidad de transmisión del VIH.

No es fácil comparar los resultados de los estudios publicados o comunicados por diferencias en el diseño, el tipo de pacientes incluidos, los criterios para suspender o reiniciar el tratamiento, etc. Algunos estudios han mantenido interrupciones fijas⁶⁶⁷ mientras que en otros las IST se han basado en las cifras de CD4^{667, 668}, e incluso de la CVP⁶⁶⁹. En el mayor estudio aleatorizado realizado hasta la fecha, el SMART, presentado en la edición del CROI de 2006, los pacientes con IST progresaron más frecuentemente a sida/muerte, y además presentaron en mayor proporción eventos cardiológicos o hepáticos⁶⁶⁸. Es probable que la cifra de 250 CD4 tomada como criterio de reinicio –igual que el estudio Trivacan⁶⁷⁰, en el que también se observó un aumento en la morbilidad- fuera demasiado baja y favoreciera el mal curso observado. En cambio, en otros estudios en los que el TARV se reiniciaba con CD4 <350 células/ μ L²⁶⁶, la evolución fue favorable, especialmente en pacientes con nadir de CD4 >200 células/ μ L⁶⁷¹. Esta estrategia podría ser de utilidad en pacientes con nadir de CD4 por encima de dicha cifra, que iniciaron un TARV con cifras de CD4 > 350-500 células/ μ L, y que permanecen con CVP indetectables, siempre y cuando no hayan presentado antes del tratamiento trombocitopenia (si interrumpe el TARV puede reaparecer). El riesgo de desarrollo de resistencias en las pautas que incluyen un NN⁶⁷², parece reducirse interrumpiendo la NVP o EFV una semana antes, evitando así la “monoterapia” con fármacos de vida media prolongada.

Recomendación

No se recomienda la IST como forma de autoinmunización (**nivel B**), ni como parte de una estrategia de rescate (**nivel A**). La interrupción del TARV guiada por CD4 se debe efectuar en el contexto de estudios clínicos y en caso de que esto no sea posible sólo debe plantearse si se cumplen las siguientes condiciones: 1) el paciente no está dispuesto a continuar tomando TARV de forma indefinida; 2) tiene CD4 > 500/ μ L; 3) nadir de CD4 >200 céls/mL; 4) se reiniciará el TARV si CD4 < 350; 5) el paciente es consciente de que al interrumpir TARV y subir la CVP tendría más posibilidades de transmitir el VIH y tomará las medidas de precaución adecuadas (**nivel C**).

11.2. Tratamientos inmunomediados

El TARV consigue suprimir de forma eficaz la replicación viral con una reconstitución importante del sistema inmune. Sin embargo, la respuesta inmuno- específica frente al VIH no suele recuperarse y además en algunos casos la reconstitución inmunológica es parcial. Para el primer caso se han ensayado las vacunas terapéuticas y en el segundo caso el tratamiento con inmunomoduladores como la interleuquina-2 (IL-2).

11.2.1. Citoquinas: IL-2.

En varios ensayos clínicos^{673, 674} y series prospectivas²⁸⁶ se ha demostrado que la IL-2, administrada de forma intermitente por vía subcutánea (4,5 a 7,5 MU cada 12 horas durante 5 días cada 8 semanas) en combinación con TARV aumenta de forma importante el número de linfocitos CD4 y se asocia con una mejor respuesta virológica en comparación con el TARV solo. Todavía no se sabe si esta mejoría inmunológica tiene algún impacto en reducir la progresión de la enfermedad a largo plazo. Para responder a esta pregunta, se están realizando actualmente dos grandes estudios, con seguimiento a 5 años: el SILCAAT (1400 sujetos con cifra de linfocitos CD4 entre 50 y 300 células/ μ L) y el ESPRIT (4000 pacientes con cifra de linfocitos CD4 superiores a 300 células/ μ L).

Un ensayo clínico efectuado en Francia⁶⁷⁵ en pacientes discordantes inmunológicos con menos de 200 linfocitos CD4/ μ L con TARV demostró que la administración de varios ciclos de IL-2 en combinación con TARV fue más efectiva que sólo TARV para conseguir la restauración inmunológica (cifra de linfocitos CD4 >200 células/ μ L) a los 6 meses de iniciado el tratamiento (81% vs 33%). El tratamiento con IL-2 no aumentó la CVP. Ningún paciente presentó progresión clínica de la enfermedad. Este estudio es el que permitió el uso compasivo de IL-2 en Francia y España para esta situación clínica.

Los efectos adversos del tratamiento con IL-2 son moderados y dosis dependientes. Consisten en síntomas generales como fiebre, malestar general, mialgias, etc. Se presentan unas 4 horas después de la inyección, siendo máximos en el 4º y 5º día del ciclo, y mejoran a las 24 horas de la finalización. También pueden existir nódulos en los lugares de las inyecciones.

Recomendaciones

Aunque existe evidencia de que el tratamiento con TARV e IL-2 incrementa de forma significativa la cifra de linfocitos CD4 (**nivel A**), todavía no existen datos que demuestren el beneficio clínico de este tratamiento. Por este motivo, las recomendaciones para su uso clínico deberán individualizarse. Este tratamiento podría plantearse en pacientes que tras más de 12 meses de TARV y CVP indetectable persisten con cifras de linfocitos CD4 < 200 células/ μ L (**nivel A**).

11.2.2. Inmunizaciones terapéuticas.

El objetivo de las inmunizaciones terapéuticas es potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH. Se han realizado varios estudios con diferentes vacunas terapéuticas en los que se ha observado una respuesta inmuno-específica frente al VIH, pero sin embargo no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico o clínico⁶⁷⁶. En la actualidad las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental^{677, 678} y no pueden recomendarse para su uso clínico.

11. 3. Nuevos antirretrovirales

A pesar de la larga lista de antirretrovirales disponibles actualmente, la imposibilidad de erradicar la infección por el VIH con la terapéutica actual, la necesidad de adherencia estricta al tratamiento para conseguir una supresión viral mantenida, las toxicidades a largo plazo, y el desarrollo de resistencias cruzadas a las diferentes clases o familias de antirretrovirales, imponen la necesidad de búsqueda de nuevos fármacos para el control duradero de la infección por el VIH.

Existen algunos fármacos aún no comercializados pero en fases avanzadas (Fase III) de investigación: el IP darunavir (TMC-114), y el NN etravirina (TMC-125). Darunavir es un IP no peptídico que, potenciado con dosis bajas de RTV, es activo frente a cepas con mutaciones de multiresistencia a IPs⁶⁷⁹. Los estudios POWER 1 y 2, ensayos clínicos en fase Ib, mostraron una eficacia muy importante del fármaco, especialmente a la dosis de 600/100 mg dos veces al día, aunque incluyendo un número relativamente pequeño de pacientes^{680, 681}. A las 48 semanas, el 58% de pacientes que recibían una pauta que incluía darunavir y T-20 alcanzaban una carga viral <50 copias/mL, frente al 11% de los que recibían T-20 junto a un IP comparador y al 44% de los que recibían darunavir sin T-20³³⁸. Darunavir parece tolerarse muy bien, siendo las reacciones adversas más frecuentes náuseas y cefalea. Actualmente están en marcha estudios en fase III en pacientes naive y pretratados, y también el acceso expandido.

Los NN NVP y EFV tienen una baja barrera genética y elevada tasa de resistencias cruzadas. TMC-125 es un nuevo NN con barrera genética elevada, activo frente a cepas resistentes a los NN comercializados. En pacientes sin TARV previo, las reducciones de CVP fueron de 2 log₁₀ a los 7 días⁶⁸², y en pacientes con cepas resistentes a INNTI, se consiguió reducciones de 0,89 log₁₀ en 7 días^{673, 674, 683}. En un estudio de búsqueda de dosis se incluyeron 79 pacientes con numerosas mutaciones de resistencia a NN e IP. A las 24 semanas con una pauta que incluía TMC-125 se obtuvo una reducción de la CVP >1 log₁₀ en los pacientes con hasta 2 mutaciones a NN, 0,66 log₁₀ en los que tenían 3 o más mutaciones; en el grupo control la reducción de la CVP fue de 0.19 log₁₀⁶⁸⁴. Actualmente están en marcha estudios en fase III y va a abrirse un programa de acceso expandido. Inicialmente el número de comprimidos a administrar era muy elevado, pero actualmente existe una formulación de dos comprimidos cada 12 horas.

Por primera vez en años están en fase relativamente avanzada de investigación fármacos de nuevas familias: los inhibidores del correceptor CCR5^{685, 686}, los inhibidores de la integrasa^{673, 674}, y los inhibidores de la maduración^{687, 688}, y hay potenciales avances dentro de las familias existentes como inhibidores de la transcriptasa inversa con un nuevo mecanismo de acción o inhibidores de la fusión de vida media prolongada. Aunque la descripción de estos fármacos escapa a los objetivos de estas guías, vale la pena comentar que es probable que en pocos años aumente de forma considerable el arsenal terapéutico frente a la infección por el VIH.

12. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.

En los últimos años, gracias al tratamiento antirretroviral, se ha reducido la mortalidad relacionada con el sida a la vez que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la terapia antirretroviral tiene un elevado coste y, en un entorno donde los recursos son limitados, es necesario gestionar correctamente el gasto. Por ello se ha considerado conveniente introducir en estas guías unas tablas comparativas de los costes de las diferentes combinaciones de tratamiento antirretroviral utilizadas como terapia de inicio, ya que existen diferencias sustanciales entre ellas: el gasto mensual con pautas de eficacia similar puede diferir en cantidades superiores a los 300 euros. Para la

elaboración de la tabla 23 se ha utilizado el precio de venta laboratorio (PVL) con IVA (4%) incluido. En la primera parte se indican los costes mensuales en € de las distintas terapias de inicio recomendadas en la tabla 4. En el margen izquierdo se indican los costes de cada AN y el acumulado de ambos. En el margen superior el coste del tercer fármaco y en la intersección de ambos el coste de la combinación. En la tabla 24 se puede consultar el coste de los distintos antirretrovirales a las dosis utilizadas habitualmente.

A la hora de utilizar la información del coste hay que tener en cuenta que además de los costes directos de los distintos antirretrovirales, cada una de las posibles alternativas terapéuticas presenta aspectos específicos, como el diferente perfil de reacciones adversas y otros aspectos relacionados con el seguimiento clínico, que podrían requerir un diferente consumo de recursos. Por ello, y pesar de sus limitaciones, es deseable que se incorpore la evaluación farmacoeconómica con objeto de determinar la eficiencia de las nuevas estrategias o de los nuevos medicamentos. Este aspecto es especialmente relevante en el momento actual, ya que disponemos de múltiples alternativas de elevada eficacia para el control crónico de la infección por el VIH. Aunque las decisiones de tratamiento en el caso de la terapia de rescate están muy condicionadas por factores tales como las resistencias, la adherencia o la toxicidad, es probable que, en el caso del paciente sin fracaso previo o en situación de primer fracaso terapéutico, pudiera incluirse el concepto de eficiencia (relación entre coste y resultados) en la toma de decisiones para la selección de la alternativa a emplear. Esta idea ha sido aplicada por algunos autores en trabajos de análisis farmacoeconómico aplicado al tratamiento antirretroviral⁶⁸⁹⁻⁶⁹¹.

Referencias bibliográficas

1. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (4ª edición). Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997: (10) 1-16.
2. GESIDA. Tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14 (Supl 1):1-52.
3. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A 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 (Octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(10):564-642.
4. Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Med* 2005; 6 Suppl 2:1-61.
5. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296(7):827-843.

6. The DHHS panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents - October, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov> .
7. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5(5):512-7.
8. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277(5322):112-6.
9. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170):2093-9.
10. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martin-Conde MT, Casado JL et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):221-231.
11. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(Monografico):53-60.
12. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(7):314-35.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-11):1-52.
14. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-2):1-20.
15. Almeda J, Casabona J, Allepuz A, Garcia-Alcaide F, del Romero J, Tural C et al. Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. Grupo de consenso español sobre profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(8):391-400.

16. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107(10):377-82.
17. Guyatt G, Rennie D. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press; 2002.
18. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105(19):740-3.
19. Guerra Romero L, Stanley K, Parras Vazquez F. La historia natural de los antirretrovirales: el continuum de su evaluación. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 Suppl 1:59-66.
20. Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(17):679.
21. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351(9102):543-9.
22. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317(4):185-91.
23. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS 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. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-33.
24. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335(15):1081-90.
25. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352(9142):1725-30.
26. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *AIDS* 1997; 11(12):101-5.
27. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-60.

28. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(3):415-8.
29. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997; 336(21):1531-2.
30. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173(2):321-9.
31. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335(15):1091-8.
32. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334(7):426-31.
33. Tebas P, Henry K, Nease R, Murphy R, Phair J, Powderly WG. Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy. *AIDS* 2001; 15(5):591-599.
34. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(3):109-16.
35. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet* 1998; 352(9135):1194-5.
36. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1):113-128.
37. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271(5247):324-8.
38. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-30.
39. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351(9098):228-30.
40. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, Landrum MB, Hirschhorn LR, Marsden PV et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1133-1139.

41. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349(9063):1443-5.
42. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998; 12(14):1815-22.
43. Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Requiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999; 113(10):375-8.
44. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351(9117):1682-6.
45. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, Joling J, Hooibrink B, Pakker NG et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4+ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12(18):235-40.
46. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczek D, Alberdi JC, Martinez E et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001; 344(3):159-167.
47. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13(6):35-43.
48. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000; 181(3):946-53.
49. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998; 351(9104):723-4.
50. Garcia F, Vidal C, Plana M, Cruceta A, Gallart MT, Pumarola T et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2):392-4.
51. Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 35(8):1005-1009.

52. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershow RC, Katzenstein DA et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. *Virology Quality Assurance Program. AIDS* 1999; 13(16):2269-79.
53. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5):1121-5.
54. Lopez A, Caragol I, Candeias J, Villamor N, Echaniz P, Ortuno F et al. Enumeration of CD4(+) T-cells in the peripheral blood of HIV-infected patients: an interlaboratory study of the FACSCount system. *Cytometry* 1999; 38(5):231-237.
55. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12(5):9-14.
56. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12(13):1619-24.
57. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001; 135(11):954-64.
58. Huang W, De G, V, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001; 183(10):1455-1465.
59. Hicks C, King MS, Gulick RM, White Jr AC, Eron Jr JJ, Kessler HA et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18(5):775-779.
60. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med* 2005; 13(3):96-100.
61. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1030-1037.
62. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(14):1967-9.

63. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001; 286(2):171-9.
64. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS* 2003; 17(5):768-70.
65. Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernandez-Rivera J, Garcia-Garcia JA, Ramos A et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002; 7(4):251-256.
66. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):803-805.
67. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996; 2(6):625-9.
68. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 Suppl 5:171-81.
69. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Jr., Gallant JE et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006; 42(8):1189-1196.
70. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal MJ et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1996; 124(12):1039-50.
71. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998; 12(11):1111-5.
72. Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Dronda F, Antela A, Dehertogh P et al. Plasma drug levels, genotypic resistance, and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS* 2002; 16(1):47-52.
73. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(6):1514-20.
74. Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998; 3(4):215-20.

75. Fatkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, Schwenk A, Franzen C, Reiser M et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13(12):1485-9.
76. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15(9):1089-95.
77. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, Collier A, Feinberg J, Ribaldo H et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naive, human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3):918-923.
78. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(1):20-30.
79. Dieleman JP, Gyssens IC, Van Der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13(4):473-8.
80. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(2):290-1.
81. Gonzalez de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17(9):443-445.
82. Gonzalez-Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Short communication: liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20(7):698-700.
83. Barrett JS, Joshi AS, Chai M, Ludden TM, Fiske WD, Pieniaszek HJ, Jr. Population pharmacokinetic meta-analysis with efavirenz. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40(11):507-519.
84. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15(1):71-5.
85. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, Gonzalez de Requena D, Rodriguez-Albarino A, Gonzalez-Lahoz J et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3):430-432.
86. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003; 17(8):1157-1165.

87. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002; 16(17):2311-2315.
88. Hoefnagel JG, Koopmans PP, Burger DM, Schuurman R, Galama JM. Role of the inhibitory quotient in HIV therapy. *Antivir Ther* 2005; 10(8):879-892.
89. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4):215-225.
90. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 182(3):758-65.
91. Duval X, Lamotte C, Race E, Descamps D, Damond F, Clavel F et al. Amprenavir Inhibitory Quotient and Virological Response in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on an Amprenavir-Containing Salvage Regimen without or with Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(2):570-574.
92. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(12):3907-3916.
93. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(9):4171-5.
94. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998; 148(4):1667-86.
95. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol* 1995; 69(8):5087-94.
96. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373(6510):123-6.
97. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373(6510):117-22.
98. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267(5197):483-9.
99. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271(5255):1582-6.

100. Wain-Hobson S. Is antigenic variations of HIV important for AIDS and what might be expected in the future? In: Morse SS, editor. *The Evolutionary Biology of Viruses*. Nueva York: Raven Press; 1994 p. 185-209.
101. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171(6):1411-9.
102. Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine-resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88(5B):8S-10S.
103. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, Blahy OM, Danovich RM, Gabryelski LJ et al. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol* 1996; 70(12):8270-6.
104. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med* 1996; 2(7):760-6.
105. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM et al. Update of drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *HIV Med* 2006; 14(3):125-130.
106. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999; 13(18):123-7.
107. Qari SH, Respass R, Weinstock H, Beltrami EM, Hertogs K, Larder BA et al. Comparative analysis of two commercial phenotypic assays for drug susceptibility testing of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1):31-35.
108. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (VirtualPhenotype). *Antivir Ther* 2000; 5(Suppl 3):49.
109. Re MC, Bon I, Schiavone P, Vitone F, Gibellini D. Discordant resistance interpretations in multi-treated HIV-1 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(3):211-215.
110. Munoz M, Carmona R, Perez-Alvarez L, Cilla G, Suarez MD, Delgado E et al. Analysis of discrepancies in the interpretation of antiretroviral drug resistance results in HIV-1 infected patients of Basque Country, Spain. *J Clin Virol* 2005; 33(3):224-229.
111. Nogales MC, Serrano MC, Bernal S, Jarana R, Perez de la RL, Fernandez-Palacin A et al. Study of resistance using the TRUGENE HIV-1 genotyping system and analysis of agreement between rule-based algorithms and virtual phenotyping. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(3):149-155.

112. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler HK, Peng G et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3):468-474.
113. Wensing AM, van d, V, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005; 192(6):958-966.
114. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331(7529):1368.
115. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, Perez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998; 12(9):1015-20.
116. Puig T, Perez-Olmeda M, Rubio A, Ruiz L, Briones C, Franco JM et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group. *AIDS* 2000; 14(6):727-32.
117. de Mendoza C., Rodriguez C, Colomina J, Tuset C, Garcia F, Eiros JM et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1350-1354.
118. de Mendoza C., Rodriguez C, Eiros JM, Colomina J, Garcia F, Leiva P et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2):227-232.
119. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1316-1323.
120. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1324-1325.
121. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1261-1268.
122. Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14(3):237-42.
123. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000; 14(9):83-93.

124. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000; 5(1):65-70.
125. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16(2):209-218.
126. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(4):579-88.
127. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16(3):369-79.
128. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dube MP, Forthal DN, Leibowitz M et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2001; 15(5):609-15.
129. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16(5):727-36.
130. Mazzotta F, Lo CS, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(3):268-280.
131. Perez-Elias MJ, Garcia-Arota I, Munoz V, Santos I, Sanz J, Abaira V et al. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther* 2003; 8(6):577-584.
132. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):1-8.
133. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA3, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; 341(6):385-93.
134. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal--infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14(3):263-71.
135. Stekler J, Collier A. Treatment of Primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4(1):81-87.

136. Pilcher CD, Eron JJ, Jr., Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004; 113(7):937-945.
137. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1452-1458.
138. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Jr., Lennox J et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003; 163(17):2097-2100.
139. Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(10):643-659.
140. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134(1):25-9.
141. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000; 14(15):2333-9.
142. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006; 42(9):1333-1339.
143. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix ML, Deveau C et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):709-715.
144. Blattner WA, Ann OK, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C et al. Rapid Clearance of Virus after Acute HIV-1 Infection: Correlates of Risk of AIDS. *J Infect Dis* 2004; 189(10):1793-1801.
145. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001; 193(2):169-80.
146. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(12):1756-68.
147. Oxenius A, Yerly S, Ramirez E, Phillips RE, Price DA, Perrin L. Distribution of functional HIV-specific CD8 T lymphocytes between blood and secondary lymphoid organs after 8-18 months of antiretroviral therapy in acutely infected patients. *AIDS* 2001; 15(13):1653-6.

148. Oxenius A, Fidler S, Brady M, Dawson SJ, Ruth K, Easterbrook PJ et al. Variable fate of virus-specific CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Eur J Immunol* 2001; 31(12):3782-8.
149. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407(6803):523-6.
150. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18(5):709-718.
151. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C et al. Effect of treatment during versus after acute retroviral syndrome on HIV viral load and CD4 cell counts within 3 years of infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 23]
152. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7):1024-1031.
153. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Claramonte X, Garcia F, Plana M et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(4):238-244.
154. Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A et al. Virological and immunological effects of short course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:2049-2054.
155. Fidler S, Fraser C, Fox J, Tamm N, Griffin JT, Weber J. Comparative potency of three antiretroviral therapy regimes in primary HIV infection. *AIDS* 2006; 20(2):247-252.
156. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005; 365(9464):1031-1038.
157. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet* 2004; 363(9409):619-622.
158. Schiffer V, Deveau C, Meyer L, Iraqui I, Nguyen-Wartel A, Chaix ML et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection: results from the French PRIMO cohort. *HIV Med* 2004; 5(5):326-333.
159. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001; 15(2):282-4.

160. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000; 14(15):2406-7.
161. Narciso P, Tozzi V, D'Offizi G, De Carli G, Orchi N, Galati V et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:214-22.
162. Streeck H, Jessen H, Alter G, Jessen A, Lunzen J, Stahmer I et al. Clinical and immunological effect of HAART during acute HIV infection. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 398)
163. Markowitz M, Jin X, Hurley A, Simon V, Ramratnam B, Louie M et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis* 2002; 186(5):634-643.
164. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, Sinet M, Deveau C, Chaix ML et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS* 2004; 18(18):2361-2369.
165. Hecht FM, Wang L, Collier A, Little S, Markowitz M, Margolick J et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2006; 194(6):725-733.
166. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Jr., Crabbs C et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000; 290(5496):1591-3.
167. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med* 2004; 1(2):e36.
168. Miro JM, Plana M, Garcia F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M et al. Structured Treatment Interruptions (STI) in Patients Receiving HAART within 90 days after onset of Primary HIV-1 Infection (PHI) Symptoms: Spontaneous Control of Viremia in only one Third of Cases after Four Cycles Off Therapy. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract ThOrB1437]
169. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguel F, Flynn T, Johnston M et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1086-1089.
170. Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C, Burgard M, Charreau I, Chaix ML et al. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):307-316.
171. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Lauglin M, Krzyiek R, Pignosn C et al. Early control of HIV replication in primary HIV-Infection treated with

- antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS* 2001; 15(1435):1437.
172. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Migueles SA, Justement JS et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus specific responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002; 185:61-68.
 173. Miro JM, Plana M, Garcia F, Ortiz GM, Maleno MJ, Sued O et al. Low-dose daily IL-2 combined with structured treatment interruptions (STI) did not increase the HIV-1-specific T-cell responses in patients receiving HAART with 90 days after onset primary HIV-1 infection (PHI) symptoms. XV International AIDS Conference. Bangkok (Thailand). July 11-16, 2004. Abstract WePeB5690
 174. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziexicz J et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000; 14:619-622.
 175. Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellfsen K, Ciuffreda D et al. Treatment of primary HIV-1 infection with ciclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002; 109:681-688.
 176. Goh LE, Perrin L, Hoen B, Cooper D, Phillips A, Janossy G et al. Study protocol for the evaluation of the potential for durable viral suppression after quadruple HAART with or without HIV vaccination: the QUEST study. *HIV Clin Trials* 2001; 2(5):438-44.
 177. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002; 415(6869):331-335.
 178. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9(1):27-32.
 179. Kinloch-de LS, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis* 2005; 192(4):607-617.
 180. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N et al. Randomized, Placebo-controlled, Phase 1/2a Evaluation of the Safety, Biological Activity and Antiretroviral Properties of an Avipox Virus Vaccine Expressing HIV gag-pol and Interferon-gamma in HIV-1 Infected Subjects. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 169]
 181. Mehandru S, Vcelar B, O'Neil M, Wrin T, Stiegler G, Seth A et al. Monoclonal Antibody Infusions Delay HIV-1 Rebound after Discontinuation of Antiretroviral Therapy in a Cohort of HIV-1-infected Individuals Treated during Primary HIV-1 Infection. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 178)

182. Lampe F, Gatell J, Staszewski S, Johnson M, Pradier C, de Lazzari E et al. Trends over time in initial virological failure of first HAART: 1996 to 2002. A joint cohort analysis of 4143 subjects. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 (Abstract 593)
183. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(1):40-7.
184. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126(12):946-54.
185. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352(9139):1510-4.
186. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999; 180(3):666-72.
187. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(18):2455-2459.
188. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, De Luca A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15(8):983-90.
189. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001; 286(20):2560-7.
190. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts \geq 200 cells/microl. *AIDS* 2006; 20(8):1117-1123.
191. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001; 286(20):2568-77.
192. Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 188(10):1421-1425.
193. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139(10):810-816.

194. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7):951-958.
195. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(17):2251-7.
196. Keruly J, Moore R. Increases in CD4 cell count to 5 years in persons with sustained virologic suppression. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 529)
197. Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, d'Arminio Monforte A et al. Estimating the optimum CD4 threshold for starting HAART in ART-naïve HIV-infected individuals. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 525)
198. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med* 2006; 7(6):383-388.
199. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17):1-19.
200. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the U.S.Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents - May4, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov> .
201. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15(11):1369-1377.
202. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection - ACTG 5142. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 Abstract THLB 0204
203. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis* 2004; 190(2):280-284.
204. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, Costa MA, González J, Rubio R et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(4):343-350.

205. Miro JM, Pich J, Plana M, Domingo P, Podzamczar D, Arribas JR et al. Immunological reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive patients (<100 CD4+ cells/mm³) using a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor- or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy regimen: 96-week results (the Advanz trial). 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PS1/4
206. Ribaud H, Kuritzkes DR, Lalama C, et al. Efavirenz-based regimens are potent in treatment-naive subjects across a wide range of pre-treatment HIV-1 RNA and CD4 cell counts: 3-year results from ACTG 5095. XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada Abstract THLB0211
207. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004; 350:1850-1861.
208. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17(7):987-999.
209. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285(9):1155-63.
210. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2003.
211. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341(25):1865-73.
212. Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, Soulie C, Peytavin G, Calvez V et al. Lower rate of virological suppression in naive patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from Hippocampe – ANRS 121 Trial. 10th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Abstract PS1/3
213. Fischl MA, Bassett R, Collier A, Mukherjee L, Demeter L, Tebas P et al. Randomized, controlled trial of lopinavir/ritonavir + efavirenz vs efavirenz + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors following a first suppressive 3- or 4-drug regimen in advanced HIV disease. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005 abstract 162
214. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in

- antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3):257-264.
215. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D' Aquila RT et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2304-2315.
 216. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(7):769-781.
 217. Phillips AN, Dunn D, Sabin C, Pozniak A, Matthias R, Geretti AM et al. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS* 2005; 19(5):487-494.
 218. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital 2004 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/book_toc.html. 12^a Edition. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
 219. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. Guía Practica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8^a Edición. 8^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 2004.
 220. Peiperl L, Volberding P. HIV InSite Knowledge Base. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>
 221. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354(3):251-260.
 222. Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, Arribas J, Campo R, Chen SS et al. Efficacy and safety of tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz compared to fixed dose zidovudine/lamivudine and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 Abstract TUPE0064
 223. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, July 6, 2006. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Consulta : 08/07/2006.
 224. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19(2):213-215.
 225. Negro E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6):901-905.

226. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M et al. Pancreatic toxic effects associated with the co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364:65-67.
227. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005; 10(1):171-177.
228. Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abaira V, Moreno A et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005; 19(7):695-698.
229. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, Becker S, Sawyer GA, Fisher RL et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000; 14(6):671-681.
230. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2293-2303.
231. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2):191-201.
232. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1038-1046.
233. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):417-425.
234. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell J, Crespo M, Lonca M et al. A randomized comparison between abacavir and stavudine, both combined with lamivudine/efavirenz, in antiretroviral-naive patients. Final 96-week results of the ABCD Study. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 [Abstract 587]
235. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2):180-189.
236. Johnson MA, Gathe JC, Jr., Podzamczar D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(2):153-160.

237. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2003; 8(4):339-346.
238. Moyle G, Sabin c, Cartledge J, Jonhson M, Wilkins E, Churchill D et al. A 48-week, randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipoatrophy and sustained virological suppression on HAART. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 Abstract 44LB
239. Gulick R, et al. ACTG 5095: zidovudine/lamivudine/abacavir Vs. zidovudine/lamivudine + efavirenz vs. zidovudine/lamivudine/abacavir + efavirenz for initial HIV therapy. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2005. Washington, DC. Abstract H-416a (slide session)
240. Bartlett JA, Johnson² J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuOrB1189]
241. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML et al. Early Non-Response to Tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC) in a Randomized Trial Compared to Efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 Unplanned Interim Analysis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Abstract: H-1722a]
242. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once-daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir. Gilead Sciences, Inc., October 14, 2003
243. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple NRTI regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003; 17:2045-2052.
244. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363(9417):1253-1263.
245. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naive HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(5):462-5.
246. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002; 7(2):81-90.

247. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naïve persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001; 2(4):317-22.
248. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio Garcia R, Podzamczar D et al. 3-year durability of response with an Efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estambul, 2001
249. Dybul M, Chun TW, Ward DJ, Hertogs K, Larder B, Fox CH et al. Evaluation of lymph node virus burden in human immunodeficiency virus-infected patients receiving efavirenz-based protease inhibitor--sparing highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000; 181(4):1273-9.
250. Montaner JSG, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera D, Burnside AF, Walmsley S et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *eJIAS* <http://www.medscape.com/viewarticle/528558> (acceso 24.07.06)
251. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(5):1011-1019.
252. Murphy R, da Silva B, McMillan F, Hicks C, Eron J, Wolfe P et al. Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve subjects. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PE7.9/3
253. Awni W, Chiu Y, Zhu L, et al. Significantly reduced food effect and pharmacokinetic variability with a novel lopinavir/ritonavir tablet formulation. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005. Abstract No. WeOa0206
254. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004; 189(2):265-272.
255. Gathe J, Podzamczar D, Johnson M, Tressler R, Brun S. Once-daily vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve patients: 48-week results. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 570]
256. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2039-2046.
257. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, Lundgren JD, Nielsen H, Obel N et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000; 182(3):744-50.

258. Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C et al. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 1999; 13(1):9-16.
259. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(1):22-32.
260. Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004; 18(11):1529-1537.
261. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(1):18-29.
262. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS* 2003; 17(18):2603-2614.
263. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G et al. Long-Term Efficacy and Safety of Atazanavir With Stavudine and Lamivudine in Patients Previously Treated With Nelfinavir or Atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(2):684-692.
264. Malan N, Krantz E, Davil N, Kastango K, Frederick D, Matthew M et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 48 week results from AI424-089. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 abstract 107LB
265. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., Estrada V, DeJesus E, Staszewski S et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368(9534):476-482.
266. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le BM, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006; 368(9534):459-465.
267. Ananworanich J, Hill A, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P et al. A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve Thai patients. *Antivir Ther* 2005; 10(6):761-767.

268. Conradie F, Sanne I, Venter W, Eron J. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. *AIDS* 2004; 18(7):1084-1085.
269. Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin JN, Deeks SG. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004; 18(14):1965-1966.
270. Schurmann D, Elston R, Xu F, Kleinkauf N, Wunsche T, Suttorp N. Evolution of resistance during first-line treatment with boosted fosamprenavir is associated with baseline mutations. *AIDS* 2006; 20(1):138-140.
271. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131(2):81-7.
272. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999; 353(9156):863-8.
273. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS* 2004; 18(14):1895-1904.
274. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Miserachs N et al. [Antiretroviral therapy of HIV infection: duration and reasons for changing the first therapeutic regimen in 518 patients]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(7):241-245.
275. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166(5):521-528.
276. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 Suppl 1:S36-S43.
277. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
278. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999; 13(Suppl A):271-8.
279. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *California Collaborative Treatment Group. AIDS* 1999; 13(9):1099-107.

280. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347(6):385-94.
281. Bennett D, Smith A, Heneine W, McCormick L, Zaidi I, Garcia-Lerma G et al. Geographic variation in prevalence of mutations associated with resistance to antiretroviral drugs among drug-naive persons newly diagnosed with HIV in ten US cities, 1997-2001. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 787]
282. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001; 15(18):2379-84.
283. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, Righart M, de Jong D, Kaye S et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28(2):105-13.
284. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1326-1332.
285. Lichtenstein KA, Armon C, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. A 7-year longitudinal analysis of IL-2 in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18(17):2346-2348.
286. López J, Miró JM, Moreno S, Rubio R, Mahillo B, Cifuentes C et al. Interleukin-2 as treatment for immunological discordant patients with low CD4 cell counts after at least one year of HAART- Gesida 33/03. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PS3/1
287. Berenguer J, Ribera Santasusana J, Rubio R, Miralles P, Mahillo B, Téllez M et al. Characteristics and outcome of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in patients treated with HAART. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 829
288. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 51]
289. Landman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A et al. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: The Tonus study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 52]

290. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, Liou SH, Kessler H, Para MF et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345(6):398-407.
291. Katzenstein DA, Bosch RJ, Hellmann N, Wang N, Bachelier L, Albrecht MA. Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. *AIDS* 2003; 17(6):821-830.
292. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res* 1999; 27(1):348-52.
293. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002; 16(1):21-9.
294. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, del Giudice P et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000; 14(10):1333-9.
295. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004; 189(10):1802-1810.
296. Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection: pharmacology, efficacy and tolerability profile. *Drugs* 2005; 65(5):633-659.
297. De Mendoza C, Valer L, Bachelier L, Pattery T, Corral A, Soriano V. Prevalence of the HIV-1 protease mutation I47A in clinical practice and association with lopinavir resistance. *AIDS* 2006; 20(7):1071-1074.
298. Mo H, King MS, King K, Molla A, Brun S, Kempf DJ. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, human immunodeficiency virus type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: mutation patterns and baseline correlates. *J Virol* 2005; 79(6):3329-3338.
299. Bongiovanni M, Bini T, Capetti A, Trovati S, Di BA, Tordato F et al. Long-term antiretroviral efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in HAART-experienced subjects: 4 year follow-up study. *AIDS* 2005; 19(16):1934-1936.
300. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Diaz B, Valencia E, Jimenez-Nacher I et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antiretroviral drug families. *HIV Clin Trials* 2002; 3(4):304-9.
301. Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(4):1324-33.

302. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Cohen C, McGovern R et al. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with 2 nrtis in patients who have experienced virologic failure with prior pi-containing regimen(s): 24-week results from BMS. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 Abstract 117
303. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A et al. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999; 13(2):23-8.
304. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, van Lunzen J, Parkin JM et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001; 15(2):201-9.
305. Walmsley SL, Kelly DV, Tseng AL, Humar A, Harrigan PR. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor failure impairs HIV-RNA responses to efavirenz-containing salvage antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(12):1581-4.
306. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004; 190(11):1947-1956.
307. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP. Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24(2):194-5.
308. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 364(9428):51-62.
309. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials* 2005; 6(6):281-290.
310. Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michailidis C, Davies E, Bower M et al. Adherence to trizivir and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(1):186-189.
311. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. *AIDS* 2006; 20(1):129-131.
312. Mitty J, Mwamburi D, Macalino G, Caliendo A, Bazerman L, Flanigan T. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado. Abstract 622a.

313. Palella F, Armon C, Cmiel J, Buchacz K, Novak R, Moorman A et al. Enhanced survival associated with use of HIV susceptibility testing among HAART-experienced patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado Abstract 654
314. Lawrence J, Huppler HK, Coakley E, Bates M, Weidler J, Lie Y et al. Antiretroviral phenotypic susceptibility score as a predictor of treatment response in persons with multi-drug-resistant HIV-1. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado. Abstract n° 651
315. Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, Van LK, Deforche K, Carvalho AP et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(2):694-701.
316. Barreiro P, Camino N, de MC, Valer L, Nunez M, Martin-Carbonero L et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(6):438-443.
317. Gonzalez de RD, Gallego O, Valer L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20(3):275-278.
318. Hoefnagel JG, Van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S, van Sighem AI et al. The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS* 2006; 20(7):1069-1071.
319. Winston A, Hales G, Amin J, van SE, Cooper DA, Emery S. The normalized inhibitory quotient of boosted protease inhibitors is predictive of viral load response in treatment-experienced HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2005; 19(13):1393-1399.
320. Best B, Witt M, Goicoechea M, Kemper C, Larsen R, Diamond C et al. Improved ART exposure with therapeutic drug monitoring. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado. Abstract 589
321. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002; 16(15):2081-3.
322. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and Safety of GW433908/RTV in PI-experienced Subjects with Virological Failure (24 Week Results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 2003 (Abstract 178)
323. Elston RC, Yates P, Tisdale M, Richards N, White S, DeJesus E. GW433908/ritonavir: 48 weeks results in PI-experienced subjects: a

- retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. XIV International AIDS Conference, Bangkok, July 11-16, 2004 Abstract MoOrB1055.
324. Quercia R, Garnier E, Ferre V, Morineau P, Bonnet B, Soulard C et al. Salvage therapy with ritonavir-boosted amprenavir/fosamprenavir: virological and immunological response in two years follow-up. *HIV Clin Trials* 2005; 6(2):73-80.
 325. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, Fox Z, Losso M, Benetucci J et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005; 10(6):735-743.
 326. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19(2):153-162.
 327. Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 2006; 20(6):847-853.
 328. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, Marcelin AG, Clavel F, Taburet AM et al. Salvage therapy with atazanavir/ritonavir combined to tenofovir in HIV-infected patients with multiple treatment failures: randomized ANRS 107 trial. *Antivir Ther* 2006; 11(2):213-221.
 329. Dronda F, Antela A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Moreno A, Moreno S. Rescue therapy with once-daily atazanavir-based regimens for antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(2):258-259.
 330. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, van den Eynde CH, DeCian W, Wang Y et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14(13):1943-1948.
 331. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 368(9534):466-475.
 332. Valdez H, Hall D, Kohlbrenner VM, Boucher CA, Shapiro J, Baxter J et al. Non-response to tipranavir is associated with pretreatment resistance characterized by tipranavir phenotype or genotypic tipranavir score. *Antivir Ther* 10, S29
 333. Shapiro J, Cahn P, Trottier B. Effect of baseline genotype on response to tipranavir/ritonavir (TPV/r) compared with standard-of-care comparator (CPI/r) in treatment-experienced patients: the phase 3 RESIST-1 and -2 trials. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 104.

334. Kohlbrenner VM, Hall D, Shapiro J. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. XIII International HIV Drug Resistance Workshop; June 8-12, 2004; Tenerife, Spain. Abstract 129.
335. Moreno S, Villacian J, Kraft M, Kohlbrenner VM, Mayers D, Valdez H. Impact of including genotypically sensitive antiretrovirals in a tipranavir boosted with ritonavir regimen on viral load response. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland , 17-20 Nov.2005. Abstract PS3.3/4
336. Arazo P, López G. Interacciones medicamentosas con tipranavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; Monograf 5:29-36.
337. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De MS, Muller H et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS* 2005; 19(9):943-947.
338. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, Rockstroh J, Walmsley S, De Paep E et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 Abstract TUAB0104
339. Saag M, Falcon R, Lefebvre E. Efficacy and safety results of darunavir/r in treatment-experienced patients: POWER 3. 44th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America.2006.Toronto, Canada Abstract 957
340. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, Azijn H, De Baere I, van Baelen B et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to TMC114: pooled analysis of POWER 1, 2 and 3. XV International HIV Drug Resistance Workshop.2006; Sitges, Spain Abstract 73
341. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348(22):2175-85.
342. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348(22):2186-95.
343. Katlama C, Arasteh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract LB2]
344. Trottieri B, Arasteh K, Henry K, Katlama C, Lazzarin A, Montaner J et al. Durability of Response of Enfuvirtide through 48 Weeks in the TORO Trials. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Abstract: H-835]
345. Raffi F, Katlama C, Saag M, Wilkinson M, Chung J, Smiley L et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients

- receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):870-877.
346. Dailly E, Gagnieu MC, Allavena C, Raffi F, Jolliet P. No significant influence of saquinavir hard-gel capsule administration on pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir: a population approach. *Ther Drug Monit* 2005; 27(6):782-784.
 347. Ribera E, Lopez RM, Diaz M, Pou L, Ruiz L, Falco V et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(11):4256-4262.
 348. Smith GH, Boulassel MR, Klien M, Gilmore N, MacLeod J, LeBlanc R et al. Virologic and immunologic response to a boosted double-protease inhibitor-based therapy in highly pretreated HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2005; 6(2):63-72.
 349. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002; 16(5):797-8.
 350. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, Acosta EP, Vergis EN, Klingman K et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005; 19(2):145-152.
 351. Zala C, Patterson P, Coll P, Bouzas MB, Kaufman S, Gun A et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with Lopinavir/R plus either Saquinavir or Amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuPeB4492]
 352. Khanlou H, Bhatti L, Farthing C. Interaction between atazanavir and fosAmprenavir in the treatment of HIV-infected patients. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 2005. [abstract WePe3.3C11].
 353. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, Taburet AM, Droz C, Le Tiec C et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir ± an additional boost with ritonavir: 1-year results of PUZZLE 1-ANRS104 study. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 585]
 354. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Diaz M, Feijoo M, Pou L et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS* 2006; 20(8):1131-1139.
 355. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6):401-10.

356. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 16(2):201-7.
357. Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient. *AIDS* 2001; 15(1):117-9.
358. Youle M. Salvage treatment in HIV disease. *Int J STD AIDS* 2001; 12(5):286-94.
359. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001; 15(1):61-9.
360. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003; 349(9):837-846.
361. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martinez-Picado J, Paredes R et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003; 188:977-985.
362. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344(7):472-80.
363. Katlama C, Dominguez S, Goullain K, Duvivier C, Delaugerre C, Legrand M et al. Benefit of treatment interruption in HIV infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004; 18:217-226.
364. Gandhi T, Wei W, Amin K, Kazanjian P. Effect of maintaining highly active antiretroviral therapy on AIDS events among patients with late-stage HIV infection and inadequate response to therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):878-884.
365. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 192(9):1537-1544.
366. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006; 20(6):795-803.
367. Anderson AM, Bartlett JA. Changing antiretroviral therapy in the setting of virologic relapse: review of the current literature. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3(2):79-85.
368. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antiretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 Suppl 2:48-57.

369. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998; 352(9123):185-190.
370. Flandre P, Raffi F, Descamps D, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002; 16(4):561-568.
371. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection--time to think hard. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1319-1321.
372. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):280-287.
373. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Paño JR, Lorenzo A, Arranz A et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression, a randomized, controlled, open label, pilot, clinical trial (OK study): 72 weeks analysis. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland , 17-20 Nov.2005. PE7.5/5
374. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Cepeda C, Gonzalez-Garcia J et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: Forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study). XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 Abstract THLB0203
375. Swindells SWT, DiRienzo G, Fletcher C., Thai G, Huang H, Werner E et al. A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to Atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract LB108
376. Becker S, Rachlis A, Gill J, DeJesus E, Pierone G, Kirkland L et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz (EFV) in Patients with Undetectable Viral Loads—A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001 [Abstract 20]
377. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000 [Abstract LbPeB7044]
378. Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A 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(4):504-10.
379. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1):41-49.
380. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002; 16(3):381-385.
381. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14(7):807-12.
382. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3):229-36.
383. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(10):1383-1389.
384. Arranz JA, Lopez JC, Santos I, Estrada V, Castilla V, Sanz J et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005; 6(5):353-359.
385. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH et al. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002; 185(9):1261-1268.
386. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15(12):1517-26.
387. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003; 4(2):79-86.
388. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185(9):1251-1260.

389. Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L. Simplification of protease inhibitor-containing HAART regimens with abacavir maintains viral suppression and favourable adherence in HIV-1 infected adults (COLA30305). 39th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, CA, 2001
390. John M, McKinnon EJ, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):29-33.
391. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362(9400):1979-1980.
392. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1036-1046.
393. Martinez E, Arnaiz J, de Lazzari E, Cruceta A, Gatell J, NEFA study team et al. 3-year final results of a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir as substitutes of protease inhibitors in patients with HIV infection (the NEFA trial). 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Poster No. 521
394. Ochoa de EA, Arnedo M, Xercavins M, Martinez E, Roson B, Ribera E et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. *AIDS* 2005; 19(13):1385-1391.
395. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19(9):917-925.
396. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martinez E et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3):313-316.
397. Markowitz M, Simon V, Vasani S, Louie M, Hurley A, Rowe L et al. 48-week results of an atazanavir-based QD regimen in patients switching from BID pi-based HAART. *Antivir Ther* 2003; 8 (Suppl.1):abstract.
398. Gatell JM, Salmon-Ceron D, Lalezari A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C et al. Efficacy and safety of atazanavir based HAART in patients switching from a stable boosted/unboosted protease inhibitor treatment: the SWAN Study. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PS1/1
399. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and

- efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005; 191(6):830-839.
400. Negrodo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; 9(3):335-342.
401. barrios A, Rendon A, Negrodo E, Barreiro P, Garcia-Benayas T, Labarga P et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005; 19(6):569-575.
402. barrios A, Negrodo E, Domingo P, Estrada V, Labarga P, Asensi V et al. Simplification therapy with once-daily didanosine, tenofovir and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a more complex antiretroviral regimen: final results of the EFADITE trial. *Antivir Ther* 2005; 10(7):825-832.
403. Negrodo E, Molto J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004; 18(3):459-463.
404. Cardillo PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebku P, Mahanontharit A, Samor TM et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):464-470.
405. Cardillo PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, van Heeswijk RP, Burger D, Hill A et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(4):375-379.
406. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Gyssens IC, Nouwen J, de Marie S et al. A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir Ther* 2003; 8(5):455-461.
407. Wood R, Eron J, Arasteh K, Teofilo E, Trepo C, Livrozet JM et al. A 42-week open-label study to assess the pharmacokinetics, antiretroviral activity, and safety of amprenavir or amprenavir plus ritonavir in combination with abacavir and lamivudine for treatment of HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39(4):591-594.
408. Pollard RB. Can HIV infection be treated successfully with a once-daily regimen? *AIDS Read* 2002; 12(11):489-8, 500, 508.
409. Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitor-based regimens for nonadherent HIV-infected patients? *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):164-166.
410. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):939-941.

411. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):158-163.
412. Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):942-944.
413. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):445-448.
414. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(3):261-268.
415. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002; 16(7):1051-1058.
416. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(1):105-110.
417. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:171-6.
418. Glass TR, De GS, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):385-392.
419. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, Montaner JS. Earlier initiation of highly active antiretroviral therapy does not protect against the deleterious effects of non-adherence. *AIDS* 2004; 18(18):2432-2434.
420. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):865-72.
421. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4):605-613.
422. Duong M, Golzi A, Peytavin G, Piroth L, Froidure M, Grappin M et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials* 2004; 5(4):216-223.
423. Deschamps AE, Graeve VD, van WE, De S, V, Vandamme AM, van VK et al. Prevalence and correlates of nonadherence to antiretroviral therapy in a population of HIV patients using Medication Event Monitoring System. *AIDS Patient Care STDS* 2004; 18(11):644-657.

424. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med* 2003; 11(6):185-198.
425. Golin CE, Earp J, Tien HC, Stewart P, Porter C, Howie L. A 2-arm, randomized, controlled trial of a motivational interviewing-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy (ART) among patients failing or initiating ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):42-51.
426. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, Squires K, Witt MD, Kovacs A et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1619-1627.
427. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004; 18(4):683-688.
428. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:192-197.
429. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1098-1105.
430. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9:153-161.
431. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 2005; 143(10):714-721.
432. Knobel H, Miro JM, Domingo P, Rivero A, Marquez M, Force L et al. Failure of a Short-Term Prednisone Regimen to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The GESIDA 09/99 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:14-18.
433. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727-732.
434. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35(1):182-9.
435. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(10):1261-8.

436. Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2895-2902.
437. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11):1559-1585.
438. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6):838-46.
439. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-8.
440. Zhong L, Enejosa J, Cheng A, for the study 903 team. Improvement in lipodystrophy and lipid abnormalities following switch from stavudine to tenofovir in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-infected patients: a 48-week follow-up from Study 903E. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PE9.3/5
441. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la RR et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20(10):1407-1414.
442. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23(10):1603-1614.
443. James A, Johann-Ling R. Increased rate and severity of abacavir-associated hypersensitivity reaction in randomized controlled clinical trials. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 [Abstract 835]
444. Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:336-343.
445. Dube MP, Stein JH, Aberg J, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613-627.
446. Polo R, Jose GM, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V et al. Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(2):96-117.

447. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1467-1475.
448. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
449. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.
450. Slama L, Lavoy E, Valentin MA, Bastard JP, Chermak A, Boutekattjirt A et al. Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) with 130 patients. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 151LB
451. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004; 5(2):82-87.
452. Boix V. Polylactic acid implants. A new smile for lipoatrophic faces? *AIDS* 2003; 17(17):2533-2535.
453. Guaraldi G, Orlando G, De FD, De L, I, Rottino A, De SG et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10(6):753-759.
454. Brown TT, Caquis R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a metaanalysis. 7th International Workshop on adverse drug reactions and lipodistrophy in HIV. Dublin. Ireland. Novembre 2005 Abstack 87
455. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):108-114.
456. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(4):63-7.
457. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P et al. Osteonecrosis in HIV: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(1):19-25.
458. Agencia Europea del Medicamento. Amprevanir (Agenerase®). All summary of product characteristics.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Agenerase/Ahenerase.htm>
Consulta:04/05/2004
459. Barrail A, Raffi F, Brun-Vezinet F, Vincent I, Sereni D, Force G et al. Pharmacokinetic parameters of GW433908/ritonavir-containing regimen in

- heavily protease inhibitors experienced patients (APVF3002). 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Rome, Italy, 11-13 March 2004 [Abstract 15].
460. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Nelson M, Moyle G, Higgs C et al. Steady state pharmacokinetics of saquinavir hard gel/fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg and 200 mg of ritonavir twice daily in HIV+ patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 608]
 461. Leith J, Walmsley S, Katlama C, Arasteh K, Pierone G, Blick G et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir or lopinavir: interim analysis of B1182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 34]
 462. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Back D, Moyle G, Nelson M et al. Steady-State pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(3):1376-1384.
 463. Slim J, Najjar M, Smith SA. A novel, dual protease inhibitor antiretroviral regimen containing atazanavir and fosamprenavir. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment.Rio de Janeiro, Brazil.July 24-27, 2005. [abstract WePe12.9C14].
 464. Slater C, Castelino S, McCormick S, Tong C, Peters B, Kulasegaram R. 96 week data on the efficacy & safety of fosamprenavir / lopinavir/r dual protease inhibitor therapy in a clinic cohort & the impact of drug levels on virological response. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment.Rio de Janeiro, Brazil.July 24-27, 2005. [abstract WePe12.9C12].
 465. Duvivier C, Peytavin G, Ait-Mohand H, Wirden M, Ktorza N, Agher R. Dual boosted atazanavir/lopinavir/ritonavir containing regimen in HIV-1 infected pretreated patients : plasma trough concentration and efficacy results. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment.Rio de Janeiro, Brazil, 2005. [abstract WePe3.2C10].
 466. Zilly M, Winzer R, Nolte C, Weissbrich B, Trein A, Schnaitmann E. Double PI boosting with Atazanavir and Fos-Amprenavir: Favourable Pharmacokinetics. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, April 28-30, 2005. [abstract 93].
 467. Langmann P, Zilly M, Winzer R, Nolte C, May O, Weissbrich B. Efficacy and safety of ATV in combination with LPV/r. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, 2005. [abstract 56].
 468. Stocker H, Kruse G, Arasteh K, Breske A, Herzmann C, Izbicki D. Pharmacokinetic Interaction between Saquinavir/r and Nelfinavir in HIV-Infected Patients. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.Washington, DC., 2004. [abstract A-454].

469. DeJesus E, Piliero P, Summers K, Shelton MJ, Wire MB, Lou Y. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug Interaction between Fosamprenavir (FPV), FPV plus Ritonavir (RTV), and Nevirapine (NVP) in HIV-Infected Patients (APV10014). 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., 2004. [abstract A-447].
470. Colombo S, Buclin T, Franc C, Guignard N, Khonkarly M, Tarr PE et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther* 2006; 11(1):53-62.
471. Hellinger J, Cohen C, Morris A, Sheble-Hall S, Gordon D, Foy C et al. Pilot study of saquinavir and lopinavir/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naïve HIV-positive patients. *HIV Clin Trials* 2005; 6(2):107-117.
472. Khanlou H, Bhatti L, Farthing C. Interaction between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(1):124-125.
473. Poirier JM, Guiard-Schmid JB, Meynard JL, Bonnard P, Zouai O, Lukiana T et al. Critical drug interaction between ritonavir-boosted atazanavir regimen and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2006; 20(7):1087-1089.
474. Curran A, Lopez R, Pou L, Azuaje C, Ribera E, Pahissa A. Pharmacokinetic evaluation of potential interaction between tipranavir and enfuvirtide. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 53
475. Gonzalez de Requena D, Calagno A, Bonora S, Ladetto L, D'Avolio A, Sciandra M et al. Unexpected drug-drug interactions between tipranavir/ritonavir (TPV/RTV) and enfuvirtide (T20). 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 52
476. Harris M, Ramirez S, Joy R, Phillips E, Harris F, Sabo J et al. Effect of Lopinavir and Ritonavir Dose Adjustments on the Pharmacokinetic Interaction between LPV/RTV and Tipranavir. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 584
477. King J, Paul Lundi S, Kakuda T, Becker S, Acosta E. Pharmacokinetics of Saquinavir with Low-dose Ritonavir or Atazanavir Twice Daily in Seronegative Volunteers: ASPIRE II. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 586
478. Peytavin G, Marcelin A, Rouault A, Bonmarchand M, Aït-Mohand H, Cassard B et al. Therapeutic Drug Monitoring of Boosted Tipranavir with and without Combination to Lopinavir or Fosamprenavir. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 591
479. Pham P, Parsons T, Flexner C, Vasit L, Redpath E, Fuchs E et al. Beneficial Pharmacokinetic Interaction between Atazanavir and Lopinavir/Ritonavir. 13th

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 585

480. Poirier J, Guiard-Schmid JB, Maynard J, Zouai O, Bonnard P, Jaillon P et al. Atazanavir plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg ATV or ritonavir boosted ATV (300/100 mg) qd in clinical practice. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 11
481. Sabo JP, Elgadi M, Wruck J, Cameron W, MacGregor TR, Kraft M et al. The pharmacokinetic interaction between Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and steady-state Tipranavir/Ritonavir (TPV/r) in healthy volunteers. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 41
482. Sekar V, De Paepe E, Vangeneugden T, Falcon R, Lefebvre E, Hoetelmans R. Absence of an interaction between the potent HIV protease inhibitor TMC114 and the fusion inhibitor enfuvirtide in the POWER 3 analysis. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 54
483. Sekar V, DePauw M, Marien K, Peeters M, Lefebvre E, Hoetelmans R. No clinically significant pharmacokinetic Drug-Drug Interaction is observed between the HIV protease inhibitor TMC114 and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 55
484. Staszewski S, Khaykin P, Rottmann C, Müller A, Dauer B, Gute P et al. Efficacy and safety of a boosted double protease inhibitor monotherapy regimen containing fosamprenavir, atazanavir and ritonavir without the addition of other drug classes in antiretroviral therapy-experienced patients. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland, 17-20 Nov. 2005. Abstract PE7.9/10
485. Winston A, Mallon P, Satchell C, MacRae K, Kenneth W, Schutz M et al. The pharmacokinetic profile and safety of saquinavir-ritonavir administered once daily with atazanavir or twice daily with a nucleoside backbone using the saquinavir-500 mg formulation in HIV-1 infected subjects. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 64
486. Wire MB, Shelton JM, Lou Y, Agarwala S, Min SS. The pharmacokinetic interaction between fosamprenavir/ritonavir and atazanavir in healthy adult subjects (APV10018). 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland, 17-20 Nov. 2005. Abstract PE4.3/9
487. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(5):1553-1560.
488. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking

protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.
http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/PDF/tbhiv.pdf Version 1.20.04.
Consulta: 01/10/06

489. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(9):681-690.
490. Burger D, Agarwala S, Child M, Wang Y, Grasela D. Effect of Rifampin on Steady--state Pharmacokinetics of Atazanavir and Ritonavir in Healthy Subjects. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2005. [abstract 657]
491. Grange S, Schutz M, Schmitt C, Riek M, Gaudeul-Ehrhart E. Unexpected hepatotoxicity observed in a healthy volunteer study on the effects of multiple dose rifampicin on the steady-state pharmacokinetics of ritonavir boosted saquinavir and viceversa. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, 2005. [abstract 35]
492. van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor T, Elgadi M, Harris F, McCallister S. The Effect of Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) on the Pharmacokinetics (PK) of Clarithromycin (CLR) in Healthy Volunteers. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., 2004. [abstract A-457]
493. van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor T, Elgadi M, Harris F, Mayers D. The Pharmacokinetic (PK) Interaction Between Single-Dose Rifabutin (RFB) and Steady-State Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) in Healthy Volunteers. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004. [abstract A-456].
494. Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1343-1349.
495. Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, Macallan D. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *AIDS* 2005; 19(14):1541-1543.
496. Mallolas J, Nomdedeu M, Soriano A, Sarasa M, López Púa Y, Blanco JL et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of atazanavir and low dose ritonavir in HIV-infected patients. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005. Abstract A-1202
497. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B et al. Increasing nevirapine dose can overcome

- reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):36-41.
498. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006; 20(1):131-132.
 499. Chen Y, Ford SL, Shelton JM, Lou Y, Borland J, Min SS et al. Pharmacokinetic interaction between rifabutin (RFB) and fosamprenavir (FPV)/ritonavir (RTV) in healthy subjects. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005 Abstract A-1199
 500. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Domingo P, Soriano A, Pou L et al. Once-daily regimen of saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in HIV-infected patients with standard tuberculosis therapy (TBQD Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):317-323.
 501. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, Agarwala S, Daley L, Child M et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005; 19(15):1635-1641.
 502. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS* 2006; 20(5):783-784.
 503. Mukwaya G, MacGregor T, Hoelscher D, Heming T, Legg D, Kavanaugh K et al. Interaction of ritonavir-boosted tipranavir with loperamide does not result in loperamide-associated neurologic side effects in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12):4903-4910.
 504. Sabo JP, Macha S, Oksala C, Edwards C, Jones P, MacGregor TR et al. Stereoselective pharmacokinetics (PK) of Methadone after coadministration with steady-state Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) in healthy volunteers. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006. Abstract 42
 505. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3):307-312.
 506. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, Vega JM, Yang A, Alston B et al. Efavirenz is a significant inducer of simvastatin and atorvastatin metabolism: Results of ACTG A5108 study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 603]
 507. van Heeswijk R, Sabo JP, Cooper C, Cameron W, MacGregor TR, Elgadi M et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. 5th

International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 35]

508. Fang A, Damle B, Labadie R, Crownover P, Hewlett D, Glue P. Omeprazole significantly decreases nelfinavir systemic exposure in healthy subjects. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.San Francisco, September 2-30, 2006 Abstract A-384
509. Gries JM, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Soriano V, Borucki MJ, Piliero P et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HCV/HIV Co-infection: Final results of a randomized clinical study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 136LB]
510. van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor TR, Elgadi M, Harris F, Mayers D et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 20]
511. McCancekatz E, Pade P, Friedland G, Morse GD, Moody D, Rainey P. Efavirenz Decreases Buprenorphine Exposure, but Is Not Associated with Opiate Withdrawal in Opioid Dependent Individuals. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.Boston, MA, 2005. [Abstract 653]
512. Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004; 38(8):e73-e75.
513. Blenke A, Van der Lee MJ, Verweij-Van Wissen C, Rongen G, Koopmans PP, Pharo C. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, 2005. [abstract 13]
514. Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, de Graaff M, Koopmans PP, Burger DM. The effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, 2005. [abstract 12]
515. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Hughes E, Chung E. Pharmacokinetic effect of Famotidine on Atazanavir with and without Ritonavir in healthy subjects. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, 2005 [abstract 11].
516. Yeh R, Gaver V, Park JJ, Patterson K, Rezk N, Baxter-Meheux F. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) inhibits intestinal to a greater extent than hepatic CYP3A activity, using Midazolam (MDZ) as a biomarker in healthy human volunteers. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Quebec, Canada, 2005. [abstract 8]

517. Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Bereson CS, Eberhardt E et al. The effect of lansoprazole acid suppression on the pharmacokinetics of atazanavir in healthy volunteers. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005. Abstract A-1192
518. Teicher E, Vittecoq D, Taburet AM, Bonhomme Fraivre L, Dussaix E, Castaing D et al. Liver transplantation in HIV-co-infected patients treated by enfuvirtide. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 874
519. Moltó J, Valle M, Negredo E, Blanco A, Puig J, Miranda C et al. The effect of ezetimibe on the steady-state pharmacokinetics of lopinavir. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 50
520. Luber A, Brower R, Peloquin C, Frank I. Steady state pharmacokinetics of QD fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20 mg QD of omeprazole in healthy volunteers. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006. Abstract 36
521. Klein C, Chiu YL, Cai Y, Beck K, King K, Causemaker S et al. Lack of effect of acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir tablet. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 578
522. Kaul S, Ji P, Xie J, Johnson F, Unger S, Rahim S. A 2-Way Pharmacokinetic Interaction between Efavirenz and Carbamazepine []. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 575a
523. Hull M, Phillips E, Harris M, Bondy G, Leong P, Toy J et al. High risk of unrecognized adrenal suppression and symptoms of steroid excess in HIV⁺ clinic patients exposed to ritonavir and topical fluticasone: Results of a case-control study. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006 Abstract 772
524. Eley T, Agarwala S, Wang R, Gray K, Chung E, Wang Y et al. Analysis of intra-gastric pH and atazanavir bioavailability in healthy subjects. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006 Abstract 40
525. Agarwala S, Gray K, Wang Y, Grasela D. Pharmacokinetic Effect of Omeprazole on Atazanavir Co-administered with Ritonavir in Healthy Subjects. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, 2005. Abstract 658
526. Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir : clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. Clin Pharmacokinet 2006; 45(2):137-168.

527. Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006; 20(10):1401-1406.
528. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS* 2006; 20(8):1210-1212.
529. Shelton MJ, Ford SL, Borland J, Lou Y, Wire MB, Min SS et al. Coadministration of esomeprazole with fosamprenavir has no impact on steady-state plasma amprenavir pharmacokinetics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):61-67.
530. Robertson SM, Penzak SR, Lane J, Pau AK, Mican JM. A potentially significant interaction between efavirenz and phenytoin: a case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2):e15-e18.
531. Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM, Long M, Natarajan V, Kovacs J. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(5):573-580.
532. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, Peretti D, Taburet AM, Delfraissy JF et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006; 76(3):269-271.
533. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005; 19(10):995-1005.
534. Khanlou H, Farthing C. Co-administration of atazanavir with proton-pump inhibitors and H2 blockers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(4):503.
535. Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T, Emmanuel PJ, Lujan-Zilbermann J. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr* 2006; 148(3):386-388.
536. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, Hulot JS. Nelfinavir and felodipine: a cytochrome P450 3A4-mediated drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(4):362-363.
537. Kosel BW, Storey SS, Collier AC. Lack of interaction between atazanavir and lansoprazole. *AIDS* 2005; 19(6):637-638.
538. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Bonnard P, Meynard JL. Lack of interaction between atazanavir and proton pump inhibitors in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):393-394.
539. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Bonnard P, Meynard JL, Slama L, Lukiana T et al. Proton pump inhibitors do not reduce atazanavir concentrations in HIV-

- infected patients treated with ritonavir-boosted atazanavir. *AIDS* 2005; 19(16):1937-1938.
540. Furtek KJ, Crum NF, Olson PE, Wallace MR. Proton pump inhibitor therapy in atazanavir-treated patients: contraindicated? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):394-396.
541. Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80(1):13-17.
542. Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL, Stein DS. Effect of antacids and ranitidine on the single-dose pharmacokinetics of fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(1):467-469.
543. Fontaine C, Guiard-Schmid JB, Slama L, Essid A, Lukiana T, Rondeau E et al. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate. *AIDS* 2005; 19(16):1927-1928.
544. DiCenzo R, Peterson D, Cruttenden K, Morse G, Riggs G, Gelbard H et al. Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(11):4328-4331.
545. Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(2):130-139.
546. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6):1190-1195.
547. Antoniou T, Yoong D, Beique L, Chirhin S, Rachlis A, Gough K et al. Impact of acid-suppressive therapy on virologic response to atazanavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients: a case series. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(1):126-128.
548. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH. <http://www.interaccionesshiv.com> Consulta: 30/07/2006
549. Guardiola JM, Manges MA, Domingo P, Martinez E, Barrio JL. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998; 12(11):1395.
550. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(5):384-95.
551. Taburet AM, Naveau S, Zorza G, Colin JN, Delfraissy JF, Chaput JC et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47(6):731-9.

552. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Ait-Mohand H, Bonmarchand M, Ktorza N et al. High Indinavir Plasma Concentrations in HIV-1 Patients Co-infected with Hepatitis B or C Virus Receiving Indinavir and Ritonavir Low Dosages: A GENOPHAR Substudy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 546].
553. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B et al. Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1 infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:642-643.
554. Regazzi MB, Villani P, Zucchi P, Cusato M, Sighinolfi L, Catania A et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis. 4rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, March 27-29, 2003. [Abstract 14:P3.5].
555. Billaud E, Dailly E, Reliquet V, Breurec S, Perré P, Léautez S et al. A population approach to study the influence of HCV or HBV coinfection on nevirapine pharmacokinetics in hiv-1 patients. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, 2003. [Abstract 4.2/5]
556. Dominguez S, Benhamou Y, Peytavin G, Astriti M, Simon A, Agher R et al. Indinavir-ritonavir regimen (400 MG/100 MG BID) in HIV/HCV coinfectd patients in the hepadose study: relationship between protease inhibitors plasma concentrations and liver lesions. 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, july 13-16, 2003. [Abstract 995]
557. Arribas J, Pulido F, Peng JZ, Kemmis S, Li JL, Lorenzo A. Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV and HCV co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, 2003. [Abstract F2/6]
558. Harris M, Zalunardo N, Bonner S, Werb R, Valyi M, Montaner JSG. Use of estimated glomerular filtration rate to predict renal toxicity in patients receiving tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 750]
559. Kearney BP, Benhamou Y, Flaherty J, Sayre J, Yale K, Currie G et al. Tenofovir Pharmacokinetics in Hepatic Impairment and Drug Interaction Potential with Agents Used to Treat Viral Hepatitis. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 600]
560. Lavrut T, Héripret L, Durant J, Séreni MA, Carsenti H, Dellamonica P et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-HCV-coinfected patients. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, April 1-3, 2004. [Abstract 8]

561. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Boudraa C, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of HCV or HBV infection on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 837]
562. Cooper C, van Heeswijk R, Bilodeau M, Kovacs B, Sabo JP, MacGregor T. The pharmacokinetics of single-dose and steady-state tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg in subjects with mild or moderate hepatic impairment. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 2005. [abstract TuPe 3.1B07]
563. Dickinson L, Micheli V, Meraviglia P, Tjia J, Almond L, Regazzi MB. The impact of co-infection with hepatitis C or hepatitis B on lopinavir pharmacokinetics in patients infected with HIV. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 2005. [abstract WePe3.2C06]
564. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):174-181.
565. Valdez H, Sabo JP, Wruck J, MacGregor T, Garfinkel S, Chen L. Tipranavir (TPV) Excretion Mass Balance and Metabolite Profile when Coadministered with Ritonavir (r). 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., 2004. [abstract A-455]
566. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4):821-6.
567. Hoggard PG, Sales SD, Kewn S, Sunderland D, Khoo SH, Hart CA et al. Correlation between intracellular pharmacological activation of nucleoside analogues and HIV suppression in vitro. *Antivir Chem Chemother* 2000; 11(6):353-8.
568. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Evidence Suggesting Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV Co-infected Patients Receiving Ribavirin and Didanosine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 763]
569. Hsu A, Granneman R, Bertz R. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:275-291.
570. Yeh R, Gaver V, Park J, Patterson K, Rezk N, Baxter-Meheux F. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and CYP2C19 activity, as measured by warfarin and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 13]
571. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for

- hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14(18):2895-902.
572. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B et al. Severe Hepatotoxicity During Combination Antiretroviral Treatment: Incidence, Liver Histology, and Outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(3):259-267.
573. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283(1):74-80.
574. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of protease inhibitor containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3451-3455.
575. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G. Hepatotoxicity in the U.S. Adults Clinical Trial Group. *Gastroenterology* 2001; A54.
576. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362(9397):1708-1713.
577. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus infection and hepatic disease (AIDS Clinical Trials Group protocol 062). *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(12):2732-7.
578. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4):363-6.
579. Schaad HJ, Petty BG, Grasela DM, Christofalo B, Raymond R, Stewart M. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine (d4T) in patients with severe hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(12):2793-6.
580. Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi Y, Yasuoka A, Oka S. Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52(4):177-8.
581. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(2):108-15.
582. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):958-65.

583. Perez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19(12):1083-1089.
584. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17(7):1023-1028.
585. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K et al. A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 110]
586. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A et al. Final results of APRICOT: A randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-alfa-2a + ribavirin vs interferon-alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 112]
587. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F et al. Final Results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 117LB]
588. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18(13):F27-F36.
589. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(23):2839-2848.
590. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351(5):438-450.
591. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351(5):451-459.
592. Soriano V, Puoti M, Sulkowski MS, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M et al. Care of patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus: 2006 Update Recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* in press

593. Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(10):1613-7.
594. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13(3):235-46.
595. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1:17-24.
596. Perronne C, Sadr FB, Morand P, Lunel F, Rosenthal E, Pol S et al. Adverse events in HIV/HCV-coinfected-patients with interferón alfa2b and ribavirin (ANRS HC 02 Ribavic trial). *Antivir Ther* 2003; 8(L4).
597. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005; 19(3):221-240.
598. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5):1032-5.
599. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodriguez M, Martinez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV co-infection. *AIDS* 1999; 13(8):1002-3.
600. Cooper D, Dore G, Pozniak A, DeJesus E, Tran S, Sayre J et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Combination Therapy Compared to Lamivudine Alone for HBV in Therapy-naive HIV/HBV Co-infected Patients: 48-week Interim Results. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 825]
601. Marcelin AG, Tubiana R, Benhamou Y, Katlama C, Calvez V, Thibault V. Long-term tenofovir treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B in HIV Co-infected patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 824]
602. Piketty C, Pellegrin I, Katlama C, Rozenbaum W, Neau D, Le Teuff G et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B Virus in HIV-co-infected Patients: The TECOVIR Study. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 834]
603. Benhamou Y, Thibault V, Calvez V, Vig P, Valantin MA, Guyon P et al. 3-year treatment with adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant HBV/HIV co-infection, results in significant and sustained clinical improvement. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 835]

604. Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K, Mondou E, Sorbel J, Dalton M et al. Emtricitabine therapy for hepatitis infection in HIV+ patients co-infected with hepatitis B virus: Efficacy and genotypic findings in antiretroviral treatment-naïve patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 836]
605. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5):506-10.
606. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283(9):1167-1174.
607. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, July 6, 2006. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Consulta : 08/07/2006
608. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183(4):539-45.
609. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1879-1891.
610. Riley LE, Yawetz S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2005. A 34-year-old HIV-positive woman who desired to become pregnant. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1725-1732.
611. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
612. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22):1621-9.
613. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16(4):631-641.
614. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181):795-802.

615. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9387):859-868.
616. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005; 192(1):16-23.
617. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002; 186(2):181-188.
618. Beckerman KP. Long-term findings of HIVNET 012: the next steps. *Lancet* 2003; 362(9387):842-843.
619. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285(16):2083-2093.
620. Apilániz M, Iribarren JA, Echeverría J, Landa J, Arrizabalaga J, Larraz J et al. Evolución de la transmisión vertical del VIH en Gipuzkoa: la experiencia de 20 años. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao, 16-19 de mayo de 2004 [Abstract 26]
621. Thorne C, Newell ML, European Collaborative Study. Pregnancy Outcome in ART-Treated HIV-Infected Women in Europe. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 98]
622. Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, Burchett S, Read J, Cababasi M et al. Mother-to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 99]
623. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):484-494.
624. Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):30-33.
625. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1863-1870.

626. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193(9):1195-1201.
627. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2005. Registry Coordination Center e2WNC, editor. 2006
628. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78(1):58-59.
629. Boehringer-Ingelheim. Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE (nevirapine). www.viramune.com Consulta: 23/3/2004
630. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy as a result of antiretroviral medication. 7th Annual Conference of The British HIV Association, 2001 [Abstract 23]
631. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340(13):977-87.
632. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353(9158):1035-9.
633. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004; 18(6):933-938.
634. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(21):592-597.
635. Aaron E, Levine AB, Monahan K, Biondo CP. A rapid HIV testing program for labor and delivery in an inner-city teaching hospital. *AIDS Read* 2006; 16(1):22-9, 37.
636. Ramos JR, De Jose MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz Fernandez MA et al. Recommendations from CEVIHP / SEIP / AEP / PNS on antiretroviral treatment in children and adolescents infected with HIV (2005). *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection* 2005; 4(1):575-603.
637. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102(5B):9-15.
638. Tokars JJ, Marcus R, Culver DH, Schable CA, McKibben PS, Bandea CI et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(12):913-9.

639. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; 153(12):1451-8.
640. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337(21):1485-90.
641. Expert Advisory Group on AIDS. Guidelines on post-exposure prophylaxis for health care workers occupationally exposed to HIV. London: Department of Health; 1997.
642. Grob PM, Cao Y, Muchmore E, Ho DD, Norris S, Pav JW et al. Prophylaxis against HIV-1 infection in chimpanzees by nevirapine, a nonnucleoside inhibitor of reverse transcriptase. *Nat Med* 1997; 3(6):665-70.
643. Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Italian Registry of Post-Exposure Prophylaxis. *Lancet* 2000; 355(9214):1556-7.
644. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1996; 125(6):497-501.
645. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 49(51-52):1153-6.
646. Tack PC, Bremer JW, Harris AA, Landay AL, Kessler HA, Kuritzkes DR. Genotypic analysis of HIV-1 isolates to identify antiretroviral resistance mutations from source patients involved in health care worker occupational exposures. *JAMA* 1999; 281(12):1085-6.
647. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, Respass RA, Orelie JG, Mendelson MH et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(10):724-730.
648. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996; 10 Suppl A:75-82.
649. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(11):1116-8.
650. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002; 92(3):388-94.
651. Peña JM, Arribas J. Profilaxis postexposición no ocupacional al VIH: ¿espada de dos filos? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(3):105-7.

652. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001; 183(5):707-714.
653. Bernasconi E, Jost J, Ledergerber B, Hirschel B, Francioli P, Sudre P. Antiretroviral prophylaxis for community exposure to the human immunodeficiency virus in Switzerland, 1997-2000. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(29-30):433-7.
654. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(10):1494-5.
655. Roland MD. Prophylaxis following non-occupational exposure to HIV. University of California San Francisco HIV InSite Knowledge.<http://hivinsite.ucsf.edu> Consulta: 10/5/2004
656. Dilley JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *N Engl J Med* 1997; 337(7):501-2.
657. van der Straten A, Gomez CA, Saul J, Quan J, Padian N. Sexual risk behaviors among heterosexual HIV serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *AIDS* 2000; 14(4):47-54.
658. Waldo CR, Stall RD, Coates TJ. Is offering post-exposure prevention for sexual exposures to HIV related to sexual risk behavior in gay men? *AIDS* 2000; 14(8):1035-9.
659. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Bamberger JD, Kohn RP et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004; 18(5):787-792.
660. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(26):15161-6.
661. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15:F29-40.
662. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R et al. HIV dynamics and Tcell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15:F19-27.
663. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, Garcia F, Le Braz M, Mestre G et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003; 163:1220-1226.

664. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000; 14(18):2857-67.
665. Deeks SG, Hoh R, Grant RM, Wrin T, Barbour JD, Narvaez A et al. CD4+ T Cell Kinetics and Activation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Who Remain Viremic Despite Long-Term Treatment with Protease Inhibitor-Based Therapy. *J Infect Dis* 2002; 185(3):315-23.
666. Tarwater PM, Parish MA, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1541-1548.
667. Marchou B, Tangre P, Charreau I, Izopet J, Girard PM, May T et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: Results of a prospective, randomized, open-label trial (Window - ANRS 106). 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 104
668. El-Sadr W, Neaton J, for the SMART Study Investigators. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: Results of the SMART study. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 106LB
669. Ruiz L, Paredes R, Gómez L, et al. A multicenter, randomized controlled trial of continuous vs. intermittent HAART guided CD4 T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels. *AIDS* 2006; In press.
670. Danel C, Moh R, Sorho S, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O et al. The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in west-african adults: ANRS 1269 Trivacan trial. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 105LB
671. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of Prolonged Discontinuation of Successful Antiretroviral Therapy on CD4 T Cells: A Controlled, prospective Trial. *AIDS* 2004; 18:439-446.
672. Arnedo-Valero M, García F, Gil C, Castro P, Blanco JL, Miro JM et al. Risk of developing selected de novo resistance mutations during structured therapy interruption in chronic HIV-1 infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 668]
673. Davey RT, Jr., Murphy RL, Graziano FM, Boswell SL, Pavia AT, Cancio M et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(2):183-9.
674. Emery S, Capra WB, Cooper DA, Mitsuyasu RT, Kovacs JA, Vig P et al. Pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2000; 182(2):428-34.

675. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, Chouquet C, Tubiana R, De Sa M et al. Interleukin -2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082. *AIDS* 2002; 16:2027-2034.
676. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(17):2193-202.
677. Garcia F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcami J, Morente V et al. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191(10):1680-1685.
678. Fernandez-Cruz E, Moreno S, Navarro J, Clotet B, Bouza E, Carbone J et al. Therapeutic immunization with an inactivated HIV-1 Immunogen plus antiretrovirals versus antiretroviral therapy alone in asymptomatic HIV-infected subjects. *Vaccine* 2004; 22(23-24):2966-2973.
679. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3123-3129.
680. Katlama C, Carvalho MT, Cooper D, et al. TMC114/r outperforms investigator-selected PI(s) in 3-class-experienced patients: week 24 primary analysis of POWER 1 (TMC114-C213). 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005. Abstract WeOaLB0102
681. Wilkin T, et al. TMC114/r superior to standard of care in 3-class-experienced patients: 24wks primary analysis of the Power 2 study (C202). 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, December 16-19, 2005 Abstract H-413
682. Gruzdev B, Rakhmanova A, De Kier K, et al. TMC 125 is a highly potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) in antiretroviral (ART)-naive, HIV-1 infected subjects. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract I-668]
683. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni PG, Staszewski S, Arasteh K et al. An open-label assessment of TMC 125- a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS*. 2003 ;17 :F49-54. *AIDS* 2003; 17:F49-54.
684. Vingerhoets J, Peeters M, Corbett C, Iveson K, Vandermeulen K, Keen R et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: Analysis of study TMC125-C223. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract154

685. Rosario MC, et al. Modelling of UK-427,857, a novel CCR5 antagonist, efficacy in short-term monotherapy. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11-16, 2004 Abstract TuPeB4479
686. Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, Hoffmann C, Antunes F, Angel J et al. Late virologic breakthrough in treatment-naïve patients on a regimen of Combivir + Vicriviroc. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 161LB
687. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 159LB
688. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P et al. The HIV integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) exhibits potent antiviral activity in treatment-naïve and experienced patients. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 160LB
689. Hornberger J, Kilby JM, Wintfeld N, Green J. Cost-effectiveness of enfuvirtide in HIV therapy for treatment-experienced patients in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22(3):240-247.
690. Escobar I, Pulido F, Perez E, Arribas JR, Garcia MP, Hernando A. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(8):490-494.
691. Simpson KN, Luo MP, Chumney E, Sun E, Brun S, Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials* 2004; 5(5):294-304.

Tabla1. Estudios prospectivos del uso de pruebas de resistencias

Estudio	Diseño	N	Duración (semanas)	% pacientes PFT	Cambio en CVP Log ₁₀ cop/mL	% pacientes con CV < 400 copias/mL
VIRADAPT	GT vs PCH	108	24	~40	-1.15 vs -0.67 (p=0.05)	32% vs 14% † (p=0.067)
GART	GT vs PCH	153	12	~50	-0.94 vs -0.47 p=(0.003)	34% vs 22%
ARGENTA	GT vs PCH	174	12	~50	No disponible	27% vs 12% ‡ (p=0.02)
		174	24	~50	No disponible	21% vs 17% ‡ (p=NS)
HAVANA	GT vs PCH [§]	326	24	23	-1.1 vs -0.8 (p=0.02)	57% vs 42% (p<0.01)
VIRA 3001	FT vs PCH	274	16	100	-1.23 vs -0.87 (p=0.004)	45% vs 34% (p=0.099)
CCTG575	FT vs PCH	256	24	~80	-0.71 vs -0.69 (p=NS)	48% vs 48% ‡
NARVAL	GT vs FT vs PCH [§]	541	12	~30	-0.94 vs -0.93 vs -0.75 (p=NS)	41% vs 33% vs 34% (p=NS)
GenePheRex	FT vs FTV	201	48	No disponible	-0,92 vs -0,94 (p=NS)	20% vs 24% (p=NS)
Realvirfen	FT vs FTV	276	24	No disponible	-1,0 vs -1,3 (p=0,017)	46,8% vs 56,2% p=0,1

GT= genotipo; FT= fenotipo; FTV= fenotipo virtual; PCH = práctica clínica habitual; PFT= primer fracaso terapéutico

† Límite de detección: 200 copias/mL

‡ Límite de detección: 500 copias/mL

§ Los estudios de resistencias eran interpretados por expertos

Tabla 2. Indicaciones de las pruebas de resistencias a antirretrovirales en la práctica clínica*

A. Pacientes sin TAR previo

Mujeres embarazadas

Infección aguda por el VIH

Profilaxis post-exposición (en caso fuente)

Pacientes que van a iniciar TARV (si no se dispone de estudio previo)

B. Pacientes pretratados

En todos los fracasos.

* Todos los pacientes debieran tener un estudio de resistencias genotípicas antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Este estudio se podría incluir en el *screening* inicial

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos
<200	Recomendar siempre
200-350	Recomendar en la mayoría de ocasiones *
>350	Diferir

* En general a los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L se debe recomendar el inicio de TAR sobre todo si la proporción de CD4 es inferior a 14%. Sin embargo en determinadas circunstancias se podría diferir: si los linfocitos CD4 se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 células/ μ L y la CVP es baja (inferior a 20.000 copias/mL).

Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa*

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
PAUTAS ALTERNATIVAS	A ¹	B ¹	C ²
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz Lopinavir/r Fosamprenavir/r
	Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Atazanavir/r Saquinavir/r Atazanavir Nelfinavir
PAUTA EN CASO DE NO PODER UTILIZAR IP O NN	ABC + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con SQV no potenciado Pautas con algunas combinaciones de AN(3) ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

* La tabla se ha elaborado a partir de los resultados de ensayos clínicos y el consenso mayoritario del panel de expertos.

