

Aviso: Aunque el uso de Darunavir/ritonavir en el tratamiento de inicio está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y se incluye entre las pautas de primera elección en estas recomendaciones, en España no se dispone aún de los comprimidos de 400 mg de darunavir, necesarios para poder utilizar la posología recomendada en dicha indicación: (Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg, 1 vez al día)

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero 2009)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida



Panel:

Coordinadores:

Fernando Lozano

Hospital de Valme. Sevilla

Rosa Polo

Secretaría Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid

Melcior Riera

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Redactores:

Jose R. Arribas

Hospital La Paz, Madrid

M^a José Galindo

Hospital Clínico Universitario, Valencia

José Antonio Iribarren

Hospital Donostia, San Sebastián

Hernando Knobel

Hospital del Mar, Barcelona

Jose López Aldeguer

Hospital La Fe, Valencia

Fernando Lozano

Hospital de Valme, Sevilla

Daniel Podzamczar

Hospital de Belvitge, Barcelona

Joaquín Portilla

Hospital General, Alicante

Esteban Ribera

Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona

Antonio Rivero

Hospital Reina Sofía, Córdoba

Jesús Santos

Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Jesús Sanz

Hospital de la Princesa, Madrid

Montserrat Tuset

Hospital Clínic, Barcelona

Pompeyo Viciano

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Consultores:

Antonio Antela

Complejo Univer. Hospitalario, Santiago

Juan Berenguer

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

José M^a Gatell

Hospital Clínic, Barcelona

José María Kindelán

Hospital Reina Sofía, Córdoba

Jaime Locutura

Hospital General Yagüe, Burgos

Julio Arrizabalaga

Hospital Donostia, San Sebastián

Bonaventura Clotet

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Juan González García

Hospital La Paz, Madrid

Pablo Labarga

Hospital Carlos III, Madrid

Juan Carlos López Bernaldo

Hospital Gregorio Marañón, Madrid

Josep Mallolas

Hospital Clínic, Barcelona

Celia Miralles,

Hospital Xeral, Vigo

Santiago Moreno

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Francisco Pasquau

H. Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante

Juan A. Pineda

Hospital de Valme, Sevilla

Federico Pulido

Hospital Doce de Octubre, Madrid

Rafael Rubio

Hospital Doce de Octubre, Madrid

Ferran Segura

Consorti Hospitalari Parc Taulí, Sabadell

Miguel A. Von Wichmann

Hospital Donostia, San Sebastián

Esteban Martínez

Hospital Clínic, Barcelona

José M^a Miró

Hospital Clínic, Barcelona

Rosario Palacios

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Maria Jesús Pérez Elías

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Rosa Polo

SPNS, M. Sanidad y Consumo, Madrid

Melcior Riera

Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

Juan Miguel Santamaría

Hospital de Basurto, Bilbao

Vicente Soriano

Hospital Carlos III, Madrid

Redactor General

Jose López Aldeguer

Hospital La Fe. Valencia

Agradecimientos:

La Junta Directiva de Gesida y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de los doctores Marisa Alvarez, Emilio Fumero, Federico García, Francisco Ledesma, Juan E. Losa, Cindy McCoig, Rainel Sánchez y Oscar Serrano que han contribuido a enriquecer o matizar el documento

Índice

Resumen	10
1. Introducción	
1.1. Metodología	11
1.2. Principios generales	12
2. Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral	
2.1. Linfocitos CD4	13
2.2. Carga viral plasmática del VIH	14
2.3. Niveles plasmáticos de fármacos	15
2.4. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales	16
2.5. Determinación del HLA B5701	18
2.6. Determinación del tropismo	19
3. Infección aguda por VIH	19
4. Tratamiento antirretroviral inicial	
4.1. Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral	22
Evaluación del riesgo de progresión	
Respuesta clínica (progresión a sida o muerte)	
Incidencia de enfermedades no definitorias de sida	
Subgrupos de mayor riesgo de progresión	
Respuesta inmunológica	
Toxicidad de tratamiento antirretroviral	
4.2. ¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?	26
Criterios para la elección de las pautas de antirretrovirales	
Consideraciones generales sobre las combinaciones de fármacos	
Consideraciones sobre elección de un NN o un IP	
4.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido	27
Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de uso de AN	
Recomendaciones sobre nucleósidos	32
Combinaciones de TARV con tres análogos	32
Ensayos que avalan las recomendaciones de uso de tres AN	
Recomendaciones sobre las combinaciones de 3 AN	34

4.4. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN)	
Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de NVP	35
Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de EFV	35
Consideraciones sobre la elección de un régimen con NVP o EFV	37
Recomendaciones sobre no nucleósidos	38
4.5. Inhibidores de la proteasa	
Ensayos que avalan las recomendaciones sobre IP	39
Recomendaciones sobre IP	41
4.6. Inhibidores del correceptor CCR5	
Ensayos que avalan recomendaciones sobre inhibidores de CCR5	42
5. Modificación del tratamiento antirretroviral	
5.1. Fracaso del TARV	
Factores que influyen en el fracaso terapéutico	43
Criterios de cambio de TARV por fracaso virológico	
Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico	
5.1.1. Cambio de TARV tras fracaso precoz	46
5.1.2. Cambio de TARV en el fracaso avanzado (TARV de rescate)	46
Inhibidores de la proteasa potenciados	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	
Inhibidores de la unión	
Inhibidores de la integrasa	
Suspensión del TARV en múltiples fracasos terapéuticos	
Tratamientos con pautas de TARV no supresoras	
Recomendación de cambio de TARV por fracaso virológico	56
5.2. Simplificación del TARV	
Reducción del número de fármacos	57
Reducción del número de comprimidos y/o de dosis	58
Simplificación a regímenes de administración una vez al día	61
Recomendaciones sobre simplificación	63

6. Adherencia	64
7. Efectos adversos del tratamiento antirretroviral	66
8. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas	70
9. Hepatopatía crónica y tratamiento antirretroviral	73
Infección VIH, TARV e Historia natural hepatitis crónica	
Toxicidad hepática de los FAR en pacientes con hepatopatía	
Uso de antirretrovirales en pacientes con hepatopatía	
Tratamiento de la hepatitis por virus de la hepatitis C	
Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados	
10. TARV en el embarazo y prevención de la transmisión materno fetal	76
11. Profilaxis postexposición	79
Profilaxis post-exposición ocupacional	
Profilaxis post-exposición no ocupacional	
12. Nuevas estrategias terapéuticas	81
Interrupciones supervisadas del tratamiento	
Tratamientos inmunomediados	
Inmunizaciones terapéuticas	
Nuevos antirretrovirales	
13. Coste comparativo de combinaciones de fármacos antirretrovirales	85
14. Tablas	87
15. Bibliografía	162

Tablas

Tabla 01. Exploraciones complementarias en la valoración y seguimiento de los pacientes con infección por el VIH	88
Tabla 02. Indicaciones pruebas de resistencias	89
Tabla 03. Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos	90
Tabla 04. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa	91
Tabla 05. Inhibidores de la TI analogos de nucleosido	92
Tabla 06. Inhibidores de la TI no nucleosidos	92
Tabla 06. Inhibidores de la TI no nucleosidos	98
Tabla 07. Inhibidores de la proteasa	105
Tabla 08. Maraviroc y raltegravir	129
Tabla 09. Inhibidores de la fusion	132
Tabla 10. Adherencia	133
Tabla 11. Toxicidad familias FARV	134
Tabla 12. Toxicidad por organos o aparatos	135
Tabla 13. Diagnostico y tratamiento dislipemia	138
Tabla 14. Diagnostico y tratamiento diabetes	139
Tabla 15. Impacto metabólico del TARV	140
Tabla 16. Diagnostico y tratamiento alteracion distribucion grasa corporal	141
Tabla 17. Ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepatica	142
Tabla 18. Seguridad TARV en embarazo	153
Tabla 19. Profilaxis post exposicion	154
Tabla 20. Coste del TARV inicial	155
Tabla 21. Coste ARV individuales	158

Abreviaturas usadas:

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AN	Inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CVP	Carga viral plasmática
d4T	estavudina
ddC	Zalcitabina (ya no comercializado)
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
IInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
IST	Interrupción estructurada del tratamiento
ITT	Análisis por intención de tratamiento
IU	Inhibidores de la unión al receptor CCR5
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
NVP	Nevirapina

OT	Análisis “en tratamiento”
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RTG	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TARV	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TDF	Tenofovir DF
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TPV	Tipranavir
ZDV	Zidovudina

Resumen

Objetivo: Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) para los adultos infectados por el VIH.

Métodos: Estas recomendaciones se han consensuado por un panel de expertos 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. 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: 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) y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (NN) o 2 AN y 1 inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r). Se recomienda iniciar el TARV en los pacientes con infección por VIH sintomática. En los pacientes asintomáticos el inicio de TARV se basará en los resultados de determinación de linfocitos CD4 (CD4/ μ L), en la carga viral plasmática (CVP) y en las comorbilidades del paciente: 1) Si los linfocitos CD4 son inferiores a 350 células/ μ L se recomienda iniciar el TARV; 2) En caso de que los linfocitos CD4 se encuentren entre 350 y 500 células/ μ L se recomienda el tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con criterios de tratamiento, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía VIH, CVP superior a 100000 copias/mL, proporción de CD4 inferior a 14%; 3) Si los linfocitos CD4 son superiores a 500 células/ μ L en general se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse el mismo si se da cualquiera de las circunstancias citadas antes. 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 tras los fracasos del TARV son limitadas pero los nuevos fármacos posibilitan la consecución de CVP indetectable en pacientes multitratados. Los estudios genotípicos son de utilidad. La toxicidad es un factor cada vez menos limitante del TARV cuyos beneficios superan los posibles perjuicios. También se comentan los criterios de TARV en la infección aguda, embarazo y profilaxis postexposición así como el manejo de la coinfección por el VIH y los VHC y VHB.

Conclusiones: La cifra de linfocitos CD4, la CVP y las comorbilidades del paciente son los factores de referencia más importantes 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 mucho más individualizadas para conseguir en cualquier circunstancia el objetivo de CVP indetectable.

1. INTRODUCCION

El tratamiento antirretroviral (TARV) evoluciona con tal rapidez que exige una frecuente actualización de sus recomendaciones. Desde que en 1995 el Plan Nacional Sobre el Sida (PNS) y su Consejo Asesor Clínico editaran las primeras “Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en el adulto”¹, este organismo junto al Grupo de Estudio de Sida (Gesida) de la SEIMC han actualizado estas recomendaciones con periodicidad anual, publicándolas en la revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica o en sus respectivas páginas web². Otras instituciones y sociedades científicas elaboran y actualizan sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales (FAR)^{3, 4}.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales que tratan a pacientes infectados por el VIH cuál es el estado del arte del TARV en el momento de su actualización. Se incluyen algunos aspectos del tratamiento que tanto Gesida y el PNS, en colaboración con otras sociedades científicas han elaborado in extenso, a las que se remite al lector interesado en el tema.

1.1. Metodología

El Panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y en el uso de los FAR. Estos profesionales han sido designados por la Junta Directiva de Gesida y la Secretaría del PNS y aceptado voluntariamente. Los miembros se han dividido en grupos formados por un redactor y varios consultores para actualizar cada capítulo de las recomendaciones. Dos miembros del panel actúan como Coordinadores (FLL y MR) y uno como Redactor General (JLA).

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. Con esta recopilación el redactor de cada grupo actualiza su capítulo, somete sus aportaciones a los consultores que, a su vez, sugieren cambios en el mismo. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento final en el que se resaltan las novedades. Con posterioridad el documento se discute y consensua en una reunión presencial a la que están invitados todos los miembros de Panel y, finalmente, si quedara algún aspecto pendiente se concluye en la Red. Tras ello se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y quien esté interesado pueda sugerir matices o cambios que el Panel puede aceptar *a posteriori*.

El grado de evidencia científica aportado por un estudio de investigación es esencial si sus resultados van a matizar una recomendación de práctica clínica. La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio y es un concepto epidemiológico y bioestadístico incorporado en este tipo de documentos y a la Medicina Basada en la Evidencia^{5, 6}.

Para la elaboración de estas recomendaciones es fundamental el análisis de ensayos clínicos controlados que demuestren de modo claro los resultados de cada intervención terapéutica, pero aprovechamos la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de caso-control. Por ello se han seguido los niveles de

recomendación utilizados en versiones anteriores que, según la procedencia de los datos, son: **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.

Se debe recordar que los datos sobre TARV cambian frecuentemente, por lo que los lectores deben consultar con regularidad otras fuentes de información.

1.2. Principios generales

Tras más de 20 años de estudios clínicos con FAR efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH y utilizando los fármacos en distintas combinaciones se pueden establecer los siguientes principios:

1. El TARV se basa en combinaciones de al menos tres fármacos ya que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia^{7,8}.
2. La adherencia al TARV desempeña un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral⁹. Por ello es imprescindible que cada centro hospitalario tenga una estrategia para mejorar el cumplimiento del TARV mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales implicados.
3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la CVP son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARV³. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. Ambos son factores predictivos independientes 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 las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de supervivencia)^{10,11}.
4. El objetivo del tratamiento es reducir la CVP por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.
5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de los fármacos y continúa su replicación^{3,12}. La detección de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico. Asimismo, puede ser útil medir los niveles plasmáticos de fármacos en determinadas situaciones clínicas.
6. Con las pautas actuales de TARV es posible la restauración del sistema inmune cuantitativa y cualitativamente independientemente de la inmunodepresión de partida^{13,14}. La recuperación es lenta y constante mientras el TARV sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.
7. En diciembre de 2008 disponemos de 23 FAR comercializados que pertenecen a seis familias y, además, se pueden usar, mediante programas de acceso expandido y/o uso compasivo, otros fármacos lo que posibilita estrategias terapéuticas mucho más dinámicas e individualizadas.
8. La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral¹⁵.
9. Es probable que haya diversas pautas de TARV similares en cuanto a potencia anti-retroviral^{2,3,12}. La elección dependerá de las preferencias del médico o paciente, de

los efectos secundarios, adherencia, tratamientos previos y resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y costes.

10. La recomendación de iniciar el TARV sólo cuando los CD4 son inferiores a 350 se debe, fundamentalmente al temor a los efectos secundarios¹⁶, a las dificultades de adherencia⁹ y el riesgo de desarrollo de resistencias¹⁷. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH¹⁸ y de restaurar la respuesta inmunespecífica frente al mismo^{13, 19}. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerancia y simplicidad, así como el incremento de opciones de rescate tras un fracaso virológico ha reabierto el debate sobre este tema y algunos expertos abogan por recomendaciones menos restrictivas para iniciar el tratamiento.

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 adecuados²⁰.

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 los pacientes y 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 indicar el TARV, monitorizar su eficacia y tomar decisiones respecto a cambios.

Existen otros parámetros que, aunque no intervienen directamente en el inicio del TARV, se deben realizar igualmente en la evaluación inicial o en el seguimiento ya que pueden matizar las decisiones terapéuticas (Tabla 1).

2.1. Linfocitos CD4

El número de linfocitos CD4 es el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección VIH y necesidad de TARV. Un objetivo del TARV es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los CD4, que es evidente en las primeras semanas de tratamiento^{13, 14, 21-23}. Además del número de linfocitos CD4 se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria pudiendo retirar las profilaxis de infecciones oportunistas²¹⁻²⁴. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4, hay una disminución de los CD8 y otros marcadores de activación del sistema inmune^{21, 22}.

El aumento de la cifra de CD4 es lento pero constante en el tiempo. No hay datos que definan cuál es la respuesta inmunológica adecuada. Se admite, según estudios de cinética celular, que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 CD4/ μ L²⁵. No es raro observar una discordancia entre respuesta virológica e inmunológica: pacientes que mantienen una cifra de CD4 estable o que disminuye a pesar de tener una CVP no detectable²⁶⁻²⁹. En esta situación puede existir carga viral detectable en tejido linfático por un TARV subóptimo²⁸. Sin embargo, esta linfopenia puede deberse a otras causas como hipertensión portal, toxicidad farmacológica, etc. En este sentido, se ha sugerido que en cirróticos se pueda usar el porcentaje de CD4 para la toma de decisiones^{30, 31}, aunque también en estos pacientes el número de CD4 ha de-

mostrado ser el mejor predictor de riesgo³². Por otra parte, se ha comunicado la posibilidad de suspender la profilaxis frente a *P. jiroveci*, en pacientes con <200 CD4/ μ L si la CVP está suprimida lo que orienta a que la supresión viral continuada debe ser necesaria para la reconstitución de la función inmune³³.

En los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3-6 meses y ante un hallazgo que oriente a tomar una decisión terapéutica, debe repetirse en 3-4 semanas^{34, 35}. Se aconseja la repetición del recuento de linfocitos CD4 antes de tomar la decisión de iniciar el TARV.

Recomendación

- Se debe controlar el número de linfocitos CD4 ya que es el parámetro más importante para decidir el inicio del TARV (**nivel B**).

2.2. Carga viral plasmática del VIH

El objetivo del TARV es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero. La CVP desciende rápidamente (1-2 \log_{10}) al inicio del TARV y el nadir, que se alcanza a las 4-8 semanas, se correlaciona con la duración de la respuesta³⁶⁻³⁹. Los pacientes con CVP muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles <50 copias/mL⁴⁰.

El objetivo de supresión de la CVP es llegar a una cifra inferior a 50 copias/mL, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones^{41, 42} y la duración de la respuesta virológica es mucho mayor (frente a los que mantienen CVP entre 50 y 500 copias/mL)³⁷. En los pacientes con CVP controlada se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (*blips*)⁴³ que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. La patogenia de los *blips* no está clara y se ha sugerido que la activación inmune por infecciones intercurrentes estimularían las células crónicamente infectadas (reservorios) con aparición transitoria de CVP⁴⁴. La mayoría de estudios no relacionan los *blips* con fracaso virológico⁴⁵⁻⁴⁸, aunque un pequeño porcentaje pueden desarrollar fracaso virológico con aparición de mutaciones de resistencia^{49, 50}.

Los criterios de respuesta y fracaso virológicos son:

Respuesta virológica: CVP <50 copias/mL a las 16-24 semanas de TARV. Estos pacientes suelen tener una reducción de la CVP >1 \log_{10} al mes, y a los 3-6 meses la CVP es indetectable.

Fracaso virológico: Cualquiera de las siguientes situaciones a) CVP detectable a las 24 semanas de TARV, o b) si tras alcanzar una CVP indetectable (<50 copias/mL), ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de inicio del TARV para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente la determinación se hará cada 3-6 meses. Si la medida de la CVP se efectúa tras un proceso viral intercurrente o vacunación puede haber brotes transitorios de la CVP⁵¹.

Recomendaciones

- Se debe conocer la CVP ya que es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario al número de CD4 (**nivel A**).

- Se debe controlar la eficacia del TARV mediante la CVP que es el parámetro principal para evaluar la misma, definir su fracaso y para tomar decisiones de cambio **(nivel B)**.
- Debe utilizarse una técnica de determinación de CVP cuyo dintel de detección sea <50 copias/mL y usar siempre la misma técnica. **(nivel B)**
- Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función de un resultado, se debe confirmar la CVP con una segunda determinación **(nivel B)**.

2.3. Niveles plasmáticos de fármacos

Las concentraciones plasmáticas de algunos FAR se correlacionan con su eficacia o toxicidad por lo que se ha sugerido que la determinación de los niveles plasmáticos podría ser útil para optimizar su uso⁵².

Se conocen determinadas situaciones clínicas o factores que pueden inducir variaciones importantes en los niveles plasmáticos de los FAR lo que justificaría su determinación⁵³. Entre ellos están el sexo, edad, peso y superficie corporal, los niveles de alfa1-glucoproteína y variaciones en las isoformas del citocromo P450, las interacciones medicamentosas, el embarazo, la insuficiencia hepática o renal.

La monitorización de los niveles plasmáticos se limita a NN e IP ya que la determinación de la forma activa de los AN (intracelular) presenta una variabilidad inter e intra-paciente tan amplia que dificulta su uso clínico.

El valor de los niveles de IP con respecto a su eficacia ha perdido vigencia desde que se utilizan potenciados aunque ha aumentado su valor para reducir toxicidad. Los datos que relacionaban niveles plasmáticos de IP y eficacia se obtuvieron en los estudios de desarrollo donde se utilizaron en monoterapia⁵⁴. Los estudios en regímenes de combinación han mostrado resultados dispares, variando según línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos acompañantes (otros IP o NN) o potenciación con RTV⁵⁵⁻⁶¹. En cuanto a toxicidad, se ha demostrado una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias (RTV), alteraciones renales (IDV), hepatotoxicidad (NVP), colesterol total y triglicéridos (LPV/r)⁶²⁻⁶⁶. Igualmente hay datos que sugieren que los pacientes que alcanzan concentraciones más elevadas de EFV tienen mayor riesgo de síntomas neuropsiquiátricos^{67, 68}.

Las limitaciones del uso rutinario de niveles plasmáticos en la clínica diaria son múltiples, por una parte no existen estudios prospectivos que demuestren su utilidad en mejorar la eficacia y por otra, la ausencia de rangos terapéuticos asociados a respuesta terapéutica o la posibilidad de reducir reacciones adversas. Otra limitación es la no disponibilidad de la técnica en la mayoría de los laboratorios.

Recomendación

- La medición de niveles podría ser de ayuda en el manejo de situaciones clínicas concretas (interacciones farmacológicas, TARV en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbidas, insuficiencia hepática o renal) **(nivel C)**.

2.4. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

La tasa de mutación espontánea de los retrovirus se estima en un nucleótido por cada 10^4 ó 10^5 nucleótidos y copia de la cadena del ARN⁶⁹⁻⁷¹. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es de un día y se estima que la vida media del virus en plasma es de 6 horas⁷²⁻⁷⁵. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa y de la rápida renovación de la población viral produce un acúmulo de gran cantidad de variantes virales, que reciben el nombre de cuasi especies. 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} .

Las mutaciones que confieren resistencia pueden existir en estas cuasi especies, pero representan una proporción mínima de la población viral hasta que se ve sometida a la presión selectiva del TARV⁷⁴. Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral⁷⁶⁻⁷⁸.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Para cada FAR existen unas llamadas “principales”, cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de resistencia y que reducen la eficiencia biológica del virus (*fitness*) y otras “secundarias” que, en menor medida, también contribuyen a la resistencia y que, en general, actúan modificando la capacidad replicativa viral.

Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas¹⁷. Las genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas diana de los fármacos (transcriptasa inversa, proteasa, integrasa, envuelta), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los distintos fármacos. Ambas comparten limitaciones como la dificultad de detección cuando la población mutada es <20% de la población viral o la CVP es <1000 copias/mL¹⁷, aunque técnicas recientes van reduciendo ambas limitaciones. Las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV⁷⁹ activo ya que la población viral resistente será sustituida por otra sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Los resultados de estas pruebas se deben interpretar teniendo presente los estudios previos de resistencia, la historia terapéutica y la adherencia.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí¹⁷. Las técnicas genotípicas son más sencillas, rápidas y accesibles para la mayor parte de laboratorios y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que se detecten cambios de susceptibilidad en las pruebas fenotípicas. Su mayor limitación estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación para algunos fármacos. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere el conocimiento previo por parte del clínico de la influencia que tiene cada mutación detectada en la eficacia de cada fármaco. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de las distintas concentraciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a los FAR, hayan sido utilizados o no. Existe una buena correlación entre las dos técnicas existentes en la actualidad, *Virologic Phenosense* y *Virco Antivirogram*⁸⁰. Sus mayores desventajas son el coste, la disponibilidad limitada y demora en la obtención de resultados.

Para superar estas desventajas se ha desarrollado el fenotipo virtual⁸¹, obtenido a partir de una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Ante un determinado genotipo el sistema busca todos los genotipos coincidentes en la base de datos y calcula el fenotipo medio de estos pacientes. En una modificación reciente (VircoType[®]) se añade información de predicción de la respuesta: proporción de pacientes con respuesta máxima o reducida y ausencia de respuesta (puntos de corte clínicos). Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos^{80, 81} sobre todo con 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)⁸²⁻⁸⁴.

Numerosos trabajos han estudiado, en países desarrollados, la prevalencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda o crónica. Se sabe que la mayoría de las mutaciones puede detectarse durante años y que su prevalencia ha aumentado llegando a superar el 10%⁸⁵⁻⁸⁷. En España en un estudio multicéntrico de pacientes con infección reciente se encontró que el 14% de las cepas tenía mutaciones primarias⁸⁸, pero datos más recientes muestran una reducción de la prevalencia en los diagnósticos nuevos a 10%^{89, 90}. Por ello se debe realizar una prueba genotípica en el momento del diagnóstico. Un estudio coste-eficacia relativo a la ventaja de efectuar la prueba genotípica a todos los pacientes con infección crónica antes de iniciar el TARV, ha demostrado que la misma es coste-eficaz a la hora de preservar fármacos y que, por tanto, debería incluirse en la práctica habitual^{91, 92}. Se debería considerar repetir el genotipado antes de iniciar el TARV en caso de diferir éste por la posibilidad de haber sufrido una reinfección.

En España se está llevando a cabo una recogida de información sobre mutaciones de resistencia en pacientes en fracaso virológico atendidos en diferentes centros hospitalarios españoles integrados en la Plataforma de Resistencias de la Red Española de Investigación en Sida (RIS). Próximamente estará disponible a través de su portal electrónicoⁱ y permitirá el acceso a un sistema de interpretación en tiempo real de los genotipos de resistencia según los criterios de la RIS.

No se conoce la utilidad de la detección de poblaciones minoritarias que se escapan al estudio genotípico convencional^{93, 94}.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Con el uso de la CVP en el seguimiento de los pacientes con infección por VIH se ha evidenciado la relación entre aparición de mutaciones resistencias y fracaso virológico. Sin embargo este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos ya que es muy claro en los AN y NN pero existen datos contradictorios con los IP con los que se ha constatado fracaso virológico sin evidencia de resistencias⁹⁵. En este sentido se ha definido el fenómeno de resistencia celular ya que se han detectado la existencia de bombas de expulsión de los FAR en la membrana de los linfocitos y otras células. Se han descrito el MDRP-1 (glicoproteína-P) para los IP y la MDRP-4 para los AN⁹⁶. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

ⁱ http://www.retic-ris.net/default_principal.asp?idc=&idioma=2

Los estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico comparan la eficacia del cambio de TARV cuando se realiza según las distintas pruebas de resistencia (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con o sin consejo de expertos o en función de la historia terapéutica previa y/o la experiencia clínica de los médicos⁹⁷⁻¹⁰⁵. Un metaanálisis de los primeros estudios comunicados puso de manifiesto que el uso del genotipo para diseñar el TARV de rescate frente al estándar (historia terapéutica y experiencia del médico) se asociaba con un control virológico significativamente mayor a los 3 y 6 meses¹⁰⁶. Estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon los métodos fenotípicos frente al manejo estándar¹⁰⁶. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se han comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{104, 105}. Se requieren pues más datos para aclarar el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TARV.

Recomendaciones

- Se deben estudiar las mutaciones de resistencia ya que su conocimiento permite un mejor uso de los fármacos **(nivel A)**
- Se considera indicada la realización de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial en las situaciones expuestas en la Tabla 2) **(Nivel B)**.

2.5. Determinación del HLA B*5701

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a ABC es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y gastrointestinales y un exantema de intensidad creciente, pudiendo ser fatal en caso de continuar con el fármaco o reintroducirlo. Suele aparecer durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se presenta en el 5-8% de los pacientes que toman ABC y es la causa más frecuente de sus discontinuación¹⁰⁷. Se sabe que la RHS es más frecuente en la población blanca y se dispone de una prueba cutánea (parche) para su confirmación.

Estudios farmacogenéticos han identificado que la RHS ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701. En un ensayo (PREDICT) en el que los pacientes se aleatorizaron a comenzar TARV con ABC o comenzar sólo si el HLA*5701 era negativo, se valoró la RHS por datos clínicos que se confirmaron con una prueba cutánea (confirmación inmunológica). La prevalencia del HLA B*5701 en esta cohorte era del 5,6%. La genotipificación del HLA B*5701 redujo la incidencia de sospecha clínica de RHS (3,4% frente 7,8%) y la inmunológica (0% frente a 2,7%) siendo el valor predictivo negativo de esta prueba del 100%¹⁰⁸. Se ha validado esta prueba en población negra confirmando los resultados¹⁰⁹.

El ABC no debe utilizarse en personas portadores del alelo HLA B*5701. Si el HLA B*5701 es negativo no se descarta la posibilidad de RHS y debe informarse y controlar estos pacientes respecto a la RHS cuando se inicia tratamiento con ABC.

Recomendaciones

- Se deben determinar el HLA B*5701 a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar TARV con ABC **(nivel A)**

- Si el HLA B*5701 es positivo no se debe prescribir ABC (**Nivel A**)
- Si se prescribe ABC sin conocer el HLA B*5701, debe informarse al paciente y estar alerta para detectar síntomas de la RHS (**Nivel C**)

2.6. Determinación del tropismo del VIH

El VIH entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4, seguido de la unión a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y a continuación se produce la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH a la célula invadida. Los inhibidores del CCR5 (maraviroc, vicriviroc) son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH en la célula¹¹⁰.

Tras la infección por el VIH la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). En caso de no llevar tratamiento el virus evoluciona a cepas que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4), pudiendo encontrar igualmente cepas duales o mixtas (D/M) que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de CD4 y aumento de la inmunodepresión ya que se consideran más patogénicas¹¹¹. En los pacientes multitratados con CVP detectable las cepas X4 o D/M son más prevalentes, pudiendo llegar a superar el 50% en caso de CD4 <100 células/ μ L^{112, 113}.

Actualmente existe una técnica fenotípica para la detección del tropismo (TrofileTM, Monogram Biosciences, USA) que se realiza en un solo centro (California, USA) y que llega a detectar la población X4 o D/M cuya proporción supere el 0.3% en una CVP \geq 1000 copias/mL (prueba ultrasensible)^{114, 115}. Existen técnicas genotípicas de detección de tropismo (actualmente no comercializadas) en las que se efectúa la secuenciación de la región V3 de gp120 (semejante a la realización de un test de resistencias genotípico) y posteriormente al resultado se le aplica alguna de las reglas de interpretación disponibles en la Webⁱⁱ. En España, en la misma Web de resistencias de la Red de Investigación en Sida se podrá interpretar el resultado de esta secuenciación.

Recomendación

- Se recomienda siempre la realización de una prueba de tropismo antes de iniciar el tratamiento con maraviroc (**nivel A**)

3. INFECCIÓN AGUDA POR VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común¹¹⁶⁻¹²⁰. El cuadro clínico es similar a la mononucleosis o a una meningoencefalitis viral¹²⁰. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias¹²¹. Debe sospecharse en toda persona con conducta de riesgo y síntomas compatibles. Las determinaciones necesarias para el diagnóstico difieren de la infección crónica. Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (período ventana)

ⁱⁱ <http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm/>.

debe determinarse la CVP¹²² que se detecta a partir de la primera semana, precede a los síntomas y tiene una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 97% respectivamente. La CVP suele estar muy elevada ($>6 \log_{10}$) en la infección aguda y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La seroconversión se detecta 1-2 semanas más tarde¹²¹. La técnica de *Western blot* con la que se confirma el diagnóstico puede ser negativa o indeterminada y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su positividad. El término infección aguda (diagnóstico antes de la seroconversión) no debe confundirse con infección reciente que es la que tiene menos de seis meses de evolución¹²⁰.

Desde la descripción de los primeros casos de infección aguda se sabe que la progresión a sida es más rápida en los pacientes sintomáticos. En estudios de cohortes que han analizado la historia natural de la infección VIH se ha evidenciado que la progresión a sida o muerte se asociaba a factores iniciales de la infección como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda¹²³ (mayor riesgo a mayor número de síntomas), descenso inicial de CD4 (mayor riesgo si <500)¹²⁴, nivel de CVP a partir del 4º mes (mayor progresión si *setpoint* $>100\ 000$ copias/mL)¹²³, y al ADN proviral inicial (mayor progresión si es $>3,4 \log_{10}$ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica)¹²⁴.

El TARV en la infección aguda puede tener ventajas e inconvenientes^{120, 125}. Ventajas teóricas serían acortar la duración de los síntomas, suprimir la replicación viral, reducir el riesgo de transmisión del VIH (muy elevado en la infección aguda)¹¹⁷, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio) y preservar o restaurar el sistema inmunitario y la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{116, 126-130}, lo que podría permitir el control inmunológico de la replicación viral, modificar la historia natural, disminuir el riesgo de progresión y mejorar el pronóstico de la infección por VIH. Por el contrario, la principal desventaja del TARV en la fase aguda es su duración indefinida (ya que no erradica la infección)¹¹⁶ y el riesgo de efectos secundarios o desarrollo de resistencias, así como el tratamiento innecesario de los posibles no progresores.

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda es controvertido^{131, 132}. La información disponible se ha obtenido de series pequeñas, generalmente sin grupo control, en países desarrollados, con pacientes infectados por el subtipo B y con pautas de TARV similares a las utilizadas en la infección crónica. No hay estudios publicados que hayan evaluado si otras pautas (TARV con inhibidores de la entrada y/o de la integrasa) pueden ser más efectivas en este escenario. Hasta ahora no se ha demostrado un beneficio clínico en términos de reducir la progresión a sida o muerte¹³¹, aunque en algún estudio se ha visto una mejor evolución inmunológica y virológica en pacientes tratados¹³³⁻¹³⁵.