- Los datos disponibles sugieren que 3TC y FTC son fármacos que pueden utilizarse indistintamente (nivel C). Las combinaciones de AN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son TDF + FTC (o 3TC), ABC + 3TC (o FTC) o AZT + 3TC (o FTC). La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (nivel A). Entre las combinaciones de 2 AN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio, la pauta TDF + FTC ha demostrado en combinación con efavirenz ser superior a la pauta AZT + 3TC. Esta última combinación es una pauta eficaz, con una amplia experiencia clínica. El orden en el que están los fármacos refleja el sentir mayoritario de los expertos. Dependiendo del tercer fármaco elegido hay algunas combinaciones de AN de elección con las que no hay experiencia (ABC + 3TC con nevirapina, con lopinavir/r o con atazanavir/r). No hay experiencia del uso de TDF + 3TC en combinación con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF + FTC (en combinación con Lopinavir/r). No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC con nevirapina. La combinación de d4T+3TC es eficaz, pero por las alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica se considera una pauta alternativa. La combinación d4T + ddI debe evitarse por toxicidad y, además, no se recomienda en mujeres embarazadas (riesgo de acidosis láctica grave, con pancreatitis o esteatosis hepática). La combinación TDF + ddI no se recomienda por su mayor toxicidad y menor eficacia.
- EFV ha demostrado en un estudio tener un riesgo menor de fracaso virológico que LPV/r (nivel A). Fosamprenavir ha demostrado no ser inferior a LPV/r, pero no se ha comparado con EFV. Este panel considera que el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP (Nivel C). La NVP muestra una mayor toxicidad y no se ha ensayado con los AN actuales. Atazanavir no está aprobado (ni evaluado) por la EMEA para uso en pacientes sin tratamiento previo y su eficacia se ha demostrado con AZT+3TC. Es de cómoda administración (una vez al día) y parece tener un buen perfil lipídico. Es preferible utilizar IPs potenciados.
- AZT + d4T, FTC + 3TC, TDF+ddI, ddI+d4T y cualquier combinación con ddC

Para una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

Tabla 5. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Nombre comercial	<i>Retrovir®</i> <i>ZidovudinaCombinopharm®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i>	<i>Videx®</i>	<i>Hivid®</i>	<i>Zerit®</i>	<i>Epivir®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Emtriva®</i> <i>****Truvada®</i>	<i>Ziagen®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Viread®</i> <i>****Truvada®</i>
Dosis recomendada	250-300 mg BID	<60 Kg.: 250 mg QD ó 125 mg BID >60 Kg: 400 mg QD ó 200 mg BID	0,75 mg TID	<60 Kg: 30 mg BID >60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID	300 mg QD
Presentaciones comerciales	caps. 100, 250 mg y comp 300 mg. sol. oral 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	comp 25, 50,100, 150 y 200 mg. cáps entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg. sol. oral 5 y 10 mg/ml	comp 0.75 mg	caps. 15, 20, 30 y 40 mg sol. oral 1mg/ml	comp. 150 mg comp. 300 mg sol. oral 10 mg/ml	cáps 200 mg sol. oral 10mg/ml	comp. 300 mg sol. oral 20 mg/ml	comp. 300 mg
Biodisponibilidad oral	60-70%	30-40% Espaciar 2h con algunos fármacos ¹	85% Espaciar 2h con antiácidos e isoniácida	85%	85%	93% (cáps) 75% (sol oral)	83%	40% (profármaco con alimentos)
Vida media Suero	1,1 horas	1,6 horas	1,2 horas	1 hora	5-7horas	10 horas	1,5 horas	10-14 horas (profármaco con alimentos)
Vida media intracelular	3 horas	25 horas	3 horas	3,5 horas	16-19 horas	39 horas	20,6 horas (carbovir trifosfato)	12-15 horas (en linfocitos activados) 33-50 horas (en el resto de linfocitos)

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Cmax	1,8µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	1,8µg/ml (7,8µM)	3.0 µg/ml (10.7 µM)	362 ng/ml (1.2 µM)
CI50	0.061µg/ml (0,23 µM)	0.116 µg/ml (0,49 µM)	0,0004-0,04 µg/ml (0.0019-0.19 µM)	0,002-0,9 µg/ml (0.0089-4µM)	0,002-0,3 µg/ml (0.0087-1.308 µM)	0,00032-0,124 µg/ml (0,0013-0,5 µM)	0.07-1.04 µg/ml (0,26-3.7 µM)	<3 ng/ml (<0,01 µM)
Penetración en LCR	50-85%	20%	20%	40%	10%	No se dispone de datos	27-33%	No se dispone de datos
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB
Restricción dietética	No	Sí. Sin embargo, diversas encuestas indican que un elevado porcentaje de pacientes lo toma con alimentos. Según datos iniciales puede ser que no tenga una repercusión clínica negativa.	No	No	No	No	No	Administrar junto con alimentos

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 13%	Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa	Metabolismo sistémico escaso. TDF (profármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas. 70-80% renal inalterado
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado) y fecal <10%	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 86%	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	B	C	B
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal. Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis Hepática ²	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento transaminasas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis Hepática ²	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Hipersensibilidad (5-8%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Interacciones								
Asociaciones contraindicadas	D4T Evitar la asociación con Tipranavir/r por disminución de los niveles de zidovudina	ddC Ribavirina Evitar la asociación ddI+d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas. TDF	ddI, 3TC, FTC Disulfiram Metronidazol Pentamidina IV Vincristina	AZT Evitar la asociación ddI+d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas.	ddC FTC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	3TC ddC	Evitar la asociación con Tipranavir/r por disminución de los niveles de abacavir	Atazanavir no potenciado ddI
<u>Inmunosupresores</u>	<i>In vitro</i> , el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de abacavir, ddI y tenofovir de forma dosis-dependiente. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo <i>in vitro</i> con AZT y d4T. Se desconoce su significado clínico. Posible aumento nefrotoxicidad con la asociación de tenofovir a ciclosporina ó tacrolimus.							
<u>Interferón/Ribavirina</u>	Se recomienda evitar la asociación de ddI y ribavirina, ya que se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial y pancreatitis. Ribavirina ³ ha mostrado inhibir <i>in vitro</i> la fosforilación intracelular de AZT y d4T. Sin embargo, en pacientes coinfectados por VIH y VHC no se ha observado esta interacción negativa a nivel de fosforilación intracelular entre ribavirina y AZT, d4T ó 3TC (subestudio del APRICOT). Con el interferón beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) se han descrito aumentos de 3 veces en la vida media AZT y con interferón alfa (Intron®, PegIntron®, Roferon A®, Wellferon®) ↑36% AUC AZT (↑ riesgo toxicidad hematológica). Algunos autores recomiendan reducir la dosis de AZT un 50-75% en combinación con interferon beta. Con interferon alfa la interacción es menor y probablemente no requiera ajuste de dosis. Estudios <i>in vitro</i> han mostrado sinergia entre AZT e interferon alfa frente a la inhibición del VIH.							
<u>Metadona (MT)</u>	Puede ↑Cp AZT	↓41% AUC ddI (↑dosis ddI en comprimidos tamponados o usar cápsulas entéricas)	No hay datos	↓27% AUC d4T. NRAD	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero ↑ MT	NRAD

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Otros	<p>Ganciclovir: ↑riesgo toxicidad hematológica.</p> <p>Probenecid: evitar ó reducir 50% AZT</p>	<p>Tenofovir: evitar la asociación, por aumento del riesgo de fracaso terapéutico. En caso necesario, ajustar dosis. ↑40% AUC ddI. Sin cambios tenofovir. Ajuste de dosis ddI: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día. (en este caso ddI se puede administrar juntos con o sin una comida ligera).</p> <p>Con alopurinol, reducir a la mitad la dosis de ddI.</p>	<p>Nefrotóxicos: posible ↑Cp ddC</p> <p>Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de ddC. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral. Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal: riesgo de acúmulo de ambos</p>	<p>Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral.</p>	<p>Nefrotóxicos: posible ↑Cp 3TC</p> <p>Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción activa por el sistema de transporte catiónico orgánico): riesgo de acúmulo de ambos.</p>	<p>Nefrotóxicos: posible ↑Cp FTC</p> <p>precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción tubular activa): riesgo de acúmulo de ambos.</p> <p>Emtricitabina no ha mostrado efecto inhibitor sobre las principales isoenzimas del citocromo P450 ni sobre la glucuronidación, por lo que no es de esperar que se produzcan interacciones metabólicas importantes a este nivel.</p>	<p>Clorpromacina, disulfiram e isoniacida ↑ Cp de ambos.</p> <p>Se ha descrito un caso de rabdomiolisis grave en un paciente que presentó hipersensibilidad a abacavir y recibía tratamiento con fibratos (ciprofibrato 100 mg/24 horas).</p>	<p>Didanosina: evitar la asociación, por aumento del riesgo de fracaso terapéutico. En caso necesario, ajustar dosis. ↑40% AUC ddI. Sin cambios tenofovir. Ajuste de dosis ddI: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día (en este caso se pueden administrar juntos con o sin comida)</p> <p>Con ATV utilizar ATV/RTV 300/100 mg c/24h.</p> <p>Nefrotóxicos y/o fármacos que inhiben o compiten por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos por aumento de concentraciones plasmáticas. Probenecid podría aumentar</p>

								las concentraciones plasmáticas de tenofovir.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

AUC : Area bajo la curva; **BID**: dos veces al día; **Cp**: Concentración plasmática; **NRAD**: No requiere ajuste de dosis; **QD**: una vez al día; **TID**: tres veces al día. *Combivir®: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg y 3TC 150 mg. **Trizivir® : asociación a dosis fijas de AZT 300 mg, 3TC 150 mg y abacavir 300 mg. ***Kivexa®: asociación a dosis fijas de 3TC 300 mg y abacavir 600 mg; ****Truvada®: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg.

¹ El ddi en comprimidos tamponados debe espaciarse con los siguientes fármacos: amprenavir, cimetidina, ciprofloxacino, dapsona, digoxina, etambutol, indinavir, isoniacida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, ofloxacino, propranolol, ribavirina, rifampicina, tetraciclinas.

² Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

³ cabe recordar que cualquier posible interacción con ribavirina puede persistir hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con Rebetol® debido a la larga vida media de este fármaco.

⁴Tenofovir se elimina mayoritariamente por vía renal y no actúa como sustrato, inductor ó inhibidor del citocromo P-450, por lo que no se espera que tenga interacciones relevantes de carácter metabólico.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A= ausencia de riesgos para el feto; B= no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C= no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

NOTA: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Tabla 6. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Nombre comercial	<i>Viramune®</i>	<i>Sustiva®</i>
Dosis recomendada	200 mg QD x 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD
Presentaciones comerciales	comp. 200 mg	caps. 50, 100 y 200 mg y 600 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)
Cmax	200mg/24h : 3,6µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24h: 4,5µg/ml (17 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)
Cmin	1,9 µg/ml (7,13 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)
CI 50	0.0026-0.026 µg/ml (0.01-0.1 µM)	(CI 90-95) : 0.00014-0.0021 µg/ml (0,00046-0.0068 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Niveles de LCR	45%	69%
Vida media plasmática	25-30 horas	40-50 horas
Restricción dietética	No	No
Metabolización	Hepática CYP3A4 (Inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 34% Heces 16-61%
Seguridad Embarazo (FDA)	C	C
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Interacciones		
<i>Asociaciones contraindicadas</i>	Anticonceptivos orales Ketoconazol Rifampicina Saquinavir ¹	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Claritromicina Deriv. ergotamina Midazolam Pimozida Saquinavir (como único IP) Terfenadina Triazolam Voriconazol
<u>Antiácidos</u>	No se ha observado interacción significativa	No se ha observado interacción significativa
<u>Inhibidores de la bomba de protones</u>	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
<u>Antihistamínicos H2</u>	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
<u>Antimicobacterianos:</u>		
- <i>Rifampicina</i>	↓Cmín y AUC NVP mayor del 50%. Un estudio con un limitado número de pacientes <i>naive</i> al TAR mostró resultados clínicos y virológicos favorables con la combinación de rifampicina y nevirapina a las dosis habituales. Sin embargo, datos del estudio ANRS 088 en pacientes muy pretratados, la mayoría <i>naive</i> a NN, muestran niveles muy bajos de NVP (aún en ausencia de rifampicina). Precaución-monitorizar estrechamente eficacia.	↓25% AUC EFV. Valorar ↑dosis EFV a 800 mg/día en función del peso y situación clínica. Rifampicina NRAD. En pacientes <50 kg o de raza negra, mantener 600 mg/día de EFV, ya que el riesgo de toxicidad es mayor.
- <i>Rifabutina</i>	NRAD	450-600 mg/día rifabutina ó 450-600 mg 3veces /semana
- <i>Claritromicina</i>	NRAD	↓39% AUC claritromicina. No recomendado. Se puede usar azitromicina como alternativa

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
<p><u>Antiepilépticos:</u></p> <p>- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital</p>	<p>Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico</p>	<p>Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico. Carbamacepina: no recomendado: reducción de las concentraciones de ambos. (↓47% Cmin EFV con 400 mg c/24h de CBZ; ↓35% Cmin CBZ). Fenitoína: un posible caso descrito de ↑ fenitoína y ↓ EFV.</p>
<p><u>Anticoncentivos orales:</u></p>	<p>↓19% AUC etinilestradiol. Utilizar métodos alternativos</p>	<p>↑37% AUC etinilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos</p>
<p><u>Estatinas:</u></p>	<p>Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, monitorizar eficacia estatina. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable</p>	<p>Se han descrito reducciones del 58% en el AUC de simvastatina, del 43% en el AUC de atorvastatina y del 40% en el AUC de pravastatina. No hay datos para lovastatina y fluvastatina. Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis, que debe realizarse de forma gradual.</p>
<p><u>Inmunosupresores:</u></p>	<p>Posible ↓Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia del inmunosupresor. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, una vez ajustada, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. En pacientes con TOH, la dosis de tacrolimus requerida en pacientes tratados con NVP fue similar a la utilizada en VIH negativos.</p>	<p>Con ciclosporina una vez ajustada la dosis, ésta se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, EFV redujo de forma importante los niveles de tacrolimus en pacientes con TOH. Con el resto, teóricamente posible ↓Cp (aunque también podría ↑Cp) de prednisona y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia-toxicidad del inmunosupresor.</p>
<p><u>Interferón/Ribavirina</u></p>	<p>Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los no nucleósidos. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los no nucleósidos. Se recomienda una monitorización más estrecha de los efectos secundarios a nivel de SNC con la combinación de efavirenz e interferon.</p>	
<p><u>Metadona</u></p>	<p>Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8°-10° día.</p>	<p>Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8°-10° día. Buprenorfina podría ser una alternativa con menor riesgo de sd. abstinencia (datos limitados).</p>

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Antirretrovirales IP		
- IDV	↓30% AUC IDV. Valorar ↑ 1000 mg c/8h IDV en función de sus Cp (elevada variabilidad interindividual) ó usar IDV/RTV 800/100 mg c/12h. NRAD NVP	↓31% AUC IDV con 200 mg/día de EFV. ↑ 1000 mg c/8h IDV ó usar IDV/RTV 800/100 mg c/12h. NRAD EFV
- RTV	NRAD	↑18% AUC RTV, si intolerancia ↓RTV 500 mg c/12h. NRAD EFV. Monitorizar transaminasas
- SQV	No recomendado con Invirase® como único IP(↓27% AUC) ¹ . No hay datos con Fortovase®. NRAD NVP	No recomendado con SQV como único IP(↓62% AUC Fortovase®) ²
- NFV	NRAD	Si bien los estudios en voluntarios sanos no mostraron interacción, un estudio en pacientes <i>naive</i> mostró a las 32 semanas una tendencia no significativa a ↓C _{máx} y AUC NFV y ↓C _{min} NFV significativa.
- APV	En base a datos farmacocinéticos, ↑APV 1200 mg c/8h ó APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h. NRAD NVP	↑15% AUC EFV ↓36% AUC APV ↑APV 1200 mg c/8h ó APV/RTV 1200/200 mg c/12h ó APV/NFV a dosis plenas. Posiblemente APV/RTV 1200/300 mg c/24h (datos farmacocinéticos preliminares). NRAD EFV
- FOS-APV	Dos veces al día: dosis habitual FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h. (Valorar FOS-APV/RTV 1400/300 mg c/24h en pautas una vez al día).	Dos veces al día: dosis habitual FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h (Valorar FOS-APV/RTV 1400/300 mg c/24h en pautas una vez al día).
- LPV/r	↓22% AUC/↓55% C _{min} LPV. Valorar ↑ a 4 cáps c/12h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV. Con la nueva formulación de LPV/r en comprimidos (que se comercializará próximamente), valorar 600/150 mg c/12h. (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD NVP	↓20-25% AUC LPV. Valorar ↑ a 4 cáps c/12h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV Con la nueva formulación de LPV/r en comprimidos (que se comercializará próximamente), valorar 600/150 mg c/12h. (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD EFV
- Atazanavir	↓33% C _{min} de ATV. Utilizar ATV/RTV. Datos insuficientes sobre ajuste de dosis	Ajuste de dosis: atazanavir/RTV: 300 400/100 mg c/24h; EFV: 600 mg c/24h. Incluso con este ajuste algunos pacientes podrían tener niveles insuficientes: se recomienda monitorizar niveles de ATV.

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
- <i>Tipranavir</i>	Según datos farmacocinéticos iniciales una interacción no parece probable. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.	EFV sin cambios. Con TPV/RTV 500/100 mg c/12h + EFV: ↓ AUC y C _{min} TVP 31% y 42%. Con TPV/RTV 750/200 mg c/12h + EFV: TPV sin cambios. No parece probable una interacción interacción clínicamente importante con TPV/RTV 500/200 mg c/12h +EFV. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.
- <i>Otros</i>	Con fluconazol se ha descrito un aumento del doble en el AUC de NVP junto con aparición de hepatotoxicidad grave en el 25% de los pacientes. Puede ↓ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ³ . Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Voriconazol contraindicado (con 400 mg c/24h de EFV: ↓77% AUC voriconazol y ↑44% AUC EFV). Puede ↑ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ³ aunque es más probable que las ↓. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.

AUC : área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (exposición al fármaco); **BID**: dos veces al día; Cp: concentración plasmática;

NRAD: No requiere ajuste de dosis; **QD**: una vez al día; **TID**: tres veces al día.

¹ Saquinavir en cápsulas duras (Invirase®) puede asociarse con nevirapina si se combina con ritonavir (SQV/RTV 1000/100 mg c/12h), en cuyo caso datos preliminares han mostrado buenos resultados.

² Saquinavir puede asociarse con la dosis habitual de efavirenz si se combina con ritonavir (1000/100-200 mg c/12h ó SQV/NFV 600/750 mg c/8h).

³ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida, fluracepam, glipizida, itraconazol, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, sertralina, sildenafilo (Viagra®), vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, vincristina y zolpidem.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A= ausencia de riesgos para el feto; B= no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C= no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

NOTA: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Tabla 7. Inhibidores de la proteasa (1ª parte): indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir y fosamprenavir

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Nombre comercial	<i>Crixivan®</i>	<i>Norvir®</i>	<i>Invirase® (I)</i> <i>Fortovase® (F)</i>	<i>Viracept®</i>	<i>Agenerase®</i>	<i>Telzir®</i>
Dosis	800 mg TID	600 mg BID (=7,5 ml BID)	(I) 600 mg TID (F) 1200 mg TID	750 mg TID ó 1250 mg BID	1200 mg BID (cáps.) 1200 mg + 200 mg RTV QD	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 hora ddI y omeprazol	Escalada dosis: Día 1: 300 mg (3,25 ml) BID Días 3-5: 400 mg (5 ml) BID Días 5-7: 500 mg (6,25 ml) BID Días >7: 600 mg (7,5 ml) BID. (1,25 ml= 100 mg) Tomar con comida	(I-F) Tomar con comida grasa.	Tomar con comida grasa	Evitar comidas con alto contenido en grasas Antiácidos: espaciar 1 hora	Con ó sin alimentos
Presentación comercial	cáps. 200 y 400 mg	sol. oral 80 mg/ml cáps. 100 mg	(I) cáps 200 mg y comp 500 mg (F) cáps 200 mg	comp 250 mg polvo (1 cuch 1g =50 mg de NFV)	cáps. 50 y 150 mg sol. oral 15 mg/ml	comp 700 mg
Biodisponibilidad Oral	30- 60%	80%	(I) 4-8% (F) 16-32%	20-80%	≥70% (cápsulas) sol. oral un 14% menor que las cáps.	No hay datos
Vida media plasmática	1,5-2 horas	3-5 horas	(I-F) 1-2 horas	3,5-5 horas	9 horas	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Cmax	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	I: 0,243 µg/ml (0,32 µM) F: 2,0 µg/ml (2,61µM)	3 µg/ml 4,52µM)	5,36 µg/ml (10,60µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h: 6,08µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h: 7,24µg/ml
Cmin	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13µM)	I: 75 ng/ml F: 216 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81µM)	0,28 µg/ml (0,554 µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h: 2,12µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h: 1,45µg/ml
Concentración inhibitoria	CI90: <0,07 µg/ml (<0.098 µM)	CI90: <0,1 µg/ml (<0.138 µM)	CI90: 0,1 µg/ml (0.13 µM)	CI95: 0.0046-0.13 µg/ml (0.007-0.196 µM)	CI50: 0.006 µg/ml (0,012 µM)	
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	B	B	C	
Efectos Adversos	<p>Nefrolitiasis</p> <p>Intolerancia G-I.</p> <p>Hiperbilirrubinemia</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Intolerancia G-I (vómitos, diarrea)</p> <p>Parestesias orales</p> <p>Hepatitis</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Intolerancia G-I (diarrea)</p> <p>Cefalea</p> <p>↑ transaminasas</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Diarrea</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Intolerancia G-I (diarrea)</p> <p>Exantema</p> <p>Cefalea</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Interacciones						
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxif. Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam, Éxtasis Flecainida Fluracepam Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Ajo, suplementos (utilizar SQV/RTV) Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Deriv. ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam Nevirapina Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam.	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Lopinavir/ritonavir Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>Antimicobact.</u>						
- Rifampicina	Contraindicado tanto con IDV como con IDV/RTV	↓35% AUC RTV. NRAD (RTV a dosis plenas). Monitorizar toxicidad hepática	Contraindicado SQV y SQV/r ⁹	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
- Rifabutina (RFB)	1000 mg c/8h IDV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3veces/semana ⁰ .	RFB 150 mg 3veces /semana ⁰	Contraindicado como único IP ^{0,2}	1000 mg c/8h NFV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3veces /semana ⁰ .	NRAD APV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3veces /semana ⁰ .	NRAD FOS-APV/RTV. RFB 150 mg 3veces /semana ⁰
- Claritromicina	NRAD	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .	NRAD	NRAD	NRAD	En presencia de RTV, ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .
<u>Antiepilépticos:</u> - Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital	Posible ↓Cp IDV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. Con carbamazepina ↓Cp IDV importantes. Evitar asociarlos	Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. RTV puede ↓Cp de fenitoína y lamotrigina. Datos iniciales indican que también podría ↓Cp de valproico. Varios casos descritos de toxicidad por carbamazepina.	Contraindicados	Posible ↓Cp NFV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. Algún caso descrito de toxicidad por carbamazepina.	Posible ↓Cp APV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV.	Posible ↓Cp APV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV.
<u>Anticoagulantes orales</u>	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.					
<u>Anticonceptivos orales:</u>	NRAD	↓40% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	No hay datos	↓47% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	Riesgo teórico de interacción. Usar métodos alternativos	Usar métodos alternativos

<u>Nombre genérico</u>	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	Con ketoconazol ↓IDV 600 mg c/8h. Con itraconazol posible ↑Cp IDV. Con fluconazol NRAD de ninguno. Con voriconazol + IDV 800 mg c/8h: NRAD. Con IDV/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Máx 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol. Con fluconazol NRAD de ninguno. Voriconazol contraindicado (estudio con 400 mg c/12h de RTV: ↓82% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios).	No se han descrito interacciones clínicamente importantes. Con Voriconazol y SQV+/-RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.	No se han descrito interacciones clínicamente importantes. Con Voriconazol: no hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente (podría aumentar la toxicidad de ambos).	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol y ketoconazol. Con voriconazol y APV+/- RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.	Con FOS-APV/RTV no sobrepasar 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol. Con voriconazol y FOS-APV+/- RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con pravastatina interacción poco probable. SQV/RTV 400/400 mg c/12h ↓50% pravastatina (probablemente NRAD) y ↑x4.5 AUC atorvastatina (contraindicada).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg c/12h ↓50% pravastatina (probable NRAD) y ↑x4.5 AUC atorvastatina (contraindicada).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable. Pravastatina es segura pero probablemente requiera aumento de dosis (↓47% AUC). Atorvastatina: existen alternativas más seguras. Asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. FOS-APV aumentó 2,3 veces el AUC de atorvastatina (10 mg/día): asociar con precaución (máximo 10 mg/día).
<u>Etanol:</u>	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP. Antabus: algunos IP podrían dar lugar a una reacción de tipo disulfiram por su contenido en etanol: Norvir® solución oral (43% v/v); Norvir cápsulas (12% p/p); Kaletra® solución oral (42%); Aptivus cápsulas (7% p/p =100 mg/cáps). Kaletra® en cápsulas no contiene alcohol. Agenerase® en solución tiene un elevado contenido de propilenglicol (550 mg/mL), que se metaboliza a través de la alcohol deshidrogenasa, por lo que el consumo de etanol junto con estos IPs podría producir toxicidad. Kaletra® en cápsulas y Agenerase® en cápsulas también contienen propilenglicol, pero en menor cantidad.					