En cualquier caso, si se decide iniciar TARV las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica y la respuesta virológica a IP o NN similar^{134, 136, 137}. Como en la infección crónica siempre debe efectuarse un test de resistencias, se vaya a iniciar TARV o no, por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes. Además, se ha descrito algún caso de infección aguda por una cepa multiresistente y fenotipo dual (R5 y X4) con una rápida progresión a sida^{138, 139}. Dado que la prevalencia de cepas con resistencia a NN es mayor que a IP en pacientes con infección reciente, si se decide

iniciar TARV y todavía no está disponible el resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en IP. Se ha observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia asociadas al TARV es similar a la de los pacientes con infección crónica¹⁴⁰⁻¹⁴².

Para evitar el TARV indefinido y conseguir los objetivos mencionados previamente se han planteado diversas estrategias^{120, 125}: 1) Administrar el TARV durante un periodo limitado de tiempo; 2) Administrarlo de forma intermitente, a fin de potenciar la respuesta VIH-específica y controlar la replicación viral sin FAR; 3) Combinar el TARV con inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) o citoquinas (IL-2); y, 4) Asociar TARV y vacunas terapéuticas. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha conseguido que el sistema inmune controle la replicación viral en ausencia de TARV, por lo que en la actualidad si se inicia el tratamiento durante la infección aguda probablemente se deba mantener de forma indefinida.

La eficacia del TARV durante un periodo variable se ha evaluado en estudios de cohortes en los que se han comparado pacientes con infección aguda o reciente tratados frente a no tratados. Los resultados de la mayoría de estos estudios no han conseguido demostrar un beneficio clínico, virológico ni inmunológico a las 48-144 semanas de interrumpir el tratamiento, mientras que en otros, sólo una pequeña proporción de los pacientes tratados mostraban un *setpoint* de CVP más bajo, mejores cifras de CD4 o mantenían la respuesta inmunespecífica frente al VIH^{136, 143-155}. Habrá que esperar a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que están en marcha (estudio SPARTAC) para poder valorar adecuadamente los potenciales beneficios de esta estrategia terapéutica.

La administración de TARV intermitente con el fin de potenciar la respuesta VIH inmunespecífica para controlar la replicación viral no ha conseguido buenos resultados, siendo testimonial la proporción de pacientes que mantenía la respuesta inmune y el control de la replicación viral sin TARV a las 96 semanas^{130, 156, 157}. Además esta estrategia de interrupción estructurada no está exenta de la aparición de resistencias^{158, 159}.

La estrategia de asociar al TARV citoquinas como interferón-pegilado o IL-2, a fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria¹⁶⁰⁻¹⁶² tampoco ha conseguido sus objetivos. Se han efectuado estudios con interferón pegilado¹⁶³ o inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) para reducir la activación del sistema inmune y controlar la replicación viral^{159, 164-166}. Algunos de estos estudios solamente han podido demostrar mayor toxicidad¹⁵⁹.

Finalmente, las vacunas terapéuticas asociadas o no a TARV con el fin de restaurar o potenciar la respuesta inmunespecífica frente al VIH tampoco han mostrado mejores resultados¹⁶⁷. Se sabía que en modelos animales algunas vacunas habían sido satisfactoria^{168, 169}, pero los resultados de dos ensayos clínicos doble ciego en humanos han sido desalentadores^{170, 171}. Tanto el estudio QUEST¹⁷⁰ (TARV frente a TARV más vacuna ALVAC-HIV, y frente a TARV más vacuna ALVAC-HIV más Remune[®]) como en el ensayo clínico¹⁷² que comparó diferentes dosis de una vacuna que usaba el virus de la viruela aviar (*Avipox*) con los genes *gag/pol* del VIH insertados, la respuesta virológica e inmunespecífica fue similar al grupo placebo.

Recomendaciones

- No se recomienda iniciar TARV en los pacientes con infección aguda por no existir suficiente evidencia científica **(nivel B)**^{120, 125}.
- Solamente se recomienda TARV cuando existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas y tras explicar al paciente sus ventajas e inconvenientes. Las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica **(nivel C)**^{134, 136, 137}.
- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias al diagnóstico de la infección aguda, se vaya a iniciar TARV o no, **(nivel B)**^{88, 138, 139}.
- Si no se dispone de estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r **(nivel C)**⁸⁸.
- En los pacientes no tratados se recomienda evaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando ya la infección es crónica **(nivel A)**.

4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

En los pacientes sin tratamiento previo, se debe valorar individualmente cuándo iniciar el TARV y qué combinación de fármacos utilizar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de cada opción. La disposición y la motivación del paciente para iniciarlo es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezar.

4.1. Cuándo iniciar el TARV

Se dispone de combinaciones de FAR que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático permitiendo la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico^{7, 13, 173}. En ediciones previas de estas guías se hacía énfasis en la influencia en el balance riesgo/beneficio del TARV de la toxicidad a medio-largo plazo de los FAR, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida⁹. Aunque todos estos factores siguen siendo muy importantes, es justo reconocer que el número de opciones terapéuticas, la eficacia, la seguridad y la simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales han aumentado marcadamente durante los últimos cinco años¹⁷⁴. Además, debido fundamentalmente al uso de IP/r, el riesgo de desarrollo de multiresistencia ha disminuido considerablemente.

Gracias al TARV se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH. A pesar de todos estos avances la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH que recibe TARV está acortada con respecto a la de la población general^{175, 176}. Se ha comunicado que sólo los pacientes que han recibido TARV durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 >500 células/ μ L tienen una mortalidad similar a la población general¹⁷⁷.

El aumento de la eficacia, seguridad y simplicidad del TARV junto con el reconocimiento de que aún existe margen de mejora en el aumento de la esperanza de vida del paciente infectado por VIH ha vuelto a plantear el debate sobre un inicio más temprano del TARV.

Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4 son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH^{178, 179}.

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

El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TARV con cifras de linfocitos CD4 cercanas o incluso superiores a 350 células/ μ L. Los datos que sustentan este debate provienen de cohortes de pacientes que han evaluado la mortalidad, la progresión a sida, la incidencia de enfermedades no definitorias de sida, la recuperación inmunológica y la toxicidad del tratamiento en función de la cifra de linfocitos CD4 previa al inicio del TARV. Los estudios de cohortes tienen importantes problemas metodológicos como el sesgo de prescripción que hacen que la calidad de la evidencia sea menor que la proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Respuesta clínica (progresión a sida o muerte)

Hay datos muy limitados sobre la comparación de la mortalidad y/o progresión a sida en pacientes que empiezan TARV por encima o por debajo de 350 CD4/ μ L.

En un análisis de 10.855 pacientes de varias cohortes, la progresión a sida o muerte fue significativamente mayor en los que iniciaban el TARV con <200 CD4/ μ L (*hazard ratio*, 2,93) que en los que lo empezaron entre 201 y 350, pero no hubo diferencia (*hazard ratio* 1,26) cuando se comparó inicio entre 201 y 350 CD4 frente a los que empezaron con >350 CD4/ μ L. Sin embargo se observó un aumento significativo del riesgo de sida (no de *sida o muerte*) en los que empezaron entre 201 y 350 frente a los que empezaron con >350 CD4/ μ L (*Hazard ratio*, 1,52. IC95%: 1,10-2,10)¹⁰.

En la cohorte PISCIS de Cataluña y Baleares el riesgo de progresión a sida o muerte tras inicio de TARV fue significativamente menor en los pacientes que lo iniciaron con cifras de CD4 \geq 350 células/ μ L que en los que empezaron entre 200-350 CD4/ μ L (HR = 1.85, 95% CI: 1.03 a 3.33), o <200 CD4/ μ L (HR = 2.97, 95% CI: 1.91 a 4.63)¹¹.

Por último, en un subanálisis de los pacientes con >350 CD4/ μ L del ensayo SMART que no estaban recibiendo TARV al inicio del estudio, los aleatorizados a demorar el TARV hasta alcanzar la cifra de 250 CD4 / μ L tuvieron mayor riesgo de enfermedades oportunistas y/o muerte por causas no directamente relacionadas con sida que quienes iniciaron TARV inmediatamente con cifras de CD4 \geq 350 células/ μ L¹⁸⁰.

En resumen, los estudios de cohorte sugieren que existe una relación progresiva entre la inmunodeficiencia y el riesgo de muerte y/o progresión a sida. Comparado con los pacientes que empiezan TARV entre 200 y 350 CD4/ μ L, el riesgo de progresión está claramente aumentado en los pacientes que empiezan TARV por debajo de 200 CD4/ μ L. La evidencia más reciente sugiere que el riesgo de muerte y/o progresión a

sida podría ser aún menor en los pacientes que empiezan TARV por encima de 350 CD4/ μ L.

Incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH

Recientemente los estudios de cohortes han puesto énfasis en el riesgo de aparición de enfermedades que hasta el momento no se habían considerado relacionadas con la inmunosupresión y por lo tanto no prevenibles con el empleo de TARV. Estas enfermedades son de tipo cardiovascular (infarto de miocardio, ictus), afectación de órganos (insuficiencia renal, hepatopatía descompensada) y aparición de cánceres no definitivos de sida (todo tipo excepto sarcoma de Kaposi, linfoma no hodgkiniano y carcinoma cervical invasor).

Hay que resaltar que para los pacientes que empiezan TARV con más de 200 CD4/ μ L la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH es tan frecuente como las definitivas de sida¹⁸¹. Por lo tanto, es muy relevante investigar estrategias encaminadas a disminuir la incidencia de los dos tipos de complicaciones y no sólo de las relacionadas clásicamente con la inmunosupresión. El TARV podría ejercer un efecto beneficioso sobre las complicaciones no-sida mediante el control del estado pro inflamatorio y la activación inmune asociados a la replicación viral persistente.

En la cohorte D.A.D.¹⁸² y en la cohorte CASCADE¹⁸³ se ha comunicado que existe una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no relacionadas con el VIH a medida que aumenta la cifra de células CD4. Los pacientes que presentan el menor riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida son los que mantienen una cifra de CD4 mayor de 350 células/ μ L.

En el ensayo clínico SMART¹⁸⁴ la incidencia de enfermedades no relacionadas con sida aumentó significativamente en el grupo de pacientes que suspendieron el TARV cuando la cifra de CD4 era menor de 350 células/ μ L. En el ensayo clínico FIRST¹⁸¹ también se ha puesto de manifiesto una relación entre la cifra de CD4 y el riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida, siendo menor el riesgo en aquellos pacientes que mantuvieron la cifra de CD4 por encima de 350 células/ μ L.

Subgrupos de mayor riesgo de progresión

Varios estudios^{11, 185, 186} han demostrado que diversos subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad y/o progresión a sida independientemente de la cifra de CD4 antes de iniciar TARV. El uso de drogas por vía parenteral, la coinfección por virus de la hepatitis C, el sexo masculino y la edad avanzada se asocian a un mayor riesgo de progresión. Aunque no se ha establecido claramente un corte de edad a partir del cual sea más beneficioso iniciar TARV, los estudios de cohorte sugieren que el riesgo de progresión está aumentado por encima de los 55-60 años de edad¹⁸⁷.

Se ha estudiado la relación de la proporción de CD4 al inicio del TARV en la supervivencia en un grupo de pacientes cuyos CD4 estaban entre 200 y 350 células/ μ L. La supervivencia era más corta si la proporción era <5% (*hazard ratio* 4,46) o entre 5-14% (HR 2,43) que si era \geq 15% ($p < 0,01$)¹⁸⁸. Sin embargo, en la cohorte PISCIS la proporción de CD4 no fue un factor independiente asociado con el riesgo de progresión¹¹.

Respuesta inmunológica

Hay datos contradictorios sobre si existe un límite en la reconstitución inmunológica de los pacientes que reciben TARV. La cohorte del Hospital Johns Hopkins y la cohorte ATHENA^{188, 189} con un seguimiento de hasta 7 años después del inicio de TARV sugieren que la posibilidad de alcanzar recuentos de CD4 normales depende del número inicial. En estas dos cohortes sólo los pacientes que iniciaron TARV con >350 CD4 se aproximaron a la normalización cuantitativa; sin embargo los datos de EuroSIDA¹⁹⁰ sugieren que se puede normalizar el número de CD4, independientemente del nadir alcanzado, si la replicación viral persiste suprimida por debajo de 50 copias/mL de forma prolongada.

Toxicidad del TARV

Un argumento para diferir el TARV es evitar la toxicidad asociada al empleo de antirretrovirales. Hay pocos estudios actuales que hayan evaluado la incidencia de efectos adversos en función de la cifra de CD4 antes del inicio del TARV. Un estudio reciente sugiere que la incidencia de neuropatía periférica, anemia e insuficiencia renal no está aumentada en los pacientes que inician TARV con cifras de CD4 mayores de 350 células/ μL ¹⁹¹. De hecho la incidencia de neuropatía periférica y de anemia fue menor en los pacientes que inician TARV por encima de 350 CD4/ μL que en quienes empezaron entre 200 y 350 CD4/ μL .

Recomendaciones

- El inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los síntomas, el número de CD4 y la CVP.
- En caso de **infección sintomática** (eventos B o C) **se recomienda iniciar el TARV en todos los casos (nivel A)**.
- Si la **infección es asintomática** el inicio del TARV se basa en el número de CD4, la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente (Tabla 3):
 - Si linfocitos CD4 <350 células/ μL se recomienda el TARV **(nivel A)**.
 - Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μL se recomienda el TARV en los pacientes con ciertas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >10⁵ copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH) **(nivel B)**.
 - Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 células/ μL se recomienda diferir el TARV en general, Sin embargo debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >10⁵ copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH) **(nivel B)**.
- A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TARV debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo deben confirmarse la cifra

de CD4 y de CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

4.2. ¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

El tratamiento de elección de la infección por VIH en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos AN y un IP/r o un NN (tabla 4)^{2, 3, 12, 192}. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CVP <50 copias/mL en >70% de casos a las 48 semanas¹⁹³.

Crterios para la elección de las pautas antirretrovirales

Se consideran “pautas preferentes” las combinaciones avaladas por el mayor número de ensayos clínicos con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancias aceptables y fáciles de usar. Otras pautas que han demostrado eficacia, pero con menor número de pacientes, menor duración de los estudios, mayor toxicidad o complejidad en su posología se han considerado “pautas alternativas”. Se dispone 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 preferentes.

Consideraciones generales sobre las combinaciones de FAR

Respecto a las distintas combinaciones de TARV, este comité quiere hacer varias puntualizaciones. Primera, resaltar que las combinaciones de 2 AN con LPV/r o EFV son las más experimentadas en caso de inmunodepresión avanzada (linfocitos CD4 <100 células/ μ L)¹⁹⁴⁻²⁰⁰. Segunda, las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN + 1 NN²⁰¹ ó 2 AN + 1 IP^{202, 203}. Tercera, el tratamiento con fármacos de las tres familias (AN, NN e IP) puede ser muy potente, pero no se recomienda de inicio por su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso^{2, 12, 192}. Otro tanto ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IPs^{3, 12, 192}. Cuarta, la combinación de un NN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP¹⁹⁴, pero produce mayor dislipemia^{204, 205}. Quinta: los inhibidores de la fusión (ENF) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para el fracaso. Sexta: El TARV de inicio con más de tres fármacos no mejora la pauta estándar con tres²⁰⁶⁻²⁰⁹.

Consideraciones sobre la elección de un NN o un IP/r

Las pautas basadas en NN ofrecen ciertas ventajas sobre las que incluyen un IP/r: 1) Menos interacciones farmacocinéticas; 2) Perfil metabólico más favorable; y 3) Menor coste. Además, dada la baja barrera genética de los NN, el momento idóneo de su uso es el primer tratamiento. En pautas de rescate los NN tienen menos actividad que otros componentes del régimen.

La ventaja principal de los IP/r es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias.

Recomendación

- Pueden utilizarse la combinación de 2 AN + EFV ó 2 AN + 1 IP/r como tratamiento de inicio (los fármacos preferentes se detallan más adelante). Una alternativa váli-

da cuando no se pueden tomar IP ó NN es combinar 3 AN (ZDV+3TC+ABC) o 2 AN+ MVC (**nivel A**) (Tabla 4).

4.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

En España están comercializados 6 AN: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF). A efectos prácticos, la abreviatura AN incluye también al TDF en esta guía. Las principales características de los AN se describen en Tabla 5^{12, 210, 211}. Las combinaciones TDF + 3TC (o FTC), ABC + 3TC (o FTC) y ddI + 3TC (o FTC) pueden administrarse una vez al día; de ellas TDF+FTC y ABC+3TC se presentan en un solo comprimido.

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de uso de AN

Gilead 903

El estudio Gilead 903 comparó la eficacia y seguridad de TDF frente a d4T administrados en combinación con EFV y 3TC en pacientes sin TARV previo. Los 602 pacientes incluidos tenían una media de CD4 de 276-283 células/ μ L y de CVP 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 de d4T. Entre los tratados con TDF fue menos frecuente tanto la toxicidad global relacionada con disfunción mitocondrial (6% frente a 28%) como la neuropatía periférica (3% frente a 10%) o lipodistrofia (3% frente al 19%). Asimismo, este grupo tuvo un mejor perfil lipídico. Por tanto, este estudio apoyó el uso de TDF + 3TC + EFV frente al d4T + 3TC + EFV como terapia de inicio²¹².

Gilead 934

El estudio aleatorizado Gilead 934 comparó TDF+FTC QD frente a ZDV+ 3TC BID combinados con EFV. Se incluyeron 517 pacientes sin TARV previo con CVP basal de 5 \log_{10} y mediana de CD4 de 233-241 células/ μ L, según grupo de tratamiento. En el análisis por intención de tratar a las 48 semanas, se observó que la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL fue del 81% en el grupo de TDF+FTC y del 70% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0.005$). La proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL fue de 77% frente a 68%, respectivamente ($p=0.034$). Los linfocitos CD4 aumentaron 190 células/ μ L en el grupo TDF+FTC frente a 158 células/ μ L en el de ZDV+3TC ($p=0.002$). Hubo menos efectos adversos en el grupo de TDF+FTC (4% frente al 9%; $p=0.016$) y menos suspensiones de tratamiento por reacciones adversas (4% frente a 9%; $p=0.016$). El 6% de los pacientes tratados con ZDV+3TC tuvo anemia frente al 0% en los tratados con TDF+FTC. El incremento del colesterol fue más bajo y el volumen de grasa en extremidades más alto en el grupo de TDF+FTC (diferencias significativas)²¹³. A las 144 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL era de 75% en el grupo de TDF+FTC y 58% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0.004$), pero sin diferencias en la CVP <50 copias/mL ($p=0,08$). En caso de fracaso virológico, la mutación M184V/I fue más frecuente en el grupo de ZDV+3TC²¹⁴. La respuesta inmunológica fue algo mejor

en los tratados con TDF+FTC (312 frente a 271 células/ μ L; $p=0.09$). Por otra parte, la cantidad de grasa en extremidades fue mayor en el grupo de TDF+FTC (7.9 vs. 5.4 kg, $p<0.001$)²¹⁵.

CNA30024

El estudio CNA30024 es un ensayo aleatorizado, doble ciego que compara la eficacia y tolerancia de ZDV frente a ABC (ambos BID) combinados 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. En la semana 48, la eficacia virológica fue similar en ambos grupos. Alrededor del 70% alcanzaron una CVP <50 copias/mL (análisis por intención de tratar). Sin embargo, el incremento de CD4 fue significativamente superior en el grupo tratado con ABC (mediana, 205 frente a 155 células/ μ L). Un 8% de los pacientes que tomaron ABC desarrolló reacción de hipersensibilidad. Basándose en los resultados de este estudio se considera que ABC es equivalente a ZDV en eficacia antiviral, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de aparición de la reacción de hipersensibilidad²¹⁶.

CNA30021

El estudio CNA30021 es un ensayo aleatorizado que compara la eficacia del ABC QD frente a BID. Incluyó 770 pacientes sin TARV previo. Los pacientes recibieron ABC, 600 mg QD, o ABC, 300 mg BID, además de 3TC (300 mg QD) + EFV (600 mg QD). A las 48 semanas el porcentaje de pacientes que alcanzaron <50 copias/mL (análisis por intención de tratar) fue de 66% en la rama QD y de 68% en la rama BID. El estudio demostró la equivalencia de las dos pautas de administración de ABC. Las reacciones de hipersensibilidad a ABC (grado 3-4) fueron más frecuentes en la rama QD que en la BID (5% vs 2%)²¹⁷.

ABCDE

El ABCDE es un ensayo clínico abierto que incluyó 237 pacientes aleatorizados a recibir ABC o d4T en combinación con 3TC + EFV. En la semana 96 la proporción de pacientes con $CV<50$ copias/mL fue mayor en los tratados con ABC (60.9% frente a 47.5%, $p=0.05$). El grupo tratado con d4T presentaba lipoatrofia clínicamente aparente (para médico y paciente) en el 38,3%, significativamente superior al 4,8% de los que recibieron ABC²¹⁸.

PREDICT

El ensayo clínico PREDICT ha demostrado que la incidencia de reacción de hipersensibilidad a ABC puede disminuir drásticamente mediante la genotipificación del HLA-B*5701¹⁰⁸. En este ensayo clínico la prueba de genotipificación del HLA-B*5701 tuvo un valor predictivo negativo del 100% para descartar la reacción de hipersensibilidad a ABC confirmada mediante prueba cutánea.

FTC 301-A

El FTC 301-A es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que compara la eficacia y tolerancia de FTC frente a d4T, ambos en combinación con ddl+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} . A la semana 48, la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL para los grupos de FTC y d4T fue de 74% y 58% ($p < 0.0001$). El incremento de los linfocitos CD4 fue mayor en el grupo de FTC (168 frente a 134 células/ μ L; $p < 0.05$). La proporción de pacientes que discontinuaron por efectos adversos fue mayor en el grupo de d4T+ddl (16.6 frente a 7.4%; $p = 0.0028$). Los pacientes tratados con d4T+ddl tuvieron mayor incidencia de neuropatía periférica, diarrea y náuseas²¹⁹.

Gesida 3903

El Gesida 3903 es un ensayo clínico aleatorizado y abierto que estudia la eficacia de la combinación ddl+3TC en pauta QD. En este ensayo se compararon ddl (400 mg QD o 250 mg si peso <60 Kg, tomado con o sin comida) + 3TC (300 mg QD) frente a ZDV+3TC (coformulados, 300/150mg BID) en 369 pacientes sin TARV previo. Todos los pacientes recibieron además EFV 600 mg QD. A las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (análisis por intención de tratar) fue 70% en el grupo de ddl+3TC y 63% en el grupo de ZDV+3TC ($p = 0,154$, diferencia 7,1%; 95% CI 2,39 a 16,59%). El estudio demostró la no inferioridad de ddl+3TC frente a ZDV+3TC. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ddl+3TC (14, 8% frente a 26%, $p = 0.046$), así como la toxicidad hematológica y la anemia (1% y 6%; $p = 0.003$). No hubo diferencias en cuanto a la recuperación inmunológica, ni en la prevalencia de lipoatrofia y/o lipoacumulación, valorada por criterio del investigador²²⁰.

ACTG-384

El ACTG-384 es un estudio que valora la eficacia y tolerancia de las distintas combinaciones de AN cuando se asocian a un tercer fármaco (NN o IP). Este ensayo clínico aleatorizado se plantea responder a tres preguntas: 1º) ¿es mejor empezar con ddl+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 980 pacientes sin TARV previo con una mediana de linfocitos CD4 de 278 células/ μ L y una CVP basal de 4.9 \log_{10} copias/mL. Los brazos del estudio fueron: 1º) d4T + ddl + EFV \rightarrow ZDV + 3TC + NFV; 2º) d4T + ddl + NFV \rightarrow ZDV + 3TC + EFV; 3º) ZDV + 3TC + EFV \rightarrow d4T + ddl + NFV; 4º) ZDV + 3TC + NFV \rightarrow d4T + ddl + EFV; 5º) d4T + ddl + 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 ddl + 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^{207, 221}.

ACTG 5175

La combinación ZDV+ 3TC + EFV se ha comparado con TDF + FTC + EFV y con ddi + FTC + ATV (sin potenciar con ritonavir) en 1571 pacientes sin tratamiento previo en el ensayo clínico ACTG 5175²²². Después de una mediana de seguimiento de 72 semanas, el comité de control y seguridad del estudio decidió suspender el grupo de tratamiento con ddi + FTC + ATV debido a una tasa significativamente mayor de fracaso terapéutico.

HEAT

La combinación ABC/3TC se ha comparado con la combinación TDF/FTC en 688 pacientes sin tratamiento previo en el estudio HEAT. Todos los pacientes recibieron además LPV/r cápsulas una vez al día. Los datos disponibles a 48 y 96 semanas^{223, 224} avalan la no inferioridad de ABC/3TC frente a TDF/FTC cuando se administran junto a LPV/r una vez al día. Tras 96 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (intención de tratar) fue del 60% en el grupo de ABC/3TC y del 58% en el grupo de TDF/FTC. La tasa de fracaso virológico confirmado fue del 12% en el grupo de ABC y 11% en el grupo de TDF. Tampoco hubo diferencias significativas en el subgrupo de pacientes que iniciaron tratamiento con más de 100.000 copias/mL aunque el estudio no tiene poder para demostrar la no-inferioridad de ABC/3TC en pacientes con CVP elevadas.

ACTG 5202

El estudio ACTG 5202 es un ensayo clínico factorial que compara ABC/3TC y TDF/FTC en 1858 pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV. En el subgrupo de pacientes que iniciaron el TARV con una CVP >100000 copias/mL el tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto en los que recibieron ABC/3TC y el número de efectos adversos grado 3-4 fue mayor. Después de una mediana de seguimiento de 60 semanas, el porcentaje de pacientes con fracaso virológico fue del 14% en el grupo de ABC/3TC y del 7% en el grupo de TDF/FTC (P=0,0003). Si el paciente había alcanzado una CVP <50 copias/mL entonces no hubo diferencias en cuanto a fracaso posterior independientemente de la pareja de nucleósidos recibida²²⁵.

Cohortes que avalan las recomendaciones de uso de AN

D.A.D.

En la cohorte D.A.D. se ha comunicado que el uso reciente (pero no el acumulado) de ABC (definido como estar recibéndolo en el momento actual o haberlo suspendido durante los últimos 6 meses) se asoció con un incremento de 1,9 veces en el riesgo de

padecer un infarto de miocardio (comparado con los pacientes que no han utilizado recientemente ABC). Esta asociación persistía después del ajuste por otros factores de riesgo. El riesgo de infarto de miocardio no aumentó en los pacientes que habían recibido ABC hacía más de 6 meses. El aumento del riesgo de infarto de miocardio fue más relevante desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que ya tienen un riesgo cardiovascular alto según la ecuación de Framingham. En este estudio también se encontró un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso reciente de ddl si bien la magnitud de la asociación fue menor²²⁶.

SMART

El estudio SMART, que también ha evaluado la asociación entre uso de ABC y riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes aleatorizados a continuar la terapia antirretroviral se ha observado una asociación significativa entre estar recibiendo ABC y un incremento del riesgo de padecer infarto de miocardio (*Hazard ratio* 4,3), siendo más evidente en los pacientes que ya tenían múltiples factores de riesgo o con alteraciones electrocardiográficas en el momento basal²²⁷.

Otras Cohortes

En una revisión de múltiples ensayos de ABC (9639 pacientes, 7485 personas-año de seguimiento) no se ha encontrado una asociación entre uso de este AN y riesgo de infarto de miocardio²²⁸.

Resumen de los datos de ensayos y cohortes

La pauta TDF+FTC es más eficaz y tiene menos riesgo de lipoatrofia que la combinación ZDV+3TC. La combinación ABC+3TC tiene una eficacia similar a ZDV+3TC con menor riesgo de lipoatrofia y ha demostrado la no inferioridad frente a la pauta TDF+3TC cuando ambas se administran con LPV/r. Es posible que el riesgo de fracaso virológico sea mayor con la pauta ABC+3TC que con la pauta TDF+3TC en pacientes con CVP elevadas cuando ABC+3TC se administra con efavirenz o ATV/r. No se han realizado grandes estudios de la combinación TDF+3TC con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF+FTC (con ATV/r, FPV/r, LPV/r, DRV/r y SQV/r). No existe experiencia de ensayos clínicos de la combinación ABC+3TC con NVP, pero sí con ATV/r, LPV/r, FPV/r²²⁹⁻²³¹.

La combinación ddl+3TC asociada a EFV no es inferior a ZDV+3TC+ EFV²²⁰. No hay datos sobre el riesgo de lipoatrofia de la combinación ddl+3TC medida por DEXA. No existe experiencia de las combinaciones ddl+FTC con NVP ni con IP. La combinación d4T+3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, pero produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica que la combinación TDF+3TC.

Recomendaciones sobre AN

Combinaciones preferentes

- Las combinaciones de AN de elección para regímenes de inicio son TDF + FTC (o 3TC) o ABC + 3TC (o FTC). Siempre que sea posible se recomienda el uso de nucleósidos coformulados (**nivel A**).
- ABC+3TC debe ser empleado con precaución en pacientes con CVP elevadas (>100.000 copias/mL) si el tercer fármaco es EFV o ATV/r (**nivel A**).
- ABC+3TC debe ser empleado con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado por el posible incremento en el riesgo de padecer infarto de miocardio (**nivel B**).

Combinaciones alternativas

- Combinaciones de AN alternativas son ddl+3TC (**nivel A**) y ddl+FTC, aunque de esta sólo existen datos de la combinación ddl+FTC de un ensayo clínico, por lo que su perfil de seguridad no está firmemente establecido.
- Otras combinaciones alternativas son ZDV+3TC (o FTC) y ZDV+ddl. Los clínicos deben tener en cuenta que ZDV tiene un riesgo mayor de ocasionar lipoatrofia que TDF y ABC^{213, 232}.

Combinaciones no recomendadas

- No se recomiendan las combinaciones d4T+ddl por toxicidad, TDF+ddl por toxicidad y menor eficacia²³³⁻²³⁷, ZDV + d4T por antagonismo, FTC + 3TC por similar perfil de resistencias y pocos beneficios clínicos (Tabla 4)^{2, 3, 12, 210}.

En resumen, la elección final de la combinación de AN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco, la situación clínica y preferencias del paciente. Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia. Estas incluyen FAR que se administran una vez al día (ABC, ddl, FTC, 3TC y TDF) o coformulados en dosis fijas (TDF+FTC o ABC+3TC).

Combinaciones de TARV con tres AN

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

Existe una coformulación con la asociación ZDV+3TC+ABC que permite su administración en forma de un comprimido BID, pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia. Otros estudios comparan esta combinación con pautas que contienen IP o NN.

Ensayos que avalan las recomendaciones de uso de tres AN

ACTG A5095

El ACTG A5095 es un estudio aleatorizado y controlado con placebo que evalúa la eficacia y tolerancia de tres regímenes: 1º) ZDV+3TC+ABC (Trizivir®); 2º) ZDV+3TC+EFV; y 3º) ZDV+3TC+ABC+EFV en pacientes sin terapia previa. Se incluyeron 1.147 pacientes con una mediana de CD4 de 238 células/ μ L y CVP de 71434 copias/mL. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, los pacientes tratados con ZDV+3TC+ABC tuvieron mayor fracaso virológico (21% frente al 11% en los otros grupos) y en un tiempo más corto ($p < 0,001$), independientemente del nivel de CVP. Dado que a las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP < 200 copias/mL era del 74% en el grupo con 3 AN y 89% en los otros dos (análisis por intención de tratar) el comité de seguridad recomendó que el grupo de ZDV+3TC+ABC se interrumpiese, continuando el estudio de forma ciega con los pacientes en los brazos que contenían EFV²⁰¹. Estos resultados han hecho que se replantee el papel del ZDV+3TC+ABC en el tratamiento de inicio y se considere una alternativa a otras opciones más eficaces.

A los tres años de seguimiento, la pauta ZDV+3TC+ABC+EFV no demostró ser superior a la pauta ZDV+3TC+EFV. La proporción de pacientes con CVP < 200 y < 50 copias/mL en las dos ramas del estudio fue 90% y 92% ($p = 0,59$) y 85% y 88% ($p = 0,39$) respectivamente. El ensayo A5095 demostró que la adición de un tercer AN a un régimen que incluya 2 AN y EFV no incrementa la respuesta virológica²³⁸.

CNA3005

El CNA3005 es un estudio controlado con placebo, doble ciego y de equivalencia que comparó ZDV+3TC+ABC frente a ZDV+3TC+IDV. La principal conclusión fue que ambos regímenes eran equivalentes para alcanzar CVP < 400 copias/mL, pero en los pacientes con CVP > 100.000 copias/mL, el régimen con ABC era inferior al de IDV para conseguir CVP inferior a 50 copias/mL²⁰³.

CLASS

El estudio CLASS comparó la eficacia virológica de una pauta basada en NN (EFV), frente a un IP/r (APV/r) o una pauta con tres AN (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 otras (pacientes con CVP < 50 copias/mL 76%, 59% y 62%, respectivamente)²³⁹.

ESS30009

El estudio ESS30009 comparó la administración QD de 3 AN (TDF+3TC+ABC) frente a la combinación de ABC+3TC+EFV. Se observó una falta de respuesta virológica temprana (descenso de CVP $\geq 2 \log_{10}$ en la semana 8 o incremento de $1 \log_{10}$ sobre el nadir alcanzado) en el grupo de pacientes con 3 AN. Entre los pacientes que llegaron a la semana 12, se consideró no respondedores al 49% en el grupo de 3 AN y 5% en el grupo con EFV ($p < 0,001$). El análisis genotípico de los 14 aislados de los no-respondedores (brazo

con 3 AN) mostraron la mutación M184V y 8 de ellos tenían la K65R, que puede reducir la susceptibilidad a TDF y ABC²⁴⁰.