<u>Nombre genérico</u>	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>Inmunosupresores:</u>	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	RTV puede aumentar hasta 3 veces Cp ciclosporina y tacrolimus. ↑30% AUC de prednisolona tras la administración de prednisona. Posible ↑Cp sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia.	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Un paciente con trasplante de hígado requirió una reducción muy importante en la dosis de tacrolimus. Las Cp NFV no se alteraron. Micofenolato se glucuronida por lo que NFV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia.	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.
<u>Inmunosupresores:</u>	La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo). Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 1mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r. También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej. mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP).					
<u>Interferón/ Ribavirina</u>	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los inhibidores de la proteasa.					
<u>Metadona(MT)</u>	<i>in vitro</i> ↑30% AUC MT. Probablemente NRAD	<i>in vitro</i> x2 AUC MT <i>in vivo</i> ↓36% AUC MT. ↑dosis MT.	NRAD	↓40-50% Cp MT en algunos pacientes. Solo requiere pequeños ↑dosis.	Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis de MT.	

<p>Otros fármacos</p>	<p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina. Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³. IDV puede aumentar 4.4 veces AUC sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p>	<p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. Fluoxetina: se han descrito 3 casos de síndrome serotoninérgico. Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina. Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4⁴>2D6⁵, ↑ó↓ Cp si 2C9⁶ y ↓ Cp si CYP1A2⁷ y glucuronidación⁸. RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p>	<p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. Antihistamínicos H2 o inhibidores de la bomba de protones: no afectaron la farmacocinética de SQV (40 mg/día de omeprazol incluso ↑80% AUC de SQV comp 500 mg). Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³. El zumo de pomelo aumenta los niveles de saquinavir. SQV puede aumentar 3.1 veces AUC sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p>	<p>Felodipino: un caso descrito de interacción (edema, mareo, hipotensión) en una mujer que recibía 50 mg/día de metoprolol y 5 mg/día de felodipino. Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ ↓ Cp de los que sufren glucuronidación⁸ Posible aumento Cp sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p>	<p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. Antiácidos: puede administrarse de forma simultánea. Antihistamínicos H2 o inhibidores de la bomba de protones: se recomienda administrar el fosamprenavir 1h antes de estos fármacos. Posible aumento Cp sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h). Con FPV/r 700/100 mg c/12h se redujo aprox un 50% el AUC de paroxetina (20 mg/día). Puede ↑ ó ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³, ya que es un inhibidor de este isoenzima pero los datos también sugieren que puede inducirlo.</p>
------------------------------	---	---	---	--	---

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>NN</u>	(ver la tabla NN)					
<u>IP</u>						
- IDV		IDV/RTV: 800/100-200 mg c/12h. En investigación pauta IDV/RTV: 1200/200 mg c/24 h. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	↑x4-8 AUC SQV (I ó F). Sin cambios AUC IDV. No hay datos sobre ajuste de dosis (antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar).	NFV/IDV: 1250/ 1200 mg c/12h. (datos limitados) No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No requiere ajuste de dosis.	No hay datos suficientes sobre ajuste de dosis.
- RTV			SQV/RTV: 400mg/400 mg BID SQV/RTV: 1000/100 mg/12 h. En investigación SQV/RTV 1600/100-200 mg/24 h (preferiblemente en el desayuno). Invirase® asociado a RTV presenta mejor farmacocinética y se tolera mejor que Fortovase®.	RTV 100 ó 200 mg c/12h: ↑30% AUC NFV. En investigación NFV/RTV 2000/200 mg/24 h	APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h. APV/RTV 1200/200 mg c/24h. Con 100 mg c/12h RTV+APV, Cp RTV menores que combinado con IDV ó SQV. Se desconoce la importancia clínica.	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h (En pacientes <i>naïve</i> puede administrarse una vez al día: FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h. No se recomienda en pacientes pretratados).
- SQV				SQV(F)/NFV: 800/750 mg c/8h ó 1200/1250 mg c/12h. SQV(I)/NFV: 600/750 mg c/8h (en investigación SQV/r 1000/100 mg c/12h + NFV 1250 mg c/12h) No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	-36% AUC APV. -18% AUC SQV(F) Según datos PK iniciales: APV/SQV/RTV 600/1400/200 mg c/12h (Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	Datos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV-CGD/FOS-APV/RTV 1000/700/200 mg c/12h (Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo
- NFV					APV/NFV 1200/1250 mg c/12h. No requiere ajuste de dosis. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No hay datos.

AUC: área bajo la curva; **BID:** dos veces al día; **Cp:** concentraciones plasmáticas; **F:** Fortovase®; **I:** Invirase®; **IT:** interacción; **NRAD:** no requiere ajuste de dosis; **NS:** no significativa; **QD:** una vez al día.

⁰ En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada (CD4 <100 células/mm³) en tratamiento con rifampicina ó rifabutina 2 veces por semana se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas.

¹ ClCr 30-60 ml/min: reducir un 50%, ClCr <30 ml/min: reducir un 75% (máx. 1g/día).

² SQV (I ó F) junto con RTV (400/400 mg c/12h ó 1000/100 mg c/12h) pueden administrarse con dosis reducidas de rifabutina (150 mg 3 veces /semana)(experiencia limitada).

³ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafil (Viagra®), vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

⁴ RTV pueden aumentar hasta 3 veces el AUC de los siguiente fármacos metabolizados a través del CYP3A: alfentanilo, antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamacepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonacepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus y trazodona, entre otros.

⁵ Aumento de 1.5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridacina, tramadol y venlafaxina.

⁶ Fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenac, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartan, omeprazol, proguanilo y tolbutamida.

⁷teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

⁸ atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temacepam y valproico.

⁹ En un estudio en voluntarios sanos se observó una elevada incidencia de hepatotoxicidad con esta combinación (rifampicina 600 mg c/24h + SQV/r 1000/100 mg c/12h).

Categorías seguridad embarazo (FDA): A= ausencia de riesgos para el feto; B= no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C= no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

NOTA: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Tabla 7. Inhibidores de la proteasa (2ª parte): lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Nombre comercial	<i>Kaletra</i> ®	<i>Reyataz</i> ®	<i>Aptivus</i> ®
Dosis	400/100 mg c/12h	300/100 mg r/24 h ó 400 mg c/24h	TPV/RTV 500/200 mg c/12h
Recomendación	Tomar con comida (La nueva formulación en comprimidos que se comercializará próximamente puede administrarse con o sin alimentos)	<i>Nota:</i> En un estudio se observó que tan sólo un 38% de los pacientes tratados con ATV no potenciado alcanzaron una C _{min} >150 ng/mL. Tomar con comida	Tomar con comida
Presentación comercial	cáps 133/33 mg sol. oral 80/20 mg/ml	cáps 100, 150 y 200 mg	cáps 250 mg
Biodisponibilidad Oral	70%	Los alimentos aumentan entre un 35 y un 70% los niveles plasmáticos.	Los alimentos aumentan dos veces el AUC de TPV.
Vida media plasmática	5-6 horas	5-8 horas	6 horas
C _{max}	10 µg/ml ABT-378 (15.9 µM)	---	---
C _{min}	5,16 µg/ml ABT-378 (8.2 µM)	---	32 µM (TPV/RTV 500/200 mg c/12h). 67 µM (TPV/RTV 1200/200 mg c/12h).
Concentración inhibitoria	50:0.062 µg/ml (0.1µM)	50:0.002-0.004µg/ml (2.6 - 5.3 nM) 90: 0.007-0.012µg/ml (9-15 nM)	0,16-0,2 µM (aunque, debido a su elevada unión a prot plasmáticas, debería alcanzar entre 0,5 y 1 µM para mostrar actividad antiviral).
Actividad	VIH-1,2	VIH-1	VIH-1,2

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	No hay datos
Efectos Adversos	<p>Intolerancia G-I (vómitos, diarrea)</p> <p>Cefalea</p> <p>Astenia</p> <p>Hiperglicemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Hiperbilirrubinemia</p> <p>Intolerancia GI (diarrea)</p> <p>Cefalea</p> <p>Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Intolerancia GI (diarrea)</p> <p>Alteraciones SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor).</p> <p>En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas.</p> <p>Se han descrito 14 casos de hemorragia intracraneal, 8 de los cuales fueron mortales, entre 6840 pacientes incluidos en ensayos clínicos. La mayoría tenían factores de riesgo.</p>

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Fosamprenavir Éxtasis Flecainida Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam ¹⁰ Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Irinotecan Midazolam Omeprazol y afines ⁹ Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Teóricamente y debido a que habitualmente se administra en combinación con RTV, se recomienda evitar los siguientes fármacos: Astemizol Bupropion Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Éxtasis Flecainida Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Saquinavir Terfenadina Triazolam
<u>Antimicobact.</u>			
- Rifampicina	Contraindicado (en estudio LPV/r 400/400 mg c/12h).	Contraindicado	Contraindicado (no hay datos)
- Rifabutina (RFB)	RFB 150 mg 3veces /semana ⁰	NRAD atazanavir RFB 150 mg 3veces /semana	RFB 150 mg 3veces /semana ⁰
- Claritromicina	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .	Reducir 50% la dosis de claritro. Se reducen las concentraciones de su metabolito 5-hidroxi-. Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC.	TPV: ↑60% AUC, x2 C _{mín} ; Claritro: no requiere ajuste de dosis de claritro. si la función renal es normal.

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<u>Antiepilépticos:</u> - Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Con fenitoína, se han descrito ↓30% en el AUC de fenitoína, LPV y RTV y ↓ ≈ 50% Cmin LPV y RTV. Posible repercusión clínica. Monitorizar Cp de ambos fármacos. Con lamotrigina: se recomienda duplicar la dosis de lamotrigina. Con ácido valproico: datos contradictorios (↓48% niveles valproico en un paciente versus sin cambios en otro estudio en que se comparó niv. de valproico con datos históricos). Precaución.	Posible ↓Cp ATV. Monitorizar Cp antiepiléptico.	No hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de ambos.
<u>Anticoagulantes orales</u>	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.		
<u>Anticonceptivos orales:</u>	↓42% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	↑110% AUC noretindrona. ↑48% AUC etinilestradiol. NRAD.	No hay datos. Usar métodos alternativos
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol. Máx 200 mg/día de itraconazol y de ketoconazol. Con voriconazol y LPV/RTV no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Puede administrarse atazanavir con ketoconazol junto con una comida ligera sin que se requiera ajuste de dosis (estudio realizado con 200 mg c/24h de ketoconazol). Con voriconazol y ATV+/- RTV: no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Con fluconazol (100 mg c/24h), posible aumento de los niveles plasmáticos de TPV (datos limitados). Monitorizar toxicidad. Con voriconazol y TPV+/- RTV: no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. Con pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. TPV/RTV aumentó 9 veces el AUC de atorvastatina. Utilizar preferiblemente pravastatina (interacción poco probable).
<u>Etanol:</u>	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP.		

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<u>Inmunosupresores:</u>	<p>Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia. En un paciente, las dosis de ciclosporina tuvo que reducirse a 1/20 parte al añadir LPV/r.</p> <p>La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo).</p> <p>Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 1mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r. También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej . mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP.</p>	<p>Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. En combinación con EFV ó con tenofovir, se recomienda ATV/RTV 300/100 mg c/24h.</p>	<p>No hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresor.</p>
<i>Interferón/ Ribavirina</i>	<p>Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los inhibidores de la proteasa.</p>		
<i>Metadona(MT) y otros opiáceos</i>	<p>↓53% AUC MT. Habitualmente NRAD de metadona</p>	<p>Metadona: Probablemente NRAD. Ausencia de interacción farmacocinética con ATV 400mg/día. Según datos iniciales con ATV/r 300/100 mg c/24h los ajustes de dosis de MT, si se requieren, son mínimos. Algunos casos descritos de intoxicación opiácea en pacientes tratados con ATV/RTV y buprenorfina, resuelta tras reducir la dosis del opiáceo.</p>	<p>Metadona: ↓48% isómero activo R-metadona: puede requerir aumento de dosis.</p> <p>Loperamida: a pesar de que TPV/r actúa como inhibidor de la glicoproteína-P, no se observó aumento de los efectos en SNC de loperamida (16 mg).</p>

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Otros fármacos	<p>Vinblastina: un caso de interacción grave con LPV/r: tras una dosis de 6 mg/m² de vinblastina el paciente desarrolló pancytopenia de grado 4. Se resolvió reduciendo la dosis a la mitad.</p> <p>Digoxina: ↑81%AUC (0-12h) de una dosis única de 0,5 mg de digoxina, posiblemente por interacción con Pgp intestinal.</p> <p>Precaución con otros fármacos sustrato de Pgp: verapamilo, doxorubicina.</p> <p>Ezetimiba no modificó de forma significativa la farmacocinética de LPV/r (no se evaluó la posible interacción en el sentido contrario, aunque no parece probable una interacción importante).</p> <p>Inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos-H₂: no alteran la farmacocinética de LPV/r.</p> <p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos.</p> <p>Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina.</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³.</p> <p>Posible aumento Cp sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>Podría también ↑Cp (aumento mucho menor) de los fármacos que se metabolizan a través del 2D6.⁵</p> <p>Puede ↓Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP2C9/19⁶ ó sufren glucuronidación.⁸</p>	<p>Con TDF: utilizar ATV/RTV 300/100 mg c/24h.</p> <p>Reducir dosis de diltiazem a la mitad.</p> <p>Posible aumento Cp sildenafilo (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>Espaciar 12h con antihistamínicos-H₂ y 1-2h con antiácidos. Contraindicado con omeprazol y afines (a pesar de que existe una amplia variabilidad interindividual y se han publicado algunos casos de ausencia de interacción, muchos pacientes pueden presentar reducciones de Cp de ATV hasta niveles subterapéuticos).</p> <p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos.</p> <p>TMC-114+ATV ajuste de dosis: 300 mg ATV c/24h + TMC114/r 400/100 mg c/12h (datos iniciales).</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ y UDP-glucuroniltransferasa 1A1.</p>	<p>Antiácidos: administrar TPV 1h antes ó 2h después de los antiácidos.</p> <p>Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos.</p> <p>Aunque con TPV/RTV se ha visto que predomina el efecto inhibitor enzimático de RTV, se recomienda mucha precaución, ya que TPV ha reducido los niveles plasmáticos de varios IP aún en presencia de RTV. ((↓68% AUC ATV, ↓70% AUC de SQV, ↓45% el AUC de APV, y ↓49% el AUC de LPV). Podría ocurrir también con otros fármacos.</p>

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
AN	(ver tabla AN)		
NN	(ver tabla NN)		
IP			
- IDV	Datos farmacocinéticos iniciales: IDV 600-800 mg c/12h LPV/r NRAD No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	Al igual que atazanavir, indinavir se ha asociado a hiperbilirrubinemia (aumento de la Bi indirecta) por lo que no se recomienda asociar ambos IPs.	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV.
- RTV	Una dosis adicional de RTV 100 mg c/12h: ↑46% AUC LPV y x2 Cmin LPV. Con LPV/r, las Cmin RTV son 3 veces menores que con 100 mg RTV c/12h asociado a IDV ó SQV	ATV/RTV 300/100 mg c/24h	TPV/RTV 500-1250/200-100 mg c/12h
- SQV	SQV 800-1000 mg c/12h + LPV/R dosis habitual (Datos farmacocinéticos iniciales). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	ATV/SQV-CGD/RTV 300/1600/100 mg c/24h (datos iniciales). Invirase comp de 500 mg: con una dosificación de SQV/RTV/ATV 1500/100/300 mg c/24h se ha observado que algunos pacientes no alcanzan una Cmin adecuada de SQV, por lo que se recomienda precaución con este último ajuste de dosis hasta que no se disponga de más información. ATV/SQV no potenciados con RTV: en investigación SQV/ATV 1500/200 mg c/12h (estudio ASPIRE II). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓70% AUC SQV).
- NFV	NFV: 1000-1250 mg c/12h. LPV/r: pacientes con susceptibilidad reducida o experiencia previa a IP pueden requerir aumento de dosis. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No hay datos	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV.
- APV	Ajuste dosis (datos farmacocinéticos iniciales): APV: posiblemente 750 mg c/12h (↓33%-NS- Cmin APV; con 600 mg c/12h ↓51% Cmin APV). En pacientes pretratados, valorar aumento de dosis de LPV/r a 4 caps c/12h ó adición de 100 mg RTV c/12h El importante acúmulo intracelular de APV (x5) y LPV (x3.8) en combinación podría justificar la eficacia de la combinación. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de IPs.	En investigación: ATV 400 mg c/24h + APV 1200 mg c/24h ó 600 mg c/12h. Existen más datos con FPV. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓45% AUC APV).

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
-FPV	Si se requiere usar esta combinación, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos (como dosis inicial puede emplearse 1400 mg c/12h de FOS-APV + 4 cáps c/12h de Kaletra®; con esta pauta se alcanzaron Cp de LPV similares que con la dosis estándar y Cp de APV menores: ↓26% AUC y ↓42% Cmin) No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	ATV 300-400 mg c/24h (ó repartidos c/12h) + FPV/r 700/100 mg c/12h ó 1400/200 mg c/24h (datos farmacocinéticos iniciales). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. (Algunos autores han logrado niveles adecuados monitorizando y aumentando la dosis de fos-APV/RTV a 1400/200 mg c/12h en combinación con TPV (500 mg c/12h). Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, algunos pacientes podrían no alcanzar niveles adecuados. Experiencia limitada).
- LPV/r		Datos farmacocinéticos iniciales: ATV 300 mg c/24h + LPV/r 400/100 mg c/12h. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓49% AUC LPV). (Algunos autores han logrado niveles adecuados monitorizando y aumentando la dosis de LPV/RTV a 400/300 mg c/12h ó 533/233 mg c/12h en combinación con TPV (500 mg c/12h). Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, algunos pacientes podrían no alcanzar niveles adecuados. Experiencia limitada).
- ATV	Datos farmacocinéticos iniciales: ATV 300 mg c/24h + LPV/r 400/100 mg c/12h. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo		No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓68% AUC ATV)

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; Cp: concentraciones plasmáticas; F: Fortovase®; I: Invirase®; IT: interacción; NRAD: no requiere ajuste de dosis; NS: no significativa; QD: una vez al día.

⁰ En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada (CD4 <100 células/mm³) en tratamiento con rifampicina ó rifabutina 2 veces por semana se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas.

¹ ClCr 30-60 ml/min: reducir un 50%, ClCr <30 ml/min: reducir un 75% (máx. 1g/día).

² SQV (I ó F) junto con RTV (400/400 mg c/12h ó 1000/100 mg c/12h) pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg 3 veces /semana)(experiencia limitada)

³ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafilo (Viagra®), vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

⁴ RTV pueden aumentar hasta 3 veces el AUC de los siguiente fármacos metabolizados a través del CYP3A: alfentanilo, antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamacepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonacepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus y trazodona, entre otros.

⁵ Aumento de 1.5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridacina, tramadol y venlafaxina.

⁶ Fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenac, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartan, omeprazol, proguanilo y tolbutamida.

⁷ teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

⁸ atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temacepam y valproico.

a. La EMEA ha emitido la autorización de este fármaco sólo para pacientes pretratados, a la dosis de 300mg ATV/100 mg de ritonavir.

⁹ Atazanavir/ritonavir puede administrarse junto con antihistamínicos H2 (estudio realizado con famotidina) sin que se requiera espaciarlos. Si el atazanavir no se potencia con ritonavir, se recomienda administrarlo 2h antes del antihistamínico H2.

¹⁰ Según datos iniciales el midazolam intravenoso podría administrarse junto con lopinavir/ritonavir reduciendo la dosis y con precaución. Sin embargo, el midazolam oral está contraindicado (la interacción es mayor con la forma oral porque LPV/r reduce el efecto de primer paso intestinal).

Categorías seguridad embarazo (FDA): A= ausencia de riesgos para el feto; B= no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C= no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

NOTA: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Tabla 8. Recomendaciones generales de cambio de TARV por fracaso terapéutico

Actitud según la causa del fracaso

Mal cumplimiento

- Identificar las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas (accesibilidad a los fármacos, depresión, consumo de drogas, falta de apoyo sociofamiliar, etc.).
- Considerar simplificar el tratamiento (reducir el número de pastillas o el intervalo de dosificación).

Mala tolerancia

- Si la intensidad del efecto adverso lo permite, considerar tratamiento sintomático (antieméticos, antidiarreicos, etc.).
- Valorar cambio de fármacos dentro de la misma clase (Ej. NVP en vez de EFV si hay efectos adversos del SNC).
- Valorar cambio de fármacos de diferente clase (Ej. sustituir IP por NN o viceversa).