Otros

En un estudio piloto con ddi+3TC+TDF, el 91% de los pacientes tuvieron un fracaso virológico (descenso de la CVP $\leq 2 \log_{10}$ en la semana 12). La mutación M184I/V se detectó en el 95% de los pacientes y el 50% tenían también la K65R.

En otro estudio reciente, se comparó 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, con una mediana de CD4 de 161 células/ μ L y CVP de 5 \log_{10} . A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP <20 copias/mL fue inferior en el grupo de tres AN (43%, 62% y 69%, respectivamente), los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁴¹.

Además, en un estudio multicéntrico español no comparativo en el que se inició TARV a pacientes con 4 AN (Trizivir[®]+TDF) y seguido hasta la semana 96, la proporción de pacientes con CV <50 copias/mL era del 63% (ITT) y 87% (OT). Los resultados fueron mejores si la CVP era <5 \log_{10} o los CD4 >250 células/ μ L.²⁴²

El estudio TIMS comparó en 113 pacientes la combinación de 4 AN (Trizivir[®]+TDF) frente a ZDV+3TC+EFV. Tras 48 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL era del 67% (ITT) en el grupo de 4 AN y del 67% en el grupo de ZDV+ 3TC + EFV²⁴³.

Recomendaciones sobre las combinaciones de 3 AN

- Un régimen con ZDV+3TC+ABC con o sin TDF debería ser usado solamente cuando no pueda ser utilizada una pauta con NN o IP/r (**nivel A**).
- No se recomienda utilizar d4T+ddi+ABC (**nivel A**). El comité recomienda no utilizar en ningún momento pautas con 3 AN con ABC+3TC+TDF o ddi+3TC+TDF (**nivel A**).
- No deben usarse otras combinaciones de 3 AN en una pauta de TARV porque no existe experiencia.

4.4. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN)

En España hay 2 NN comercializados: nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). Un tercero, etravirina (ETR), está disponible en programas de uso expandido o compasivo. Sus principales características se describen en la Tabla 6^{2, 12, 210, 211}. EFV y NVP son inductores del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos. Las mutaciones de resistencia a uno de ellos causa resistencia cruzada con el otro elemento de la familia¹⁷. El EFV se administra en pauta QD (1 comprimido de 600 mg/día) y la NVP se administra en pauta BID (200 mg/ 12 horas); durante los primeros 14 días se administra 1 comprimido al día.

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de NVP

Pautas con NVP frente a pautas con IP

Combine

En el ensayo Combine se comparó la eficacia de NVP frente a NFV²⁴⁴. Es de destacar que el ensayo no tenía suficiente poder estadístico para evaluar la equivalencia entre ambas pautas. El número de pacientes incluidos con CVP elevada (>100000 copias/mL) fue bajo y no se observaron diferencias entre NVP y NFV. En una recopilación de diversos estudios con NVP en pacientes sin TARV previo el 83% de los que tenían CVP >100000 copias/mL tenían CVP indetectable a los 6 meses²⁴⁵.

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de EFV

Pautas con EFV frente a pautas con IP

ACTG 5142

El estudio ACTG 5142 es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era valorar la eficacia y tolerancia de tres regímenes de tratamiento: LPV/r+2 AN, EFV+2 AN y LPV/r+EFV. Se incluyeron 753 pacientes con una mediana de CD4 de 182 células/ μ L y CVP de 100.000 copias/mL. Los puntos finales de valoración fueron: 1º) Fracaso virológico: a) fracaso temprano: imposibilidad de reducir la CVP >1 log₁₀ o rebrote antes de la semana 32; y b) fracaso tardío: imposibilidad de suprimir la CVP por debajo de 200 copias/mL o rebrote después de la semana 32. 2º) Finalización del régimen: fracaso virológico o suspensión relacionada con la toxicidad. En la semana 96 la proporción de pacientes sin fracaso virológico fue de 67, 76 y 73% para los grupos de LPV/r+2 AN, EFV+2 AN y LPV/r+EFV respectivamente. En este corte, la proporción de pacientes con CVP <200 copias/mL (ITT) fue de 86, 93, 92 % para cada rama de tratamiento (p=0,041, LPV frente a EFV), y con CVP <50 copias/mL fue de 77, 89 y 83%, respectivamente (p=0.003; LPV frente a EFV). El incremento de linfocitos CD4 fue mayor en los brazos que contenían LPV/r frente al brazo de EFV (p = 0,01 frente EFV+2 AN. Los datos de resistencias indican que en caso de fracaso virológico, es más probable que aparezcan resistencias a dos clases de fármacos en el grupo de EFV+2 AN que en los grupos de LPV/r, mientras que hipertrigliceridemia fue más frecuente en los pacientes con LPV/r+EFV. En resumen, el estudio ACTG 5142, demuestra que tanto la eficacia virológica como el tiempo hasta el fracaso virológico son mejores con la pauta de EFV + 2 AN y el incremento de los linfocitos CD4 es mayor en los brazos con LPV/r¹⁹⁴.

Estudio DMP-006

En el estudio DMP-006 se ha demostrado que EFV, combinado con ZDV y 3TC tiene una mayor eficacia virológica (48 y 144 semanas) que IDV+ZDV+3TC²⁴⁶.

ACTG 384

En el estudio ACTG 384 se demostró que la combinación de EFV+ZDV+3TC es más eficaz que un régimen con NFV+ZDV+3TC o NFV+ddI+d4T²²¹.

FOCUS

En el ensayo FOCUS se comparó una pauta con EFV frente a SQV/r (1600/100, QD) en 152 pacientes sin terapia previa. La pauta con EFV fue más eficaz en la semana 48 (CVP <50 copias/mL, 71 % frente a 51%) y presentó menos toxicidad²⁴⁷.

CLASS

En el ensayo clínico CLASS se comparó una pauta con EFV frente a otra con APV/r. La proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL fue del 94% en el primer grupo y del 73% en el segundo²³⁹.

BMS-034

En el estudio BMS AI424-034 se demostró que ATV (400 mg, QD) + ZDV + 3TC fue tan eficaz como EFV + ZDV + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²⁴⁸. Sin embargo los resultados de este estudio son difíciles de interpretar por un error en la determinación de la CVP relacionado con el procesamiento y tipo de tubos empleados para el transporte de muestras.

Pautas con EFV frente a pautas con 3 AN

ACTG A5095

Como ya se ha comentado previamente, el estudio ACTG-A5095 demostró que las combinaciones de fármacos de 2 familias (EFV + ZDV + 3TC o EFV + ZDV + 3TC + ABC) son más eficaces que la combinación de 3 AN (ZDV + 3TC + ABC)²⁰¹.

Pautas con EFV frente a pautas con NVP

Estudio 2NN

El estudio 2 NN²⁴⁹, ensayo clínico aleatorizado y abierto, comparó la eficacia y tolerancia de 4 pautas con EFV, NVP (400 mg QD), NVP (200 mg BID) y EFV + NVP, combinados todos con d4T+3TC. Se incluyeron 1216 pacientes con una mediana de CD4 de 190 células/ μ L y CVP de 4,7 log₁₀ copias/mL. Se consideró *fracaso de tratamiento* el fracaso virológico (descenso de CVP <1 log₁₀ en la semana 12 o dos determinaciones de CVP >50 copias/mL a partir de la semana 24 o una CVP \geq 50 copias/mL en la semana 48), la progresión clínica a estadio C o muerte y el cambio de tratamiento. En la semana 48, la proporción de pacientes con fracaso de tratamiento fue 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 las ramas con NVP BID y EFV no fue significativa, por lo que no pudo demostrarse la equivalencia dentro de los límites del 10%. No hubo diferencias entre los grupos con NVP (QD o BID). El fracaso de tratamiento fue más frecuente en la rama NVP+EFV que en la de EFV (15.3%, p=0,0003), pero no hubo diferencias significativas respecto al grupo de NVP QD (9,5%; p=0,05). Tampoco hubo diferencias entre las distintas ramas con respecto a la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL: 70% con NVP QD, 65% con NVP BID, 70% con EFV y 62,7% con

EFV+NVP (ITT). En el subgrupo con CVP alta (>100000 copias/mL) el fracaso de tratamiento fue de 19,9% en la rama NVP QD, 15,8% en la de NVP BID, 8,2% en la de NVP+EFV y 5,9% en la de EFV ($p=0,004$). El incremento de linfocitos CD4 fue el mismo en las 4 ramas. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de NVP+EFV y la toxicidad hepatobiliar fue más frecuente en el de NVP QD que en los otros. Se registraron 25 muertes de las que 2 se atribuyeron a NVP. Como conclusión de este estudio se puede decir que la eficacia fue similar en los tres brazos que contenían un NN. La eficacia de la combinación NVP + EFV es inferior a la que contiene solamente EFV.

A la hora de valorar los resultados de este estudio, debe tenerse en cuenta que en el diseño se especificó que sería clínicamente significativa una diferencia de fracaso terapéutico inferior al 10% entre las dos pautas (semana 48). Los resultados indicaron, sin embargo, que no podía descartarse una diferencia mayor 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 tomaron la medicación la proporción de pacientes con éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo de EFV que en el de NVP BID.

Resumen sobre ensayos de NN

Se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 AN. Igualmente se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que con algunos IP (IDV, NFV, SQV/r, APV/r, LPV/r¹⁹⁴). Sin embargo no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que NVP sea más eficaz que un IP. Por último, la comparación entre los dos NN no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

Consideraciones sobre la elección de un régimen con NVP o EFV

- 1) EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP >100000 copias/mL o muy inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4/ μ L)^{196 200} y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a regímenes con IP²⁵⁰.
- 2) EFV está contraindicado en embarazadas (riesgo de teratogenicidad) y debería evitarse en mujeres que quieran quedarse embarazadas o que no utilicen métodos anticonceptivos seguros. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia, por lo que se deberá informar a los pacientes y recomendarles que, en presencia de estos síntomas, eviten tareas peligrosas como conducir o usar máquinas pesadas. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves.
- 3) EFV está disponible para su uso en coformulación junto a TDF+FTC en un único comprimido de administración una vez al día
- 4) La NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre y síntomas pseudogripales. Se han descrito eventos hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas (contraindicada si las transaminasas están por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad). Los eventos hepáticos son más frecuentes en el primer tratamiento de mujeres con CD4 >250 células/ μ L (11% frente a 0,9%) o de hombres con CD4 >400 células/ μ L (6,3% fren-

te a 1,2%). En pacientes que reciben metadona debe tenerse especial cuidado ya que, tanto EFV como NVP, suelen inducir su metabolismo y producir síndrome de abstinencia.

5) Existe muy escasa experiencia en cuanto a eficacia y tolerancia de la combinación ABC+3TC+NVP. Tanto ABC como NVP pueden presentar reacción de hipersensibilidad.

Recomendaciones sobre NN

- En general se recomienda EFV frente a NVP, sobre todo en pacientes con CVP elevadas y/o muy inmunodeprimidos (**nivel C**).
- EFV está contraindicado en el embarazo y se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Así mismo, se debe evitar en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración.
- Se desaconseja el uso de NVP en mujeres con recuento de CD4 >250 células/ μ L y en varones con recuento de CD4 >400 células/ μ L

4.5. Inhibidores de la proteasa

En España se han comercializado 9 IP: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). TPV/r y DRV/r están aprobados por la EMEA solamente en pacientes pretratados. Sus principales características se muestran en la Tabla 7. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacocinéticas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. LPV/r se administra en comprimidos co-formulados que no precisan refrigeración. Para el resto de IP/r se recomienda mantener las cápsulas de ritonavir refrigeradas (la ficha técnica informa que pueden permanecer hasta 30 días a temperatura no superior a 25°C).

Combinaciones de TARV que incluyan IP potenciados

Se entiende por IP potenciado la coadministración de un IP con dosis reducidas de RTV. El RTV tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450 que inhibe el metabolismo del segundo IP mejorando su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/Cl_{50} , reduciendo el riesgo de aparición de resistencias. Además al potenciar un IP se reduce el número de comprimidos, la frecuencia de dosis y las restricciones dietéticas lo que favorece la adherencia. Un inconveniente de estas combinaciones es su potencial toxicidad. En la Tabla 7 están las combinaciones más importantes de IP y sus dosificaciones basadas en estudios farmacocinéticos.

Ensayos que avalan las recomendaciones de IP

Comparaciones entre IP

M98-863

El M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico que comparó LPV/r (400/100 mg BID; n=326) frente a NFV (750 mg TID; n=327) junto a d4T+3TC. En la semana 60, se observó mejor respuesta virológica (ITT) en los pacientes tratados con LPV/r (CVP <50 copias/mL, 64% y 52%, respectivamente, $p=0,001$)²⁵³.

Abbott 418

En el ensayo clínico Abbott 418 se evaluó la eficacia y tolerancia de LPV/r BID frente a LPV/r QD combinados con TDF y FTC. Se incluyeron 190 pacientes con una mediana de CD4 de 214-232 células/ μ L y de CVP de 4,6-4,8 \log_{10} en cada grupo. A la semana 48 la proporción de pacientes (ITT) con CVP <50 copias/mL fue similar (70% y 64% según pauta, LPV/r QD o LPV/r BID)²⁵⁴.

KLEAN

El estudio KLEAN comparó FPV/r (700/100 mg BID) con LPV/r (300/100 mg BID, cápsulas) ambos con ABC+3TC coformulados, en 887 pacientes. En la semana 48 la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 66% en el grupo de FPV/r y 65% en el de LPV/r, demostrando la no inferioridad de FPV/r frente a las cápsulas de LPV/r. No hubo diferencia significativa en cuanto a tolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) ni alteraciones lipídicas²²⁹.

APV30001 - NEAT

En el estudio NEAT se evaluó la eficacia y tolerancia de FPV (1400 mg BID) frente a NFV, ambos en combinación con ABC y 3TC. Se aleatorizaron 166 pacientes a FPV y 83 a NFV. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL fue mayor en el grupo de FPV que en el de NFV (66% y 51%; ITT). En el grupo de CVP elevada (>100.000 copias/mL) la proporción fue de 67% y 35% respectivamente ($p<0,05$)²⁵⁵.

APV30002 - SOLO

El SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon 322 pacientes tratados con FPV/r QD (1400/200 mg) con 327 pacientes con NFV, ambos asociados a ABC+3TC. La mediana de CD4 fue 170 células/ μ L y la CVP 4,8 \log_{10} . El 20% de los pacientes tenían <50 CD4/ μ L. A las 48 semanas no hubo diferencias (ITT) en la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL (69%, FPV/r frente 68%, NFV) ni con CVP <50 copias/mL (55 vs 53%). Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron fallo virológico fue superior en la rama de NFV (17%) que en la de FPV/r (7%)²⁵⁶.

COL100758

El estudio COL100758 comparó FPV/r (1400/100 mg) y FPV/r (1400/200 mg) ambos QD junto con ABC+3TC coformulados. Se incluyeron 115 pacientes. A las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 79% (FPV/r 100 mg) y 63% (FPV/r 200 mg), $p=0,061$. La adherencia fue mejor en el grupo de 100 mg de RTV²⁵⁷. En voluntarios sanos se ha demostrado que los niveles plasmáticos de FPV (1400 mg QD) no difieren si se potencia con 100 o 200 mg de RTV²⁵⁸.

ARTEMIS

El estudio ARTEMIS comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r (BID y QD) en 689 pacientes que recibieron además TDF+FTC coformulados. La dosificación de LPV/r fue variable: 77% recibieron el LPV/r BID, 15% QD y, además, el 7% cambió de BID a QD durante el estudio. El 15% recibió LPV/r en cápsulas, el 2% en comprimidos y el 83% cambiaron de cápsulas a comprimidos durante el estudio. A las 48 semanas la proporción con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 84% en el grupo de DRV/r y 78% en el de LPV/r (IC 95% CI -0,3 a 11,2; $p=0,062$) demostrando la no inferioridad de DRV/r frente a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea grado 2-4 que los tratados con LPV/r (4% frente 10%) y las elevaciones lipídicas fueron menores (triglicéridos y colesterol total)²⁵⁹.

GEMINI

El estudio GEMINI comparó SQV/r (1000/100 mg, BID) frente a LPV/r (300/100 mg BID, cápsulas) en 337 pacientes. Todos recibieron además TDF+FTC coformulados. A las 48 semanas la proporción con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 64,7% en el grupo de SQV/r y de 63,5% en el grupo de LPV/r (IC 95% CI -9,6-11,9). El estudio demostró no inferioridad de SQV/r frente a LPV/r. Las elevaciones lipídicas fueron similares con un incremento mayor de triglicéridos en el grupo de LPV/r y de C-LDL en el de SQV/r²⁶⁰.

BMS-089

El estudio BMS 089 comparó ATV (400 mg QD) frente a ATV/r (300/100 mg, QD). Se incluyeron 200 pacientes que recibieron además d4T de liberación retardada (100 mg QD) y 3TC (300 mg QD). A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 75% (ATV/r) y 70% (ATV). En este estudio se demostró la no inferioridad de ATV/r frente a 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 (10 frente a 3; p : ns). Los que fracasaron en la rama de ATV/r no tuvieron mutaciones en el gen de la proteasa mientras que se detectaron en 3 de los 10 que fracasaron con ATV sin potenciar. También hubo más mutaciones a 3TC en el grupo no potenciado (7 de 10, frente a 1 de 3). Las suspensiones de tratamiento por hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes con ATV/r. El estudio pone de manifiesto la mayor eficacia virológica y barrera genética de ATV/r²⁶¹.

Estudio 1182.33

El estudio 1182.33 intentó comparar dos dosis 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 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 no se recomienda el uso de TPV/r en terapias de inicio.

Estudio 730

La combinación TDF+FTC+ LPV/r (comprimidos, BID) se ha comparado con la combinación TDF+FTC+LPV/r (comprimidos, QD) en 664 pacientes que recibían el primer tratamiento. Este ensayo demuestra la no inferioridad de LPV/r comprimidos administrados una vez al día frente a LPV/r comprimidos administrados dos veces al día. La proporción de pacientes con cargas virales <50 copias/mL (ITT) fue del 77% en el grupo QD y del 76% en el grupo BID. Durante las primeras 8 semanas del estudio los pacientes en cada grupo fueron aleatorizados además a recibir las cápsulas o los comprimidos de LPV/r sin encontrar diferencias entre ambas presentaciones respecto a la incidencia de efectos adversos o a discontinuaciones por toxicidad²⁶².

Estudio CASTLE

Este ensayo compara la combinación TDF+FTC+ATV/r QD con la combinación TDF+FTC+LPV/r (cápsulas) BID en 883 pacientes sin tratamiento previo, demostrando la no-inferioridad de ATV/r frente a LPV/r en su forma de cápsulas. La proporción de pacientes con cargas virales <50 copias/mL (ITT) fue de 78% en el grupo de ATV/r y de 76% en el grupo de LPV/r. ATV/r mostró mejor perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol no-HDL). La ictericia e hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes en el grupo de ATV/r mientras que la diarrea y las náuseas lo fueron en el grupo de LPV/r²⁶³.

Resumen sobre ensayos de IP en pacientes sin terapia previa

Los estudios han demostrado que la administración de un IP (LPV, SQV, FPV, ATV, DRV) potenciado tiene ventajas de eficacia y barrera genética respecto a los IP no potenciados y el principal inconveniente de la potenciación es el aumento de efectos adversos.

Recomendaciones sobre IP

- Se recomienda el uso habitual de IP/r como primer TARV.
- Como IP de primera elección se recomienda LPV/r, FPV/r BID, SQV/r BID y **DRV/r QD** o ATV/r QD (**nivel A**). LPV/r QD ha demostrado no ser inferior a LPV/r BID, pero esta indicación no está aprobada por la EMEA. Los cuatro IP tienen una potencia antiviral similar y ciertas diferencias en tolerancia y perfil metabólico (**nivel A**).
- Se deben considerar como alternativas otras dosificaciones de IP/r: FPV/r (1400/200) QD o FPV/r (1400/100) QD. Estas dosificaciones son consideradas alternativas por carencia de ensayos clínicos con tamaño muestral adecuado que va-

loren su eficacia frente a un IP de primera elección. No han sido aprobadas por la EMEA.

- La combinación ddi+FTC+ATV (no potenciado) no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo por riesgo elevado de fracaso virológico (nivel A)
- NFV, IDV y RTV a dosis plenas son tres IP que salvo excepciones no deben utilizarse debido a su menor eficacia, mayor toxicidad y complejidad de uso.
- TPV/r no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo (**nivel A**).

4.6. Inhibidores del correceptor CCR5

Los inhibidores del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada de VIH en la célula diana. Estos fármacos son activos solamente si el virus tiene tropismo R5.

MVC es el inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado por la EMEA para su uso en tratamientos en pacientes pretratados con VIH con tropismo R5 y resistente a otras familias de antirretrovirales. Sin embargo, ya se conocen los datos de un ensayo clínico de MVC en pacientes sin terapia previa.

Ensayo que avala la recomendación de inhibidores de CCR5

MERIT

El estudio MERIT es un ensayo que comparó MVC (300 mg, BID), con MVC (600 mg, QD) con EFV (600 mg, QD) en pacientes infectados por VIH R5-trópico y sin terapia previa. Los pacientes recibieron además ZDV+3TC. El grupo de MVC QD fue interrumpido a la semana 16 por no alcanzar el criterio virológico definido en el protocolo.

A las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL (ITT) fue 65,3% y 69,3% en el grupo de MVC y de EFV (límite inferior del IC 97,5% =-10,9%). La proporción con CVP <400 copias/mL (análisis por intención de tratar) fue 70,6% y 73,1% en el grupo de MVC y de EFV (límite inferior del IC 97,5% ≤9,5%). El límite inferior del IC al 97,5%, de no inferioridad, que se estableció para este ensayo clínico fue de -10%. Por lo tanto el estudio demostró la no-inferioridad de MVC para el criterio de 400 copias/mL pero no para el de 50 copias/mL. La discontinuación del TARV por falta de eficacia fue más frecuente con MVC (11,9%) que con EFV (4,2%), pero por efectos adversos la discontinuación fue mayor con EFV (13,6%) que con MVC (4,2%). La recuperación inmunológica fue mayor con MVC (170 frente 144 células/ μ L)²⁶⁴.

Recomendaciones

- Este comité considera que MVC sólo debe emplearse como tratamiento de inicio en pacientes con virus R5 trópico y cuando no sea posible un tratamiento con NN o IP (MVC no está aprobado por la EMEA para su uso en pacientes sin tratamiento previo; la recomendación se basa en resultados del estudio MERIT)

5. MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

5.1. Fracaso del tratamiento antirretroviral

El fracaso del TARV se puede entender desde tres puntos de vista: virológico, inmunológico y clínico.

La incidencia de fracaso virológico, sus causas y el perfil de mutaciones de resistencia han ido cambiando desde el inicio de TARV. En la época reciente del TARV y coincidiendo con la introducción de los NN y los IP/r la incidencia y características del fracaso al primer TARV se han reducido sustancialmente^{174, 265, 266}. La toxicidad fue la causa más frecuente de retirada del tratamiento y, en ese contexto, se documentó una mayor duración de la eficacia en pacientes tratados con NN que con IP²⁶⁵.

En la época moderna existe una preferencia a utilizar pautas sencillas que combinan AN no timidínicos y NN o IP/r. Por ello hay un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas en el primer fracaso virológico: disminución de TAMs y mutaciones de la proteasa, aumentando las mutaciones a NN, la K65R seleccionada por TDF y ABC, la L74V seleccionada por ABC y sobretodo la M184V^{267, 268}.

El multifracaso supone menores posibilidades de éxito en TARV sucesivos y mayor incidencia de sida y muerte.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Los factores que influyen en el fracaso del TARV pueden clasificarse en 3 grupos según dependan del paciente, de los fármacos o del virus.

Entre los primeros, el más importante es la adherencia al tratamiento que es el mejor predictor de respuesta terapéutica²⁶⁹⁻²⁷¹. Si se detecta un fracaso virológico sin mutaciones de resistencia debe valorarse la falta de adherencia como causa más probable. Las mutaciones en poblaciones virales minoritarias pueden no detectarse en las pruebas convencionales de resistencias.

Entre los factores que dependen del fármaco se considera en primer lugar la potencia del régimen terapéutico o la falta de niveles en sangre por malabsorción o interacciones medicamentosas.

Entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la resistencia a los FAR que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica. La resistencia a los FAR puede ser transmitida a otras personas, es variable según área o colectivo de pacientes estudiados y método empleado. Las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre en un 7,7 y 19,2 %^{272, 273}. Se estima que en nuestro medio entre 9-12 % las infecciones recientes por VIH tienen mutaciones de resistencia^{88, 274-276}. Las mutaciones únicas con resistencia a NN o AN comprometen la eficacia de los tratamientos de primera línea²⁷⁶.

Dos estudios de cohortes han coincidido al describir que si se logra una CVP <50 copias/mL en el primer TARV, el rebrote de la CVP suele asociarse a mal cumplimiento o toxicidad y en muy escasas ocasiones puede atribuirse a falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción^{46, 277}.

El fenómeno de la inmigración obliga a valorar el origen de los pacientes con infección por VIH en situación de fracaso virológico. El uso de NVP en dosis única, el TARV poco

potente, la escasa monitorización o problemas de distribución y almacenaje de los fármacos explican el aumento de incidencia de fracaso virológico en la población infectada en los países desfavorecidos^{278, 279}. Una elevada proporción de estos pacientes son portadores de VIH diferentes al subtipo B y por lo tanto con distintos patrones de mutaciones de resistencia. Existe una mayor predisposición a seleccionar la mutación K65R en el subtipo C²⁸⁰ y se ha comunicado que los pacientes con subtipos no B (independientemente de exposición a FAR) presentan mayor proporción de resistencia a TPV que los infectados por subtipos B²⁸¹.

Criterios de cambio de TARV por fracaso virológico

La definición de fracaso virológico se ha indicado previamente (véase apartado 2.2). Ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el TARV lo antes posible para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de este modo la respuesta al nuevo tratamiento.

Los “blips” son rebotes o elevaciones transitorias de la CVP cerca del umbral de detección en pacientes en TARV y con CVP suprimida. En la mayoría de estudios no se asocian a mayor riesgo de fracaso^{45, 47, 48, 282, 283} aunque otros estudios sí que han relacionado los “blips” con riesgo de fracaso virológico^{43, 50} e incluso se ha observado evolución genética y selección de resistencias en los “blips”^{47, 282}.

El fracaso inmunológico suele ir precedido de un fracaso virológico. Algunos pacientes con CVP indetectable presentan permanentemente un número bajo de CD con mayor riesgo de morbilidad secundaria a sida²⁸⁴ y otros procesos. En estos casos se recomienda no cambiar el TARV, salvo las combinaciones que se asocian a descenso de CD4 (p.e. ZDV o TDF + ddI) y plantear tratamiento con IL-2^{285 286}. MVR, un antagonista de los correceptores CCR5 podría llegar a tener un papel en este escenario (véase más adelante).

El fracaso clínico en un paciente en TARV, es decir la aparición de eventos clínicos B ó C, no siempre se asocia a fracaso virológico. Puede aparecer en los primeros meses de instauración del TARV en pacientes muy inmunodeprimidos, o relacionarse con fenómenos de restauración inmunológica pudiendo obligar a modificar el TARV²⁸⁷.

Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico

El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (<50 copias/mL). Para ello, se debe instaurar un nuevo régimen con dos o tres fármacos plenamente activos y se contará con otros fármacos ya utilizados pero que conserven actividad (estudio de resistencias) y sean bien tolerados.

No se debe retrasar el cambio de tratamiento. A partir de datos de los estudios TORO que se comentan más adelante, se han establecido cuatro factores asociados a eficacia virológica del TARV de rescate: recuento de linfocitos CD4 ≥ 100 células/ μ L (OR: 2,1 – IC95%: 1,5-3,1), CVP basal $<5 \log_{10}$ (OR: 1,8 – IC95%: 1,2-2,6), haber recibido ≤ 10 FAR (OR: 2,4 – IC95%: 1,6-3,4) y disponer ≥ 2 fármacos activos en el nuevo TARV (OR: 2,3; IC95%: 1,6-3,3)²⁸⁸.

Para conseguir el objetivo de CVP indetectable pueden ser útiles algunas estrategias como:

- **Facilitar la adherencia al TARV.** El TARV nuevo debe ser cómodo y bien tolerado; las pautas sencillas (p.e ZDV/3TC/ABC + TDF) pueden conseguir resultados inesperados²⁸⁹. Se puede intentar un tratamiento directamente observado dado el número considerable de pautas QD^{290, 291}.
- **Pruebas de resistencia.** La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso, optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes²⁹². En pacientes multitratados puede establecerse el Índice de Susceptibilidad Fenotípica/Genotípica (ISF/G) como predictor de respuesta al tratamiento²⁹³. Existen ciertas discordancias según el sistema en el que se realiza la interpretación de resistencias lo que puede suponer una limitación en el uso del 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%²⁹⁴.
- **Índice ponderado (score) de resistencia genotípica a IP.** La interpretación de las pruebas genotípicas a IP resulta difícil en pacientes con varios fracasos virológicos acumulados y depende del número de mutaciones seleccionadas, de su patrón y la combinación de ambos aspectos. En la actualidad se han desarrollado índices ponderados (scores) que definen la sensibilidad a determinados IP (ATV/r²⁹⁵, SQV/r²⁹⁶, LPV/r²⁹⁷, DRV/r²⁹⁸ y TPV/r²⁹⁹) basados en datos extraídos de estudios realizados en la vida real. Estos scores marcan el “peso” de cada una de las mutaciones según el grado de resistencia (valores negativos) o de susceptibilidad o hipersusceptibilidad (valores positivos). Los scores puntúan cada una de las mutaciones y finalmente se obtiene un resultado de mayor o menor susceptibilidad al fármaco.
- **Cociente inhibitorio genotípico.** El cociente inhibitorio genotípico (CIG) es la razón entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones relevantes en el gen de la proteasa. Se considera un marcador predictivo de respuesta a un IP. El desarrollo de resistencia a los IP es progresivo; se relaciona con el número de mutaciones que al aumentar, requiere mayor concentración del fármaco para suprimir la replicación viral. En general, un número de mutaciones >5 reduce la eficacia de los IP/r³⁰⁰. La validez de este índice para LPV/r se ha calculado en pacientes con experiencia previa a IP³⁰¹. Desde un punto de vista práctico, multiplicando el número de mutaciones significativas por el valor del punto de corte clínico para cada IP pueden predecirse las concentraciones plasmáticas del fármaco que se requiere para inhibir la replicación viral³⁰². 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 obtenido en el fenotipo viral³⁰³.
- **Pruebas de resistencia con mayor sensibilidad (allele-specific PCR assay, single genome o ultra-deep sequencing assay)** son metodologías actualmente en investigación que permiten conocer el papel que juegan en el fracaso virológico las variantes virales minoritarias con mutaciones de resistencia (especialmente NN) y que están presentes antes del inicio del tratamiento pero que no son detectadas por las pruebas de resistencia convencionales³⁰⁴.

- **Monitorización plasmática de fármacos.** Poco útil por la variabilidad interindividual pero en ocasiones puede ayudar a optimizar el tratamiento mejorando así su eficacia^{290, 305, 306}.

De cualquier modo, ninguna de estas estrategias ha sido evaluada en estudios prospectivos y aleatorizados para poder ser recomendadas en la práctica clínica diaria.

La aparición en los últimos años de nuevos IP y NN con actividad frente a cepas virales resistentes y sobre todo fármacos dirigidos a nuevas dianas (inhibidores de la entrada e integrasa), ha afirmado los objetivos del tratamiento de rescate, incluso en pacientes con amplia experiencia en TARV y con un número elevado de mutaciones de resistencia.

5.1.1. Cambio de TARV tras fracaso precoz

Los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de FAR en tratamientos de segunda línea son escasos. El objetivo terapéutico es la resupresión de la CVP. Los cambios precoces evitan acúmulo de mutaciones y permiten secuenciar FAR incluso dentro de cada familia. Con los FAR disponibles resulta sencillo diseñar un TARV de rescate aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias.

En el caso de pacientes que iniciaran el tratamiento con tres AN, la mutación más frecuente es la M184V²⁰¹ con o sin la K65R si el TARV incluía AN no timidínicos^{267, 307, 308}. Un TARV con 2 AN activos, según la prueba de resistencias, más un NN o un IP/r puede resultar eficaz en esta situación; si incluye mayor número de fármacos será más eficaz, pero más tóxica y con peor adherencia³⁰⁹.

Si el fracaso es en un paciente que lo inició con 2AN y 1NN una única mutación (p.e. 103N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP³¹⁰. El fracaso virológico se acompaña de otras mutaciones a AN (M184V, L74V o K65R) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer régimen está compuesto por 2 AN y 1 IP/r³¹¹. En esta situación una pauta con 2 AN activos (según la prueba de resistencias) y un IP/r puede resultar eficaz. Un régimen con EFV o NVP no se debe mantener con CVP detectable para evitar la selección de mutaciones que comprometan la eficacia de los NN de nueva generación.

En cuanto al fracaso del primer TARV iniciado con un IP/r cabe decir que la potencia de los mismos ha reducido el número de fracasos frente a los IP no potenciados. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere normalmente el acúmulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa⁷⁷. Cada mutación reduce la susceptibilidad de las cepas virales a los IP. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por un IP (no potenciado) y no presentan resistencias cruzadas: 30N (NFV)¹⁰², 47A (LPV)³¹², 48V (SQV)³¹³, 50L (ATV)³¹⁴ o 50V (FPV y DRV)³¹⁵ y alguna de ellas puede producir hipersusceptibilidad a otros IP: la 47A confiere elevada resistencia fenotípica a LPV (>100 veces), resistencia cruzada con FPV e hipersusceptibilidad a SQV³¹²; la 50L causa hipersusceptibilidad a todos los IP excepto ATV³¹⁶, o la 50V causa resistencia a LPV e hipersusceptibilidad a TPV. La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a

consultar las bases de datos específicas con información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico (Los Álamosⁱⁱⁱ o Universidad de Stanford^{iv}).