Problemas de farmacocinética

- Considerar requerimientos especiales en relación con la comida de algunos fármacos.
- Descartar malabsorción.
- Investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los fármacos.

Recomendaciones según la exposición previa a fármacos

En todos los pacientes

- El cambio de TAR tras un fracaso virológico debe realizarse de forma precoz, con excepción de la infección por VIH multirresistente.
- Realizar estudio de resistencias en cualquier situación de fracaso virológico y mientras el paciente está recibiendo el TAR fallido o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.
- Tener en cuenta los estudios de resistencias realizados previamente y la historia farmacológica completa que nos pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas “in vitro”.
- En algunas situaciones clínicas concretas puede estar justificado la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos.
- Es muy importante hacer una valoración tanto del cumplimiento como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

TAR de segunda línea (exposición reducida)

- El objetivo del nuevo TAR es conseguir una CVP indetectable.
- El tratamiento debe contener tres fármacos antirretrovirales potencialmente activos.

TAR de rescate (exposición extensa)

- El objetivo del TAR de rescate es el logro de una CVP indetectable.
- Para tener garantías de éxito, el tratamiento debe incluir al menos dos fármacos nuevos de familias farmacológicas diferentes – a los que el virus sea sensible - de forma simultánea.

Tratamiento de la infección por VIH multirresistente (exposición múltiple)

- Como norma general, a los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos no se les debe suspender el TAR, pues en estos casos el tratamiento continúa aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico.
- El objetivo del TAR es la máxima supresión de la replicación viral, sabiendo que en algunas ocasiones descensos de tan solo 0,5 log₁₀ copias/ml pueden evitar a corto o medio plazo el deterioro inmunológico y la progresión clínica.
- Si la situación clínica e inmunológica del paciente lo permite, esperar a disponer al menos de 2 fármacos nuevos a los que el virus sea sensible o remitirlo a centro en el que se disponga de fármacos experimentales.

Tabla 9. Regímenes terapéuticos posibles en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TAR

Régimen previo	Régimen nuevo
3 AN	2 AN ^a + NN ó IP/r ^{b, c} 1 ó 2 AN ^a + NN + IP/r ^{b, c}
2 AN + 1 NN	2 AN ^a + IP/r ^{b, c}
2 AN + IP ó IP/r ^b	2 AN ^a + 1 NN ^d 2 AN ^a + IP/r ^{b, c, e} 1 ó 2 AN ^a + 1 NN ^d + IP/r ^{b, c, e}

Abreviaturas: AN: análogo de nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa; NN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Notas:

^a La elección de los nuevos AN debe realizarse según una prueba de resistencias.

^b La administración de IP/r mejora la farmacocinética del IP, disminuye la incidencia de mutaciones de resistencias a IP y facilita la adherencia al tratamiento.

^c La elección del IP debe realizarse según la prueba de resistencias.

^d En un fracaso previo a AN en pacientes no expuestos a NN, la inclusión de un NN (efavirenz) en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica

^e Cuando se utiliza un IP/r en la pauta de inicio y el diagnóstico de fracaso virológico es precoz, puede que no se detecten mutaciones en el gen de la proteasa. En este caso deben cambiarse los 2 AN y puede mantenerse el IP/r a no ser que exista intolerancia, toxicidad o mala adherencia.

Tabla 10. Inhibidores de la fusión

Nombre genérico	Enfuvirtida (T-20)
Nombre comercial	Fuzeon®
Dosis recomendada	90 mg c/12h s.c.
Presentaciones comerciales	vial de 90 mg
Cmax	4.59 mcg/mL
Cmin	2,6 – 3,4 mcg/mL
CI 50	0,259 mcg/mL
Actividad	VIH-1
Biodisponibilidad	80% (vía s.c.)
Vida media plasmática	3.8h
Metabolización	Catabolismo en sus aminoácidos constituyentes
Excreción	No hay datos
Seguridad Embarazo (FDA)	No hay datos
Efectos adversos	Reacciones locales leve-moderadas en el punto de inyección, dolor de cabeza y fiebre.
Interacciones	Escaso riesgo de interacción metabólica. Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> con una amplia variedad de isoenzimas hepáticos han mostrado ausencia de efecto inhibitorio de T-20 sobre los mismos. Estudios en pacientes con infección por VIH han mostrado ausencia de interacción de T-20 con rifampicina, RTV y SQV/RTV. No se ha observado interacción farmacocinética de T-20 con tacrolimus ni con TMC114. En un estudio se observó un aumento de las concentraciones de TPV (↑50% Cmin) y de RTV (aumentaron el volumen de distribución y la semivida de eliminación de ambos) en presencia de enfuvirtida, aunque estos resultados no pudieron ser corroborados por otro estudio.

NOTA: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Tabla 11

CAUSAS DE ADHERENCIA INCORRECTA Y POSIBLES ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

	Causas potenciales de incumplimiento	Posibles intervenciones
Factores sociales, económicos, educativos.	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva, explicaciones claras y comprensibles y adaptadas
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, tamaño y palatabilidad de las unidades galénicas, número de dosis diarias. Intrusividad en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Técnicas especiales para la toma de la medicación. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (p.e. anticipación y manejo de efectos adversos)
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes) Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas	Negociar y consensuar el plan terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar las tomas con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas, teléfonos, etc). Mejorar la comunicación paciente – profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.

Tabla 12. Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos ¹	Toxicidad mitocondrial	20-40%	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia Hiperlipemia
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ²	Hipersensibilidad	15-30%	Exantema (variable en extensión y gravedad) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa ³	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50%	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión ⁴	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración

Las manifestaciones de toxicidad suelen manifestarse de forma aislada. Su aparición se produce generalmente durante los primeros tres meses de tratamiento, aunque algunas manifestaciones de toxicidad mitocondrial como la neuropatía, la miopatía, la acidosis láctica o la lipoatrofia suelen aparecer de forma tardía, después de meses o incluso años de tratamiento.

1. Abacavir constituye una excepción, pues su toxicidad va mediada por hipersensibilidad en vez de toxicidad mitocondrial.

2. Efavirenz puede tener toxicidad neuropsíquica como efecto adverso singular.

3. Indinavir puede causar nefrolitiasis e insuficiencia renal como efecto adverso singular. Atazanavir no comporta el riesgo de alteraciones metabólicas común a otros inhibidores de proteasa.

4. Enfuvirtida (T-20) es el único representante disponible.

Tabla 13. Toxicidad de antirretrovirales por órganos y aparatos

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dosis-dependiente)	Durante primer trimestre de tratamiento Generalmente, clínica de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina <8g/dL ó hay clínica de anemia) Eritropoyetina recombinante 100 UI/kg sc ó iv 3 veces/semana (si es absolutamente necesario mantener tratamiento con AZT)
Miopatía	AZT (dosis-dependiente)	Después del primer semestre de tratamiento Generalmente, clínica de mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa)	Toxicidad mitocondrial	Suspensión de AZT Si clínica intensa, prednisona 1-2 mg/kg/día
Neuropatía periférica	ddC (12-46%) ddI (13-34%) d4T (15-20%) (dosis-dependientes)	Hipoestesia, parestesia o dolor en partes acras de extremidades (especialmente pies) Diagnóstico diferencial de la neuropatía por el propio VIH (no distinguible clínicamente, aparece en ausencia de tratamiento en pacientes con inmunodepresión grave)	Interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal. Neuropatía previa y factores predisponentes de neuropatía (enolismo, desnutrición, diabetes, etc) pueden favorecer la neuropatía tóxica	Evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos entre sí o con hidroxiurea Valorar mantener fármacos potencialmente implicados si clínica no grave y no alternativas terapéuticas razonables. Suspensión de fármacos implicados si clínica progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años). En dolor leve, capsaicina tópica. En dolor moderado-intenso, gabapentina o lamotrigina +/- benzodiacepinas; si no eficacia, valorar carbamacepina y/o amitriptilina (producen efectos secundarios colinérgicos) En dolor muy intenso o refractario, opiáceos
Toxicidad neuropsíquica	Efavirenz (20-50%) (dosis-dependiente) (más riesgo si administración concomitante con alimentos)	Durante primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece. Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos	Desconocida.	Evitar en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores. Valorar individualmente el estilo de vida y la actividad del paciente antes de prescribirlo. Generalmente no es necesaria la suspensión de efavirenz. Suspender en casos de manifestaciones graves o invalidantes. Administración por la noche, al menos 1-2 horas después de la cena.

		subyacentes, y alteraciones motoras.		Valorar benzodiazepinas o neurolépticos si alteraciones del sueño persistentes. Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético.
Exantema y/o hipersensibilidad	No nucleósidos (más frecuente nevirapina) (20%) Inhibidores de proteasa (más frecuentemente tipranavir (8-14%) y amprenavir (3-5%)) Nucleósidos (más frecuente abacavir) (5-8%)	Durante primeros dos meses de tratamiento Exantema maculopapular (casos leves). Fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica (casos graves) La hipersensibilidad se manifiesta por afectación multiorgánica, a veces con escaso o nulo exantema, y puede haber eosinofilia.	Desconocida. Se ha sugerido una reacción antígeno-anticuerpo similar a la enfermedad del suero o una toxicidad directa por metabolitos intermediarios. Identificación potencial de pacientes con riesgo genético elevado de hipersensibilidad a abacavir (haplotipo HLA-B*5701, DR7, DQ3).	Comienzo escalonado de dosis de nevirapina. No dar corticoides profilácticos (no evitan el riesgo e incluso lo pueden aumentar). La profilaxis con antihistamínicos tampoco es eficaz. Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha. Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco. En los casos donde pueda estar implicado abacavir y la clínica no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 horas más con una vigilancia estrecha para hacer diagnóstico diferencial y valorar evolución antes de retirar abacavir. Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran NO REINTRODUCIR NUNCA UN FÁRMACO RETIRADO POR HIPERSENSIBILIDAD Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas >5 veces límite superior de normalidad. Interrumpir si transaminasas >10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema) o de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia), o acidosis láctica.
Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente AZT, ddI y d4T). No nucleósidos (más frecuente nevirapina) Inhibidores de proteasa (más frecuente ritonavir)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre. Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes). Hepatitis clínica (<1%). Infección por virus de hepatitis B y C son los factores de riesgo más reconocidos.	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos), efecto mixto (toxicidad directa, efecto de recuperación inmunológica en pacientes con hepatitis crónicas por virus B y C) en caso de inhibidores de proteasa, rebrote de virus B tras suspensión de 3TC	

Toxicidad gastrointestinal	Inhibidores de proteasa sobre todo (ritonavir a dosis plenas 40%, indinavir 25%, nelfinavir 25%, amprenavir 25%, lopinavir/ritonavir 25%, saquinavir 5%) Nucleósidos con menor frecuencia que IP (particularmente AZT y tenofovir)	Sabor desagradable (ritonavir suspensión) Molestias digestivas altas (indinavir y amprenavir) Diarrea (nelfinavir y lopinavir/ritonavir)	Multifactorial. Inhibición de enzimas pancreáticas (inhibidores de proteasa). Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales).	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TAR. Para la diarrea, dietas rica en alimentos astringentes o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida). Suspensión del fármaco si molestias persistentes o intensas.
Pancreatitis	Nucleósidos (más frecuente ddI y d4T). Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea, y cuando se administra tenofovir con ddI.	Generalmente, asintomática. Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea.	Toxicidad mitocondrial	Retirar el fármaco potencialmente implicado.
Insuficiencia renal	Indinavir Tenofovir	Elevación leve o moderada de creatinina. No suele acompañarse de clínica.	Nefritis intersticial por cristales (indinavir) Alteración tubular proximal (tenofovir)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Evitar en lo posible co-administración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina. Suspensión del fármaco (en muy raras ocasiones)
Nefrolitiasis	Indinavir	Dolor cólico lumbar. Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica. Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Precipitación de indinavir en orina concentrada (densidad >1020) y pH básico (>5).	Prevención mediante ingesta adecuada de líquido (1500 ml de agua al día o más si ambiente caluroso o pérdidas extraordinarias de líquidos). Evitar bebidas carbónicas. Anti-inflamatorios no esteroideos para el dolor. Suspensión transitoria de indinavir si dolor intenso. Suspensión definitiva de indinavir si episodios repetidos sin desencadenante evidente. Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético.

Tabla 14. Evaluación y tratamiento de la acidosis láctica

Evaluación	Tratamiento
<p>Determinación rutinaria de lactato, no justificada</p> <p>Determinación de lactatemia y equilibrio ácido-base si:</p> <ul style="list-style-type: none">• síntomas sugestivos de acidosis láctica,• síntomas generales inespecíficos y persistentes sin una causa evidenciable,• Alteraciones inexplicadas de las transaminasas• episodio previo de acidosis láctica y reinicio de tratamiento antirretroviral que incluya análogos de nucleósidos,• embarazo,• tratamiento de la hepatitis C con ribavirina,• infecciones u otras descompensaciones agudas que requieran ingreso hospitalario	<p>Suspensión del tratamiento antirretroviral.</p> <p>Soporte hidroelectrolítico y respiratorio según necesidades.</p> <p>Cofactores como tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y otros antioxidantes¹.</p> <p>Si es posible reiniciar un tratamiento que evite análogos de nucleósidos, se considerará esta posibilidad en primer término. Si no es así, se deberán evitar al menos d4T, AZT, ddI y ddC, y se vigilará estrechamente al paciente.</p>
<p>1. No hay datos que sugieran que este tratamiento mejore el cuadro clínico</p>	

Tabla 15. Evaluación y tratamiento de la dislipemia

Evaluación	Tratamiento
<p>Realizar analítica en ayunas Descartar otras causas de hiperlipemia secundaria Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave.</p>	<p>Si triglicéridos <500mg/dL, la guía del tratamiento será la LDL-colesterol según la presencia o no de enfermedad coronaria o riesgo equivalente (JAMA 2001; 285: 2486-2497). Si triglicéridos >500mg/dL, se deberá tratar la hipertrigliceridemia independientemente del LDL-colesterol</p> <p>En primer lugar, medidas generales: dieta (interconsulta a experto en nutrición), ejercicio físico, abstinencia de tabaco, y sobre todo valoración individualizada de la sustitución de IP (por atazanavir, no análogos de nucleósidos o abacavir) y/o de la estavudina (por tenofovir o abacavir).</p> <p>Si las medidas previas no son eficaces, tratamiento farmacológico: Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o con elevación moderada de LDL-colesterol. En caso de hipertrigliceridemia intensa y refractaria puede añadirse ácidos grasos omega-3.</p> <p>Estatinas si elevación aislada de LDL-colesterol. Utilizar pravastatina o atorvastatina si tratamiento concomitante con IP. En caso de hipercolesterolemia intensa y refractaria valorar la adición de ezetimiba.</p> <p>Precaución con coadministración de fibratos y estatinas (riesgo incrementado de toxicidad muscular)</p>

Tabla 16. Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Prueba de tolerancia oral a la glucosa (en pacientes con glucosa plasmática superior a la normal) Tratamiento encaminado a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglicemia, cetosis, cetoacidosis, y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo	Valoración individualizada de la sustitución de los IP. Consulta con endocrinólogo. Antidiabéticos orales. Metformina si sobrepeso u obesidad abdominal. Insulina en los pacientes con diabetes de debut, particularmente si existe insulinopenia (cetosis o cetoacidosis).

Tabla 17. Evaluación y tratamiento de la alteración de la distribución de la grasa corporal*

Evaluación	Tratamiento
Diagnóstico clínico Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal (según disponibilidad y posibilidades económicas de cada centro)	No hay ninguna medida que haya demostrado resolver satisfactoriamente los cambios corporales. Las que a continuación se describen han mostrado, en el mejor de los casos, una eficacia parcial y algunas de ellas no están exentas de riesgos: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="884 529 1856 618">• medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso >5% del peso adecuado, ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal<li data-bbox="884 626 1866 711">• sustitución de antiretrovirales (IP, análogos de nucleosidos): la retirada de IP puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal; la retirada de análogos de timidina mejora la lipoatrofia (existen más estudios con d4T que con AZT)<li data-bbox="884 719 1856 834">• fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento): sólo la pioglitazona (30 mg/día) se ha mostrado eficaz en un ensayo clínico. La hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal pero este efecto puede alcanzarse con medidas más sencillas, seguras, y baratas.<li data-bbox="884 842 1772 894">• cirugía plástica (relleno facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipoacúmulos accesibles): es el único tratamiento actual con resultados evidentes.

* La alteración de la distribución de la grasa corporal es una complicación prevalente y limitante de la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.

Tabla 18. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal e insuficiencia hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Abacavir	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI <50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.	No evaluado
Didanosina en cápsulas entéricas	≥ 60 Kg CI ≥60: 400 mg c/24h CI 30-59: 200 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: 125 mg c/24h	HD/CAPD: 125 mg c/24h: los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento).	Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación. En pacientes cirróticos, no se recomienda el uso de didanosina.
	<60 kg CI ≥60: 250 mg c/24h CI 30-59: 125 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos.	HD/CAPD: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos tamponados.	En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Emtricitabina	Cl \geq 50: 200 mg c/24h Cl 30-49: 200 mg c/48h Cl 15-29: 200 mg c/72h Cl <15: 200 mg c/96h Truvada®: no administrar a pacientes con Cl < 30 mL/min	HD: 200 mg c/96h (Los días de la HD, administrar post-HD) Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual (aunque no hay datos, en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis).
Estavudina	\geq 60 Kg Cl \geq 50: 40 mg c/12h Cl 26-49: 20 mg c/12h Cl 10-25: 20 mg c/24h Cl <10: 20 mg c/24h	HD: 20 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD)	Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática.
	<60 kg Cl \geq 50: 30 mg c/12h Cl 26-49: 15 mg c/12h Cl 10-25: 15 mg c/24h Cl <10: 15 mg c/24h	HD: 15 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD)	

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Lamivudina NOTA: ajustes de dosis para la indicación de infección por VIH.	<p>CI \geq 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h CI 30-49: 150 mg c/24h CI 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI $<$5: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI $<$50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.</p>	<p>Dosis habitual</p>
Zalcitabina	<p>CI \geq 40: 0.75 mg c/8h CI 10-40: 0.75 mg c/12h CI $<$10: 0.75 mg c/24h</p>	<p>HD: 0.75 mg c/24h. Los días de la HD, administrar post-HD.</p>	<p>Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática.</p>
Zidovudina	<p>Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12h. CI $<$10: 250-300 mg c/24h. No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI $<$50 mL/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)</p>	<p>300 mg c/24h. HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD.</p>	<p>Se ha observado una reducción del aclaramiento oral de zidovudina el 32%, 63% y 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave ó cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática. Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg c/12h en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
ANt			
Tenofovir disoproxil fumarato	Cl \geq 50: no requiere ajuste de dosis Cl 30-49: 300 mg c/48h Cl 10-29: 300 mg c/72 a 96h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl <10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)	Dosis habitual
NN			
Efavirenz	No requiere ajuste de dosis.	HD: datos escasos. De 2 pacientes en HD, en uno la farmacocinética de EFV no se alteró, mientras que en el otro la semivida de eliminación fue 4 veces menor. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos. CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).	IH leve a moderada: dosis habitual. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC. IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En dos pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis.	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la hemodiálisis ó, de lo contrario, administrar un suplemento de 200 mg de NVP post-hemodiálisis.	<p>IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos (En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó un 41%).</p> <p>IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad).</p> <p>Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con un mayor recuento de linfocitos CD4 (>250 cél/mm³ en mujeres y >400 cél/mm³ en hombres).</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
IP			
Amprenavir	No requiere ajuste de dosis. Debe evitarse el empleo de la solución oral de Agenerase® debido al riesgo de toxicidad por acúmulo de propilenglicol.	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	<p>Amprenavir (no potenciado con RTV): Child-Pugh 5-8: 450 mg c/12h. Child-Pugh 9-12: 300 mg c/12h. Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> <p>Algunos autores recomiendan una dosis de 600 mg c/12h ó 1200 mg c/24h en IH moderada a grave, basándose en que el aumento en los niveles plasmáticos en caso de IH es similar al producido por RTV en condiciones normales.</p> <p>Amprenavir potenciado con RTV: no hay datos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con IH leve a moderada y evitar en lo posible su uso en IH grave.</p> <p>Debe evitarse el empleo de la solución oral de Agenerase® debido al riesgo de toxicidad por acúmulo de propilenglicol.</p>
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	<p>IH moderada (Child-Pugh B 7-9): en pacientes sin fracaso previo, considerar 300 mg ATV c/24h (no potenciado). En pacientes con fracaso previo, algunos autores recomiendan aumentar la dosis a 400 mg c/24h.</p> <p>IH grave (Child C >9): no hay datos. Evitar en lo posible su uso.</p> <p>ATV potenciado con RTV: no hay datos. Utilizarlo con precaución en IH leve y evitar en lo posible su uso en IH moderada o grave.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Fosamprenavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	<p>Fosamprenavir (no potenciado con RTV): IH leve a moderada (Child-Pugh 5-8): 700 mg c/12h IH grave (Child-Pugh >9): no hay datos. Evitar en lo posible su uso. Utilizar amprenavir, para el que existe más información.</p> <p>Fosamprenavir/RTV: datos limitados. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con IH leve a moderada. En IH grave: evitar en lo posible su uso.</p>
Indinavir	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se mínima eliminación por HD.	<p>IDV (no potenciado con RTV): IH leve a moderada: 600 mg c/8h. IH grave: no hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> <p>IDV potenciado con RTV: algunos pacientes coinfectados por VIH y VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/RTV 400/100 mg C/12h o, incluso IDV/RTV 200/100 mg c/12h. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Lopinavir/r	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.	<p>IH leve a moderada: Dosis habitual. Se ha observado un aumento de aprox 30% en el AUC de LPV; sin embargo, no se espera que este aumento tenga repercusión clínica. IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso.</p> <p>Estudios farmacocinéticos han mostrado datos contradictorios. En un pequeño estudio, no se observaron diferencias en el AUC de LPV entre pacientes con VIH sin afectación hepática o coinfectados por VHC ó VHB (n=26; n= 7 cirróticos). En contraste, en otro estudio, los pacientes con IH moderada mostraron un aumento del 71% en el AUC de LPV en comparación con los que presentaban función hepática normal.</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Nelfinavir	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de HD de 4 horas.</p> <p>CAPD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la CAPD. En un paciente tratado con 1250 mg c/12h de NFV, las concentraciones en el líquido de diálisis fueron inferiores al límite de detección.</p>	<p>Dosis habitual (aunque en presencia de IH aumenta el AUC de NFV (↑49 %-69 %), los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad).</p>
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	<p>HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD</p>	<p>Evitar el uso de ritonavir a dosis plenas por el elevado riesgo de hepatotoxicidad.</p> <p>Ritonavir como potenciador farmacocinético: IH leve a moderada: dosis habitual. IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso.</p>
Saquinavir (Invirase® y Fortovase®)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD (datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD).</p>	<p>IH leve: dosis habitual.</p> <p>IH moderada (SQV+/-RTV): no hay datos. Utilizar con precaución.</p> <p>IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Tipranavir	No requiere ajuste de dosis.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD	<p>Datos limitados. Elevado riesgo de toxicidad hepática: TPV/r se ha relacionado con casos de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunos casos mortales. Se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes coinfectados por VHB ó VHC, por el aumento de riesgo de hepatotoxicidad que presentan.</p> <p>IH leve: dosis habitual.</p> <p>IH moderada ó grave (Child-Pugh B y C): contraindicado.</p>
Inhibidores de la fusión			
Enfuvirtida (T-20)	<p>Cl >35 mL/min: no requiere ajuste de dosis.</p> <p>No hay datos para establecer una recomendación de dosis con Cl ≤35 ml/min.</p>	No hay datos.	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual.