5.1.2. Cambio de TARV en el fracaso avanzado (TARV de rescate)

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se ha denominado terapia de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de FAR más utilizados: AN, NN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, todavía existen algunos FAR que conservan actividad moderada o elevada frente al VIH.

Existen numerosos ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. En todos ellos se han utilizado IP/r o fármacos nuevos. Son estudios difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, tratamientos previos, criterios de eficacia, tiempo de seguimiento y tipo de terapia optimizada utilizada.

Inhibidores de la proteasa potenciados

Lopinavir/r

La experiencia de LPV/r en terapia de rescate se ha obtenido de los ensayos clínicos realizados por el resto de IP/r, que utilizan LPV/r como IP comparador (véase más adelante).

Fosamprenavir

CONTEXT

El 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 tratados previamente con 1 ó 2 IP. Se incluyeron 300 pacientes que se asignaron a recibir FPV/r 1400/200 mg, QD, FPV/r 700/100 mg, BID o LPV/r BID (400/100 mg, BID). Los resultados mostraron que FPV/r QD era inferior a LPV/r y no se pudo demostrar la no-inferioridad de FPV/r BID frente a LPV/r. 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^{317, 318}.

Saquinavir

MaxCmin2

El estudio MaxCmin2 evaluó la eficacia de SQV/r (1000/100mg, BID) frente a LPV/r (400/100 mg, BID) en un estudio abierto y aleatorizado que incluyó 339 pacientes. A las 48 semanas (ITT, interrupción = fracaso) el 25% de los tratados con LPV/r y el 39% de los tratados con SQV/r presentaron fracaso terapéutico definido como CVP ≥200 copias/mL en cualquier momento del estudio (p=0,005). El tiempo hasta el fracaso fue similar con ambas pautas (p=0,27)³¹⁹. En este estudio se utilizaron cápsulas duras con

ⁱⁱⁱ http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/default.htm

^{iv} http://hivdb6.stanford.edu/asi/deployed/hiv_central.pl?program=hivdb&action=showMutationForm

200 mg de SQV y la adherencia, los efectos adversos y el diseño abierto probablemente resultaron negativos para el brazo con SQV/r. Con la actual presentación de SQV en cápsulas duras de 500mg es posible que mejoraran estos resultados.

Atazanavir

AI424 045

El estudio AI424 045 comparó ATV/r, frente a ATV más SQV y frente a LPV/r en pacientes en fracaso virológico. Se requería CVP >1000 copias/mL, que hubieran llevado al menos 2 regímenes previos y experiencia con algún fármaco de las tres clases (AN, NN e IP). Todos los pacientes recibieron además TDF y otro AN. A la semana 24 se demostró que la eficacia del brazo que combinaba ATV y SQV era inferior a LPV/r, por lo que se dio opción de cambiar el tratamiento. Tanto a las 24 como 48 semanas, ATV/r resultó no inferior a LPV/r respecto al criterio de valoración primario (reducción de CVP) y la consecución de CVP <50 ó <400 copias/mL. Sin embargo, la proporción de pacientes con CVP <50 copias fue 38% en el grupo de ATV/r frente a 45% en el de LPV/r³²⁰. A las 96 semanas el criterio de valoración primario demostró una eficacia similar de ATV/r (-2,29 log₁₀) frente a LPV/r (-2,08 log₁₀). En los pacientes en tratamiento, la proporción con CVP indetectable fue similar en ambos brazos, pero el estudio carece de poder estadístico para demostrar diferencias para este objetivo secundario. En un subestudio³²¹ que analizó la respuesta virológica a las 48 semanas según la presencia de mutaciones en las posiciones D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, F53, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 y L90, la respuesta fue similar si había ≤4 mutaciones. Sin embargo cuando el número era ≥ 5, ningún paciente (0/9) del grupo de ATV/r y 5/18 (28%) de los de LPV/r lograron indetectabilidad. Por otra parte se identificaron mutaciones asociadas a resistencia a ambos fármacos. Las mutaciones en las posiciones M46, I54, I84, o L90 reducen la eficacia de ATV/r a menos de un 30%, al igual que las posiciones M46, I54 o I84 en LPV/r.

ATV/r no parece ser un buen fármaco en pacientes con experiencia a múltiples fármacos y mutaciones acumuladas a IP. Sin embargo la cómoda posología, su bajo perfil de toxicidad y el patrón de mutaciones favorable, puede convertirlo en el IP de elección en algunos pacientes multitratados.

Tipranavir

RESIST 1 y 2

Los estudios RESIST son estudios fase III en los que se comparó TPV/r con otro IP/r elegido por cada investigador. Los criterios de inclusión exigían llevar una pauta con IP y estar en fracaso virológico (CVP >1000 copias/mL). Además en el estudio genotípico debía haber ≥1 mutaciones primarias en los codones 30, 46, 48, 50, 82, 84 o 90, y ≤2 en los codones 33, 82, 84 ó 90. Los pacientes fueron aleatorizados a TPV/r o un IP/r comparador (IP/rC). Además, a todos los pacientes se les administró un tratamiento optimizado que podía incluir ENF. Los pacientes partían de CVP elevadas (mediana de 4,8 log₁₀ copias/mL) y CD4 bajos (mediana <200 células/μL). En el RESIST-1 la mayoría de los pacientes del IP/rC recibieron LPV/r (61%), mientras que en el RESIST-2 los más

usados fueron APV/r (40%) y LPV/r (38%). La ENF se indicó en el 36% del RESIST-1 y el 12% del RESIST-2 (había pacientes tratados previamente con este fármaco)³²².

Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas mostraron una proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL del 30,4% y 13,8% con TPV/r y con IP/rC respectivamente, y con CVP <50 copias/mL del 22,8% y 10,2% respectivamente. El uso de ENF mejoró los resultados en ambos brazos, alcanzando el 52% (<400 copias/mL) y 35,8% (50 copias/mL) en el brazo del TPV/r³²².

El TPV/r tiene un perfil de interacciones específico que debe conocerse antes de usarlo en tratamientos de rescate.

Mutaciones de resistencia a TPV

Se han identificado 19 mutaciones en 14 posiciones de aminoácidos (10V, 24I, 36I, 43T, 46L, 47V, 50L/V, 54A/L/M/V, 54L, 58E, 74P, 76V, 82L/T, 83D, y 84V) asociadas a resistencia a TPV. Según el peso en la respuesta al tratamiento con TPV (favorezcan la respuesta, tengan impacto reducido o gran impacto en la resistencia) se les ha dado un valor en el *score* (10V, 1; 24I, -2; 36I, 2; 43T, 2; 46L, 1; 47V, 6; 50L/V, -4; 54A/M/V, 3; 54L, -7; 58E, 5; 74P, 6; 76V, -2; 82L/T, 5; 83D, 4; y 84V, 2). En la elaboración de este *score* se ha tenido en cuenta la eficacia de la medicación que acompañaba al TPV. Cuando el *score* era ≤ 3 la respuesta en las semanas 8 y 48 es máxima y mínima si el *score* es >10 . La proporción de pacientes que respondían aumentaba cuanto mayor era la eficacia de la medicación acompañante³²³.

Darunavir

Este IP presenta una alta afinidad por la proteasa y es muy potente *in vitro* e *in vivo* frente a la cepa salvaje y mutantes con resistencias a múltiples FAR incluyendo IP^{324, 325}. En España ha sido aprobado con la indicación de tratamiento en pacientes adultos pretratados y que han fracasado a más de un tratamiento que incluya un IP.

POWER 1 y 2

Los ensayos POWER compararon la eficacia y tolerancia de diferentes dosis de DRV/r (fase II) frente a un IP/r comparador (IP/rC) asociados ambos a una selección optimizada de fármacos. Los pacientes incluidos tenían CVP >1000 copias/mL, habían sido tratados previamente con fármacos de las tres familias y tenían ≥ 1 mutaciones primarias a IP. La aleatorización se estratificó por el número de mutaciones, la CVP y el uso de ENF. A las 24 semanas, la dosis de DRV/r se unificó a 600/100 mg BID. En el análisis combinado de ambos estudios, a las 48 semanas, se incluyeron solamente los pacientes que recibieron la dosis de DRV/r de 600/100 mg BID desde el principio (n=131) frente al grupo control (n=120). La variable principal de eficacia fue la respuesta virológica confirmada (reducción de la CVP $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL y tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica, TLOVR). En cuanto a eficacia, la reducción de la CVP se alcanzó en 61% de los pacientes del grupo de DRV/r y en 15% del grupo comparador (diferencia 46%; IC95%: 35-57, $p < 0,0001$). La proporción con CVP <50 copias/mL (ITT-TLOVR) fue 45% en los tratados con DRV/r y 10% en el grupo control. Esta eficacia de DRV/r se mantuvo independientemente del uso de ENF, de la CVP basal, mutaciones primarias frente a IP o número de FAR activos en la terapia optimizada. También la proporción de discontinuaciones (fracaso o abandono por cualquier motivo) fue menor en el grupo de DRV/r

(21% vs 81%)³²⁶. En la semana 96 el 39% de los tratados con DRV/r y el 9% del grupo comparador persistían con CVP <50 copias/mL (p<0,001, ITT-TLOVR)³²⁷.

El estudio POWER 3 se diseñó para incrementar los datos de eficacia, seguridad y tolerancia de DRV/r (dosis de 600/100 mg, BID) ratificando los resultados obtenidos en los estudios POWER 1 y 2³²⁸.

Los estudios POWER demostraron una buena tolerancia de DRV/r, siendo las náuseas y cefalea sus efectos adversos más frecuentes, con mejor perfil hepático y similar perfil lipídico que el IP/rC.

TITAN

El TITAN es un ensayo fase III, aleatorizado, que comparó la eficacia de DRV/r frente a LPV/r, ambos con un tratamiento optimizado, en pacientes en fracaso virológico pero con menor experiencia en tratamientos que en los estudios POWER. Los criterios de inclusión fueron CVP >1000 copias/mL, duración de TARV ≥12 semanas y que nunca hubieran recibido LPV/r. Los datos deberían analizarse con criterios de no-inferioridad. No obstante, con la finalidad de realizar una comparación entre ambas opciones terapéuticas, el diseño del estudio recogía, *a priori*, que se realizaría un estudio de superioridad por ITT en caso de cumplirse la no-inferioridad. Se incluyeron 595 pacientes. A las 48 semanas se observó (ITT) que 77% de los tratados con DRV/r y 67% del grupo LPV/r alcanzaron la variable principal del estudio: CVP <400 copias/mL (diferencia media estimada 10%, IC95% 2-17, p <0,001); DRV/r cumplía por tanto criterios de superioridad frente a LPV/r. También se observaron diferencias con criterios de superioridad de DRV/r cuando se analizó la proporción con CVP <50 copias/mL (71% frente a 60%, diferencia media estimada 11%, IC95%: 3-19; p=0,005). En el análisis de subgrupos respecto a CVP <50 copias/mL, DRV/r resultó también superior a LPV/r si los CD4 basales eran bajos, CVP >100000 copias/mL, presencia de ≥1 mutaciones primarias a IP, *fold-change* de LPV/r >10 o *fold-change* a DRV<10. El fracaso virológico fue de 10% en el grupo de DRV/r y de 22% con LPV/r. En el análisis de las mutaciones de resistencia, sólo el 21% (6/28) de los pacientes que fracasaron con DRV/r desarrollaron mutaciones adicionales en el gen de la proteasa mientras que sí lo hizo el 36% (20/56) del grupo LPV/r. Las mutaciones frente a AN fueron menos frecuentes en el grupo con DRV/r (14% frente a 27%). Los autores concluyen que en pacientes con experiencia limitada a TARV y en fracaso virológico, DRV/r no es inferior a LPV/r respecto a la variable principal del estudio (CVP <400 copias/mL) y es superior cuando se analiza la CVP <50 copias/mL. La seguridad y tolerancia de DRV/r fue comparable a LPV/r, con menos diarrea de grado 2-4 y mejor perfil lipídico³²⁹.

Mutaciones de resistencia a DRV

Se han identificado 11 mutaciones en el gen de la proteasa (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V, L89V) relacionadas con pérdida de sensibilidad a DRV. La presencia de ≥3 de estas mutaciones al inicio del tratamiento supuso una menor proporción de pacientes con CVP indetectable en la semana 24 (aun siendo mayor que en el brazo control). Con sólo una o dos de estas mutaciones esa proporción fue de 53% y 37%³³⁰. Dado que las mutaciones de resistencia a APV y DRV son comunes, existía preocupación por si un tratamiento previo y fallido con APV o FAPV disminuiría

la susceptibilidad a DRV. Dos estudios han demostrado que persiste la susceptibilidad de DRV *in vitro* e *in vivo*^{331, 332}.

Las interacciones farmacológicas de DRV son mínimas, sin embargo ciertas combinaciones farmacológicas están contraindicadas (véase más adelante)

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Etravirina

Etravirina (ETR) es un NN con alta barrera genética, activo tanto frente a cepa salvaje como con mutaciones de resistencia a NN demostrado en ensayos clínicos³³³.

DUET 1 y 2

Los ensayos clínicos en fase III DUET se diseñaron para analizar la eficacia y seguridad de ETR en pacientes con experiencia previa a FAR. Con un diseño similar, DUET 1 y 2, son ensayos multinacionales, paralelos, aleatorizados y doble ciego de ETR frente a placebo. Los criterios de inclusión eran: CVP >5000 copias/mL, TARV estable durante ≥8 semanas, presencia de ≥1 mutación frente a NN y ≥3 mutaciones frente a IP. Todos los pacientes recibieron DRV/r y AN según terapia optimizada. El uso de ENF fue opcional. La variable principal del estudio era conseguir en la semana 24 una CVP <50 copias/mL (análisis por ITT y TLOVR). Se incluyeron 612 pacientes en el DUET-1 y 591 en el DUET-2. Los resultados fueron: CVP <50 copias/mL en tratados con ETR, 56% y 62% (DUET-1 y DUET-2) frente a 39% y 44% (en grupos placebo) respectivamente ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). La CVP se redujo en 2,4 y 2,3 \log_{10} en los grupos con ETR y 2,3 y 1,7 \log_{10} en los de placebo (diferencia no significativa). Entre los pacientes que recibieron ETR y ENF en el tratamiento optimizado, 60% y 73% alcanzaron CVP <50 copias/mL, frente a 56% y 68% en los del grupo placebo^{334, 335}. Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas confirman los datos previos con 61% de los pacientes con ETR alcanzaron CVP <50 copias/mL frente al 40% de los pacientes asignados al grupo placebo ($p < 0,0001$); el descenso de la CVP era de -2,25 \log_{10} y -1,49 \log_{10} respectivamente³³⁶.

La tolerancia a la ETR fue buena, los trastornos neuropsiquiátricos tuvieron una incidencia similar al placebo y su efecto secundario más frecuente fue un exantema leve o moderado (el 2% suspendió ETR).

La ETR tiene muy pocas interacciones medicamentosas (véase más adelante).

Mutaciones de resistencia a ETR

Se han identificado 13 mutaciones que pueden disminuir la respuesta a ETR: V90I, L100I, V106I, Y181C/I/V, A98G, K101E/P, V179D/F, G190A/S³³⁷. La presencia de 1 ó 2 de estas mutaciones disminuye parcialmente la eficacia de ETR, reducción que es significativa cuando aumentan a ≥3 mutaciones.

En una revisión reciente se han relacionado las mutaciones presentes en los pacientes tratados con ETR con el *fold change* a fin de evaluar la respuesta fenotípica. De las mutaciones presentes al inicio de los estudios, se han identificado 29 mutaciones en 14 codones que pueden disminuir la respuesta fenotípica a ETR: V90I, L100I, K101E/P/H, V106M/A, E138A/G/Q/K, V179D/E/F/M/L, Y181C/I/V/F, Y188L, A189I, G190E/T/Q,

H221Y, P225H, M230L, K238T. Se ha efectuado un *score* que asigna a cada mutación un valor en función de su peso (Valor 4: L100I, K101P, Y181C/I/V; valor 3: E138A/G, V179E, G190Q, K238T, K101P, V106A, E138K, 179L, Y188L; y valor 1: V90I, K101H, V106M, E138Q, V179D/F/M, Y181F, Y189I, G190E/T, H221Y, P225H, K238T) y según las mutaciones presentes se obtiene un resultado del *score*. Si el resultado es inferior a 4, la ETR tiene un 90% de probabilidades de ser eficaz ("*fold change*" <2,9)³³⁸.

Inhibidores de la unión

Enfuvirtida

La ENF inhibe la fusión del VIH evitando su penetración y replicación. Se administra por vía subcutánea y su principal efecto adverso es la reacción en el punto de inyección.