AN: análogos de nucleósidos; ANt: análogos de nucleótidos, CH: cirrosis hepática; Cl: aclaramiento de creatinina en ml/min; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IP: inhibidores de la proteasa; IR: insuficiencia renal; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Tabla 19. Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA*	Paso a través de placenta (Cociente RN/madre)	Carcinogenicidad (animales)	Teratogenicidad (animales)
Zidovudina	C	0,85	Sí	Si
Zalcitabina	C	0,3-0,5	Sí	Si
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,76	Sí	No
Lamivudina	C	1	No	No
Abacavir	C	Si (ratas)	Sí	Si
Tenofovir	B	Sí (ratas)	Sí	No
Emtricitabina	B	¿?	No completado	No
Saquinavir	B	Mínimo	No	No
Indinavir	C	Mínimo	Sí	No
Ritonavir	B	Mínimo	Sí	No
Nelfinavir	B	Mínimo	Sí	No
Fosamprenavir	C	¿?	Sí	No
Amprenavir	C	¿?	Sí	No
Lopinavir	C	¿?	Sí	No
Atazanavir	B	¿?	Sí	No
Tipranavir	C	¿?	No completado	No
Nevirapina	C	1	Sí	No
Efavirenz	D	1	Sí	Si
Enfuvirtida	B	¿?	No completado	No

Tabla 20. Recomendaciones de profilaxis postexposición ocupacional al VIH tras lesión percutánea *

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente				
	VIH-positivo Clase 1**	VIH-positivo Clase 2**	Infección por VIH desconocida [#]	Fuente desconocida [¶]	VIH negativo
Menor Severidad (riesgo bajo)[‡]	Considerar*** PPE con 2 fármacos	Recomendar PPE con 2 fármacos	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^{##}	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	PPE no autorizada
Mayor severidad (riesgo elevado)^{‡‡}	Recomendar PPE con 3 fármacos	Recomendar PPE con 3 fármacos	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 3 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^{##}	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	PPE no autorizada

[‡] Por ejemplo: Lesión superficial, con aguja sólida, sin sangre visible, aguja tras punción subcutánea, con doble guante.
^{‡‡} Por ejemplo: Lesión o punción profunda, con sangre visible, aguja tras punción en vena o arteria, sin guantes.
 ** VIH-positivo Clase 1: Infección asintomática o con carga viral indetectable ó baja (<1500 copias/mL); VIH-positivo Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.
[#] Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar
^{##} Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada
 *** El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable
[¶] Fuente desconocida (ej: aguja procedente de un contenedor)

Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. Se recomienda la administración de 2 ITIAN (AZT/3TC ó TDF/FTC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 ITIAN más lopinavir-ritonavir o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.

* Modificado de MMWR 2005; 54 (RR-9): 1-24.

Tabla 21. Recomendaciones de profilaxis postexposición ocupacional mucocutánea al VIH*

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente				
	VIH-positivo Clase 1**	VIH-positivo Clase 2**	Infección por VIH desconocida [#]	Fuente desconocida [¶]	VIH negativo
Volumen pequeño (riesgo bajo) [†]	Considerar*** PPE con 2 fármacos	Considerar*** PPE con 2 fármacos	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^{##}	PPE no autorizada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	PPE no autorizada
Volumen mayor (riesgo elevado) ^{‡‡}	Recomendar PPE con 2 fármacos	Recomendar PPE con 3 fármacos	PPE no autorizada; Considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^{##}	PPE no autorizada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	PPE no autorizada

* Sólo si tras la evaluación del accidente, se confirma evidencia de contacto mucoso o pérdida de integridad de la piel (ej: dermatitis, herida abierta o abrasión).
[†] Salpicadura de unas gotas
^{‡‡} Salpicadura amplia o chorro de sangre
** VIH-positivo Clase 1: Infección asintomática o con carga viral baja (<1500 copias/mL); VIH-positivo Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.
[#] Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar
^{##} Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada
*** El término “Considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable
[¶] Fuente desconocida (ej: salpicadura de sangre situada en lugar inadecuado)

Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. Se recomienda la administración de 2 ITIAN (AZT/3TC o TDF/FTC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 ITIAN más lopinavir-ritonavir o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.

* Modificado de MMWR 2005; 54 (RR-9): 1-24.

Tabla 22. Recomendaciones de profilaxis postexposición no ocupacional al VIH, tras relación sexual, o intercambio de jeringuillas*

Evaluar consideraciones previas y riesgo	Situación infectiva de la fuente				
	Infección VIH conocida			Infección desconocida	
	Riesgo apreciable	Riesgo bajo [#]	Riesgo mínimo	Riesgo bajo ^{##}	Riesgo mínimo
Recomendación PPE	Se recomienda	Se considera**	No recomendada.	Se considera**	No recomendada

Consideraciones previas a la administración de PPE: Exposición esporádica y excepcional, acudir antes de 48-72 horas de la exposición, compromiso y capacidad de seguimiento clínico de la persona expuesta.

Valoración del riesgo.
Riesgo apreciable (1%-3%). Relación anal receptiva con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo. Intercambio de agujas/jeringuillas inmediatamente después de haber sido usadas.
Bajo riesgo (0,06%-0,2%). Relación vaginal receptiva con/sin eyaculación, sin preservativo, o con rotura o mal uso del mismo; relación anal receptiva sin eyaculación, o insertiva sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; relación vaginal insertiva, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; relación orogenital receptiva con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo.
Riesgo mínimo (0,01%-0,06%). Relación orogenital sin eyaculación.

[#] Si la fuente tiene carga viral tiene una carga viral elevada (>5000 copias/mL), tiene infección aguda, estado avanzado de la infección o enfermedad indicativa de sida, se considerará de riesgo apreciable.
^{##} Si la persona fuente es usuaria de drogas por vía parenteral (UDVP) o pertenece a colectivos con prevalencia mayor o igual a 10% se equipara a la persona fuente con el estado serológico VIH positivo conocido y pasan a considerarse como riesgo apreciable.
^{**} El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable

Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (desde el accidente hasta las 48-72 horas). Se recomienda la administración de 2 ITIAN (AZT/TDF + 3TC/FTC) más un Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, o asociado a efavirenz, en casos de accidentes de riesgo apreciable, así como en los casos de bajo riesgo en los que se considere iniciar TAR. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. No utilizar efavirenz si existe sospecha de embarazo de la persona expuesta. ya que puede ser teratogeno. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.

* Modificado de: Guía de actuación para profilaxis no ocupacional del VIH. Enferm Infec Microbiol 2002; 20:391-400; MMWR 2005; 54 (RR-2): 1-28.

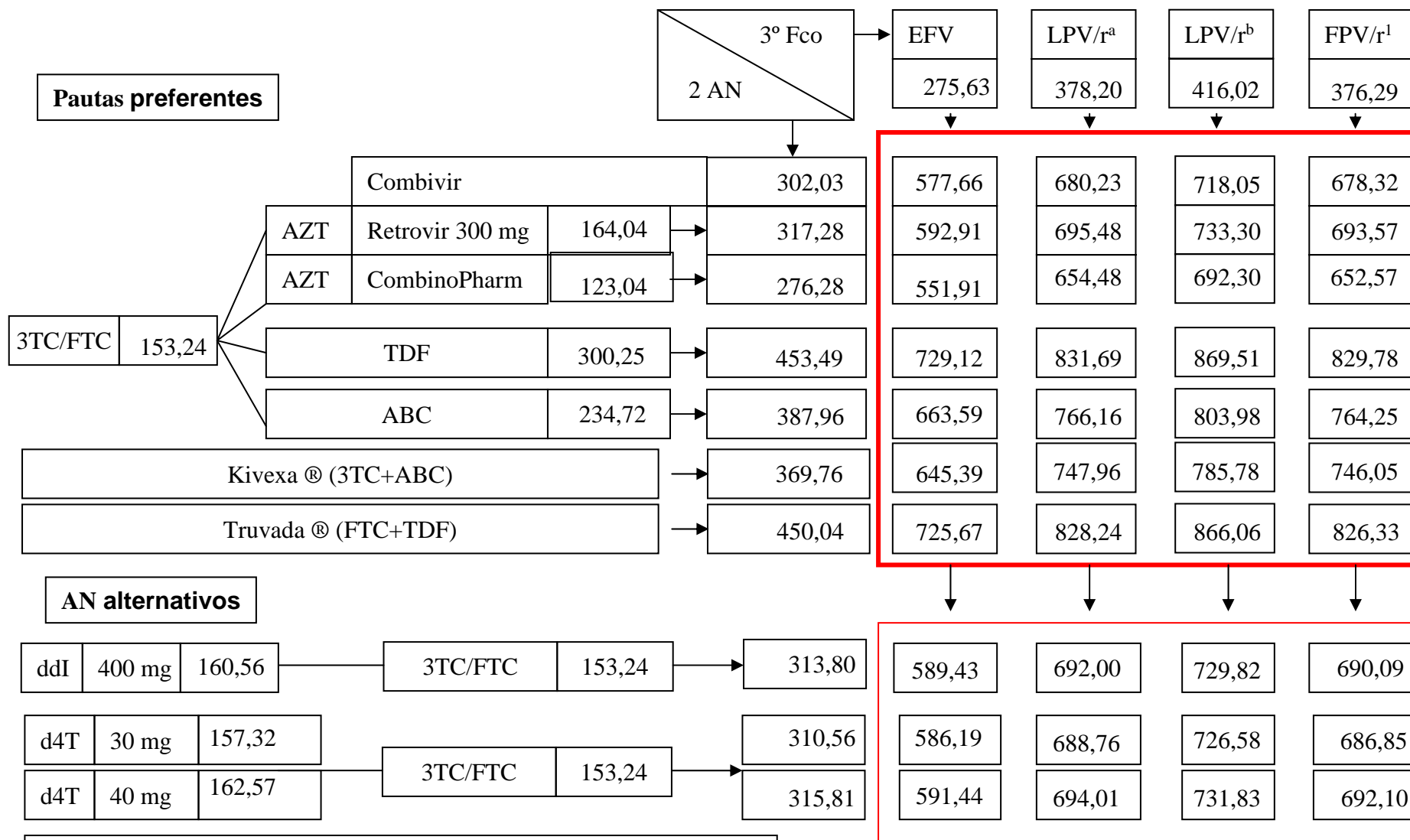
Tabla 23.- Coste mensual (PVL+IVA, en €) de los antirretrovirales de uso más frecuente.

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL+4% IVA)	Coste/ unidad	Unidades/ mes	Coste/ mes	Coste/ mes RTV	Coste total mensual de la pauta	Pauta
Zidovudina	RETROVIR	300 MG 300 COMP	820,20	2,73	60	164,04		164,04	AZT 300 mg/12h
Zidovudina	ZIDOVUDINA COMBINOPHARM	300 MG 300 CAPS	615,18	2,05	60	123,04		123,04	AZT 300 mg/12h
Lamivudina	EPIVIR	300 MG 30 COMP	153,24	5,11	30	153,24		153,24	3TC 300 mg/24h
Zidovudina+ Lamivudina	COMBIVIR	150/300 MG 60 COMP	302,03	5,03	60	302,03		302,03	Combivir 1c/12h
Abacavir	ZIAGEN	300 MG 60 COMP	234,72	3,91	60	234,72		234,72	ABC 300 mg/12h
Abacavir+ Lamivudina	KIVEXA	600/300 MG 30 COMP	369,76	12,33	30	369,77		369,76	Kivexa 1c/24h
Zidovudina+ Lamivudina+ Abacavir	TRIZIVIR	300/150/300 MG 60 COMP	509,93	8,50	60	509,93		509,93	TZV 1c/12h
Didanosina	VIDEX	400 MG 30 CAPS	160,56	5,35	30	160,56		160,56	ddl 400 mg/24h
Didanosina	VIDEX	250 MG 30 CAPS	100,34	3,34	30	100,34		100,34	ddl 250 mg/24h
Estavudina	ZERIT	40 MG 448 CAPS	1213,84	2,71	60	162,57		162,57	d4T 40 mg/12h
Estavudina	ZERIT	30 MG 448 CAPS	1174,65	2,62	60	157,32		157,32	d4T 30 mg/12h
Zalcitabina	HIVID	0.75 MG 100 COMP	137,35	1,37	90	123,62		123,62	ddC 0,75 mg/8h

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL+4% IVA)	Coste/ unidad	Unidades/ mes	Coste/ mes	Coste/ mes RTV	Coste total mensual de la pauta	Pauta
Emtricitabina	EMTRIVA	200 MG 30 CAPS	153,24	5,11	30	153,24		153,24	FTC 200 mg/24h
Tenofovir	VIREAD	245 MG 30 COMP	300,25	10,00	30	300,25		300,25	TDF 300 mg/24h
Emtricitabina+ Tenofovir	TRUVADA	200/245 MG 30 COMP	450,04	15,00	30	450,04		450,04	Truvada 1c/24h
Efavirenz	SUSTIVA	600 MG 30 COMP	275,63	9,19	30	275,63		275,63	EFV 600 mg/24h
Nevirapina	VIRAMUNE	200 MG 60 COMP	207,68	3,46	60	207,68		207,68	NVP 200 mg/12h
Amprenavir	AGENERASE	150 MG 240 CAPS	234,31	0,98	120	117,16	46,72	163,88	APV/r 600/100 mg/12h
Fosamprenavir	TELZIR	700 MG 60 COMP	329,57	5,49	60	329,57	46,72	376,29	FPV/r 700/100 mg/12h
Atazanavir	REYATAZ	200 MG 60 CAPS	454,05	7,57	60	454,05		463,20	ATV 400 mg/24h
Atazanavir	REYATAZ	150 MG 60 CAPS	454,05	7,57	60	454,05	23,36	477,42	ATV/r 300/100 mg/24h
Indinavir	CRIXIVAN	400 MG 180 CAPS	272,22	1,51	120	181,48	46,72	228,20	IDV/r 800/100 mg/12h
Lopinavir+ Ritonavir comp	KALETRA	120 COMP	416,02	3,47	120	416,02		416,02	LPV/r 2 comp/12h
Lopinavir+ Ritonavir caps	KALETRA	180 CAPS	378,20	2,10	180	378,20		378,20	LPV/r 3 caps/12h
Nelfinavir	VIRACEPT	250 MG 270 COMP	306,91	1,14	300	341,02		341,02	NFV 1250 mg/12h

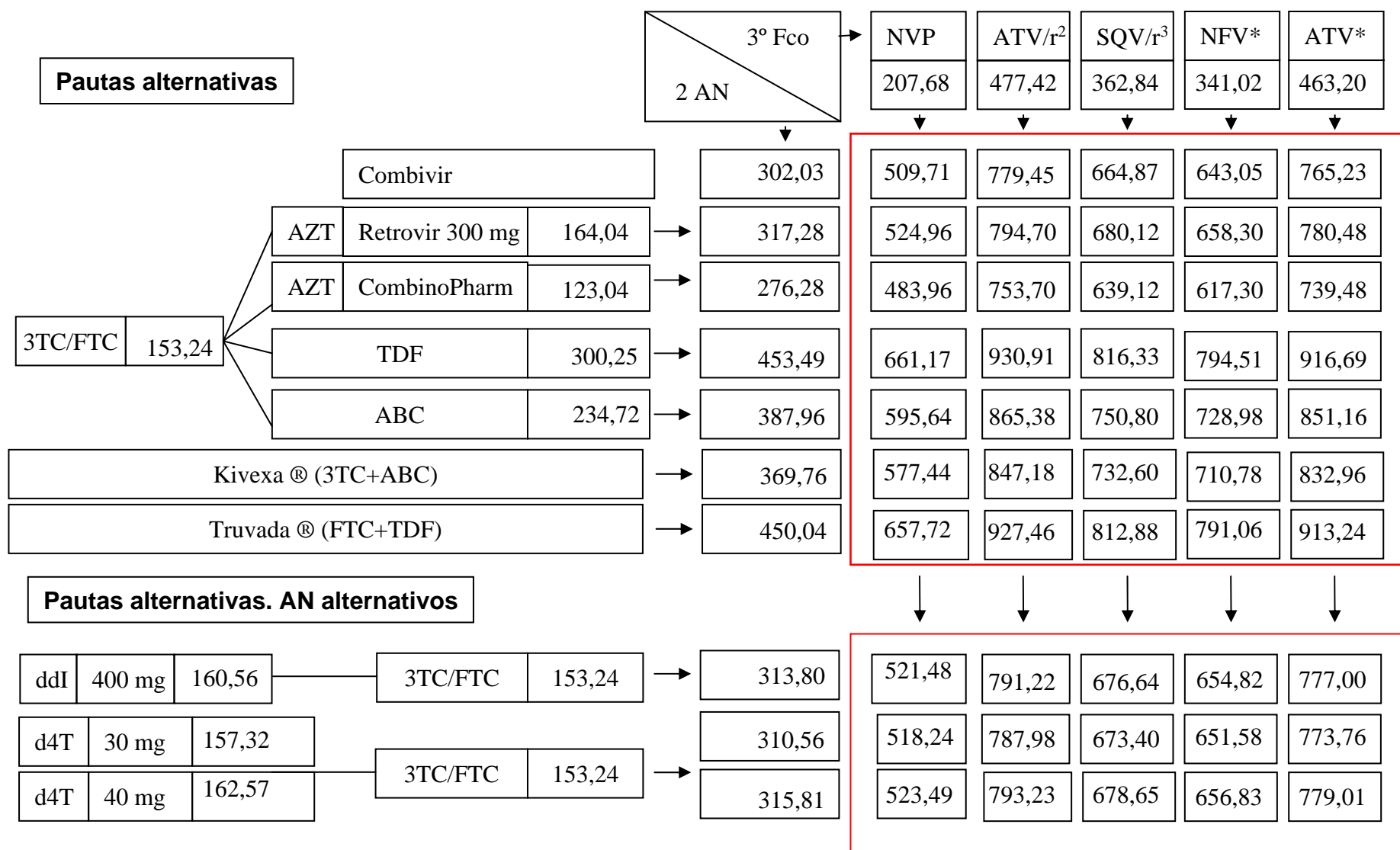
Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL+4% IVA)	Coste/ unidad	Unidades/ mes	Coste/ mes	Coste/ mes RTV	Coste total mensual de la pauta	Pauta
Saquinavir	INVIRASE	500 MG 120 COMP	316,11	2,63	120	316,12	46,72	362,84	SQV/r 1000/100 mg/12h
Saquinavir	FORTOVASE	200 MG 180 CAPS	129,90	0,72	300	216,49	46,72	263,22	SQV/r 1000/100 mg/12h
Ritonavir	NORVIR	100 MG 336 CAPS	261,65	0,78	60	46,72	46,72	46,72	RTV 100 mg/12h
Tipranavir	APTIVUS	250 MG 120 CAPS	733,20	6,11	120	733,20	93,44	826,64	TPV/r 500/200 mg/12h
Enfuvirtida	FUZEON	90 MG/ML 60 VIALES	1586,38	26,44	60	1586,37		1586,37	T20 90 mg/12h

Tabla 24a.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4.: coste mensual (PVL+IVA en € en el año 2006) en función de la pauta seleccionada.



^aFormulación clásica en caps de 133/33 mg. Dosis 400/100 mg c/12h.
^bNueva formulación en comprimidos de 200/50 mg. Dosis 400/100 mg c/12h.

Tabla 24b.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4.: coste mensual (PVL+IVA en € en el año 2006) en función de la pauta seleccionada.



* Pautas recomendadas cuando no es posible utilizar ritonavir como potenciador.
 En caso de no poder utilizar IP ó NN, se recomienda Trizivir®, cuyo coste es de 509,93 €

¹FPV/r 700/100 mg c/12h.
²ATV/r 300/100 mg c/24h.
³SQV-CGD/r 1000/100 mg c/12h.