TORO I y II

Los estudios TORO son dos ensayos fase III en los que se comparó la actividad antiviral de la ENF en combinación con una pauta optimizada frente a una pauta optimizada en pacientes en fracaso viral con múltiples tratamientos previos. Se incluyeron alrededor de 1000 pacientes, con una mediana de CVP basal >100000 copias/mL y de CD4 <100 células/ μ L. A las 24 semanas el descenso de la CVP fue mayor en los tratados con ENF que en los tratados con la pauta optimizada. ENF produjo un descenso de CVP de $-0,93 \log_{10}$ (TORO I) y $-0,78 \log_{10}$ (TORO II) ($p < 0,0001$)^{339, 340}. A la semana 48, en el análisis combinado de los dos estudios, el descenso de la CVP fue de $-1,48 \log_{10}$ copias/mL (ENF) y $-0,63 \log_{10}$ copias/mL en el tratamiento optimizado ($p < 0,0001$)³⁴¹. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica fue más del doble en el grupo de ENF (descenso 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 del grupo con ENF triplicó al grupo control (32 y 11 semanas, $p < 0,0001$)³⁴². Es decir, tanto el análisis primario de eficacia como el resto de análisis secundarios predefinidos, demostraron que el tratamiento de rescate era más eficaz cuando se utilizaba ENF.

Se han identificado mutaciones en la región HR1 de la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al ENF (G36D/S, I37V, V38A/M/E, Q39R, Q40H, N42T, N43D. Otras mutaciones o polimorfismos en otras regiones de la envoltura, como por ejemplo la región HR2) podrían disminuir la sensibilidad a ENF³¹⁵. Por ello, secuenciar sólo las mutaciones de la región HR1 podría ser inadecuado cuando se sospecha resistencia a ENF.

Un consenso español recomienda su uso en pacientes en los que no se pueda confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos³⁴³.

Maraviroc

MVC es un inhibidor de la entrada que bloquea uno de los correceptores de quimioquinas (CCR5) utilizados por el VIH para entrar en la célula. MVC es un antagonista del correceptor CCR5 e impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5 tanto silvestres como con mutaciones para AN, NN o IP³⁴⁴.

MOTIVATE 1 y 2

Los estudios MOTIVATE (1 y 2) son dos ensayos clínicos en fase III, paralelos y doble ciego, donde se aleatorizó a los pacientes incluidos a recibir MVC (QD o BID) frente a placebo y añadiendo a cada uno de los brazos un tratamiento optimizado. Los criterios de inclusión fueron CVP >5000 copias/mL, tropismo R5 y resistencia a ≥ 1 FAR o ≥ 2 IP. Los pacientes se estratificaron según uso de ENF y CVP. Se incluyó a más de 1000 pacientes de los que 209 recibieron placebo, 414 MVC, QD (150 ó 300 mg) y 426 MVC BID (150 ó 300 mg). La variable principal del estudio fue la reducción de la CVP en la semana 48 y la proporción de pacientes con CVP <400 ó 50 copias/mL fue una variable secundaria.

Los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas muestran que el descenso de CVP fue: MVC QD: -1,68 log, MVC BID: -1,84 log y grupo placebo: -0,78 log; la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL: 51,7%, 56,1% y 22,5% respectivamente (valor p frente a placebo <0,0001); y CVP <50 copias/mL: 43,2%, 45,5% y 16,7% (valor p frente a placebo <0,001). El incremento de linfocitos CD4 fue también significativamente mayor en los grupos que recibieron MVC independientemente de la dosificación³⁴⁵. Esta ventaja en la recuperación inmunológica puede tener trascendencia en el futuro, ya que ha sido también demostrada con independencia de la eficacia virológica³⁴⁶. La eficacia (CVP <50 copias/mL) fue también superior cuando los pacientes recibieron ENF por primera vez: 64% y 61% en los grupos que recibieron MVC y 27% en los grupos que recibieron placebo + ENF³⁴⁷.

Los efectos adversos producidos por MVC no fueron superiores a los del grupo placebo siendo los más frecuentes la diarrea y náuseas. En cuanto a la hepatotoxicidad no se ha observado mayor incidencia de alteraciones de las enzimas hepáticas con MVC que en los grupos comparadores³⁴⁷. Sólo un paciente del estudio MERIT presentó una hepatitis tóxica grave que requirió trasplante hepático. Este paciente recibía también isoniazida y paracetamol.

Se analizó retrospectivamente la relación del fracaso virológico en los pacientes de los MOTIVATE con el tropismo viral. Dos tercios de los pacientes con MVC que fracasaron tenían un tropismo dual (R5/X4) o bien el tropismo varió entre la selección y el inicio del tratamiento. El cambio de tropismo del R5 a dual o X4 se observó en el 7,5% de los pacientes que fracasaban con MVC y sólo el 1,9% del grupo placebo. No se observó cambio de tropismo en el 4% de los fracasados que recibían MVC. Tras la retirada del MVC las cepas revertían rápidamente a R5. Todos los pacientes que recibían MVC presentaron un incremento significativo de los linfocitos CD4³⁴⁸.

Resistencia a Maraviroc

La eficacia de MVC exige la presencia de tropismo viral R5 y no es activo cuando las poblaciones virales presentan tropismo viral X4 o dual (R5/X4). Algunos casos de FV durante el tratamiento con MVC corresponden a un sobrecrecimiento de poblaciones virales con tropismo X4 preexistentes y no detectadas por la baja sensibilidad de la prueba (TrophileTM, detectaba virus X4 con una certeza del 100% sólo cuando la proporción era ≥ 10 % de la población viral y la CVP >1000 copias/mL). La técnica de Trophile ultrasensible detecta poblaciones minoritarias con tropismo X4 hasta en una proporción <1%. Además, se han identificado mutaciones en la molécula gp120 que permite al virus unirse al receptor R5 en presencia de MVC sin cambiar de tropismo du-

rante el tratamiento³¹⁵. El perfil de mutaciones seleccionadas por MVC es complejo y todavía no se conoce su importancia y frecuencia de aparición.

MVC es un sustrato de la glicoproteína-P y su metabolismo se realiza a través del CYP3A4; por lo que presenta un potencial importante de interacciones con fármacos que utilizan la misma vía metabólica (véase capítulo interacciones).

Inhibidores de la integrasa

Raltegravir

La integrasa es una de las tres enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. El RTG es un fármaco capaz de inhibir la integrasa, es activo frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas y frente a cepa silvestre³⁴⁹. RTG está indicado en combinación con otros FAR en el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos previamente tratados y en situación de fracaso virológico.

BENCHMRK 1 y 2

Los ensayos clínicos en fase III BENCHMRK (1 y 2) son estudios paralelos, aleatorizados y doble ciego diseñados para analizar la eficacia de RTG en rescate de pacientes expuestos a múltiples FAR y en fracaso virológico. Los criterios de inclusión fueron CVP >1000 copias/mL, resistencia genotípica o fenotípica al menos a un fármaco de cada una de las tres clases (AN, NN e IP). Se incluyeron 350 pacientes (BENCHMRK-1) y 349 (BENCHMRK-2) en situación clínica muy avanzada (criterios de sida, 82%) y que habían recibido una mediana de 12 FAR durante 9,9 años. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir RTG o placebo ambos con terapia optimizada. En los resultados combinados de ambos estudios a las 16 semanas, la proporción de CVP <400 copias/mL fue de 77,5 % en el grupo RTG y 41,9 % en los del placebo. La CVP <50 copias/mL fue del 61,8 % en el grupo RTG y 32,9 % en el placebo $p < 0,001$. En la semana 48, el porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL fue del 62,1% para el grupo de pacientes que recibió RTG frente al 32,9% del grupo placebo ($P < 0,001$)³⁵⁰. La eficacia de RTG fue independiente de la CVP, de los CD4+ o del índice GSS/PSS ≥ 2 .

Cuando en la terapia optimizada se asoció DRV/r y ENF la proporción de CVP <400 copias/mL fue 98% (RTG) y de 87% (placebo); si solamente recibían ENF el 90% (rama RTG) y 63% (rama placebo) tenían <400 copias/mL, mientras que si sólo recibían DRV/r las proporciones fueron de 90% y 55%³⁵¹. La seguridad y tolerabilidad de RTG resultó comparable al placebo. Se observó una mayor incidencia de neoplasias en el grupo asignado a RTG (3,5% frente a 1,7%), aunque no se ha comunicado ninguna relación directa con el fármaco.

RTG se metaboliza por glucuronización hepática; no es inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es bajo (véase capítulo interacciones)

Mutaciones de resistencia a RTG

En estudios *in vitro* se han identificado hasta 41 mutaciones del gen de la integrasa asociadas a resistencia. Un total de 105 pacientes de 462 que recibieron RTG en los estudios BENCHMRK desarrollaron fracaso virológico en la semana 48, aunque sólo en 94 se pudo realizar estudio de resistencias. En 64/94 (68%) se detectaron mutaciones

de resistencia RTG con 3 patrones de resistencia: (1) N155H + L74M, E92Q, T97A, V151I, G163R; (2) Q148K/R/H + G140S/A, E138K y (3) Y143R/C + L74A/I, T97A, I203M, S230R. RTG es un fármaco de barrera genética baja o intermedia, siendo necesarias 2 mutaciones para la resistencia completa.

En general, el fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y progresión clínica^{26, 352, 353}. De hecho, muchos pacientes continúan con recuentos de CD4 estables y aproximadamente sólo un tercio experimenta un descenso³⁵⁴. En un paciente con historia de fallos por toxicidad y fracasos virológicos, con comorbilidad grave o problemas de adherencia pueden plantearse otras opciones diferentes al tratamiento de rescate si la situación inmunitaria del paciente lo permite.

Suspensión del TARV en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos

La interrupción del tratamiento en pacientes multirresistentes se planteó ante la hipótesis de que la reaparición de la cepa silvestre permitiría una mejor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Los ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia han evidenciado un descenso importante del número de CD4 durante la interrupción frente a los que continúan con TARV.

En el estudio CPCRA 064, 270 pacientes se aleatorizaron (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 el deterioro inmunológico y clínico en los que interrumpieron el tratamiento obligó a suspender el ensayo³⁵⁵. En otro estudio se observó que, coincidiendo con el cambio de susceptibilidad del virus durante una interrupción de 12 semanas, la CVP se incrementaba moderadamente (mediana 0,8 log₁₀) pero descendían los CD4 en 128 células/μL. Esto indicaba que a pesar del fracaso virológico el tratamiento era beneficioso por la selección de variantes virales menos virulentas³⁵⁶. Aunque en un estudio en el que los pacientes recibieron una pauta muy compleja (3 AN, 1 NN, 2 IP/r e hidroxiurea) precedida o no de una IPT de dos meses (ANRS 097), se observó una diferencia significativa en la CVP y CD4 a favor del grupo que interrumpió el tratamiento. Las variables predictivas de buena respuesta fueron la reversión del virus a cepa silvestre, las concentraciones adecuadas de fármacos y el uso de LPV/r³⁵⁷.

Tratamientos con pautas de TARV no supresoras

Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de mantener un tratamiento no supresor en caso infección avanzada multirresistente. En un análisis retrospectivo de la evolución de los pacientes con peor pronóstico (CD4 <50 células/μL y CVP >100000 copias/mL) en 2 cohortes en tratamiento, una de ellas actual (1996-2004) y la otra previa al tratamiento de alta eficacia (1990-1995), se observó que los eventos nuevos tipo C eran 39,3/100 pacientes-año en la cohorte actual con TARV y 76,4/100 pacientes-año la que recibió tratamiento subóptimo³⁵⁸. En una publicación reciente se comunicó que en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 <50/μL, el riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista tipo sida era un 22% inferior si el paciente continuaba con el TARV a pesar de presentar fracaso virológico respecto a los que lo suspendieron; el riesgo de progresión clínica también fue inferior (34%) en los pacien-

tes con CD4+ 50-200/ μ L a pesar de no conseguir la supresión virológica³⁵⁹. En este escenario MVC podría llegar a tener un papel importante en la recuperación inmunológica independientemente de su eficacia.

El tratamiento de un paciente con escasas opciones terapéuticas puede ser un tratamiento no supresor. Deben ser tratamientos cómodos, poco tóxicos y que disminuyan la capacidad replicativa viral, lo que parece conseguirse manteniendo los AN³⁶⁰.

La mutación M184V compromete la capacidad replicativa del VIH. Un ensayo que incluía pacientes multirresistentes con esta mutación, aleatorizados a continuar sólo con 3TC o a suspender el tratamiento, mostró en la semana 48, que 69% (IC95%: 51-83%) del grupo que interrumpió frente a 41% (IC95%: 26-59%) de los que continuaron con 3TC, presentaron un evento clínico o fracaso inmunológico. En los que recibían 3TC el fracaso fue más tardío ($p=0,01$) y el descenso de CD4, rebrote de CVP y aumento de capacidad replicativa fueron menores³⁶¹. En función de estos estudios, se propone que el tratamiento de pacientes con múltiples fracasos contenga 3TC ó FTC para mantener en la población viral la mutación M184V y reducir su capacidad replicativa³⁶².

Recomendaciones de cambio de TARV por fracaso virológico

- Se debe conseguir CVP indetectable (<50 copias/mL) en TARV en segunda línea o posterior (**nivel A**).
- El TARV nuevo debe contener 3 fármacos antirretrovirales totalmente activos (**nivel A**).
- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo (**nivel B**). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión.
- Si es imposible diseñar un TARV de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.
- El cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (**nivel C**).
- En la elección del nuevo TARV se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas (**nivel C**).
- El nuevo TARV debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un rescate (**nivel C**).
- No se deben realizar interrupciones del tratamiento antirretroviral (**nivel A**).
- No se recomienda suspender el TARV en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate (**nivel B**). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral (p.e. 3TC o FTC o TDF) y debe vigilarse estrechamente su eficacia mediante determinaciones periódicas del recuento de linfocitos CD4 y CVP (**nivel C**).

- Es recomendable, en determinadas circunstancias, consultar con un clínico con experiencia en TARV de rescate o remitir al paciente a otro centro hospitalario que disponga de experiencia y fármacos suficientes para conseguir un TARV con las máximas posibilidades de éxito (**nivel C**).

5.2. SIMPLIFICACION DEL TARV

Se entiende por simplificación del TARV el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo dicha supresión. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida, la adherencia y prevenir o revertir algunos efectos adversos.

Con la simplificación se consigue reducir el número de comprimidos o la frecuencia de tomas, aprovechar la comodidad de las coformulaciones, eliminar las restricciones alimentarias y mejorar los efectos secundarios o reducir-eliminar las interacciones.

Esta estrategia empezó a utilizarse con la aparición de los NN. La mayoría de los estudios de simplificación iniciales se efectuó a partir de pautas con IP no potenciados. La potenciación con RTV de los IP fue el primer paso para elaborar regímenes terapéuticos que no presentan los problemas de complejidad y tolerancia de los IP iniciales. Los IP de segunda generación y las nuevas formulaciones de los antiguos, así como las coformulaciones han contribuido también a construir tratamientos sencillos.

En la actualidad la mayoría de pacientes inician tratamiento con combinaciones sencillas y con posterioridad, cuando éstas fracasan, pasan a tratamientos más complejos. La simplificación ha sido una estrategia muy utilizada durante un periodo largo de tiempo, pero en la actualidad las pautas con tratamientos sencillos desde el principio, son la práctica habitual, quedando pocos para simplificar.

Se puede simplificar el TARV reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas.

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 consistente en una primera fase de inducción con tres ó cuatro antirretrovirales seguida del mantenimiento con menos de tres fármacos.

Esta estrategia se cuestionó por el fracaso de algunos ensayos iniciales^{95, 363-365}. Algún estudio posterior no encontró diferencias en la proporción de pacientes con <50 copias/mL (79% frente 77%) a las 48 semanas entre la rama de simplificación y la de mantenimiento del TARV inicial, las reacciones adversas fueron menos frecuentes en el grupo de simplificación (15%, frente a 6%) y mejoró el perfil lipídico y la adherencia²⁰⁶.

Se ha explorado la estrategia de simplificar a monoterapia con LPV/r, tras un tiempo de inducción con triple terapia que incluye a este fármaco. En un estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto en el que se incluyeron 42 pacientes, 21 se simplificaron a monoterapia con LPV/r³⁶⁶. A las 72 semanas la proporción de CVP indetectable en el grupo de monoterapia era la misma (81%) y había descendido a 90,5%

en el grupo de terapia triple ($p=0,38$)³⁶⁷. En los pacientes que fracasaron no se objetivaron mutaciones genotípicas de resistencia y se re-indujo la supresión viral reintroduciendo los AN previamente retirados. Los datos a las 96 semanas confirman la durabilidad y la seguridad de esta estrategia³⁶⁸. Tras este estudio se realiza el estudio OK04 que incluye a 205 pacientes con CVP indetectable durante al menos 6 meses (mediana de 28), que estaban tomando un TARV que incluía LPV/r asociado a dos AN. Es un estudio aleatorizado, abierto, de no inferioridad que comparaba la estrategia de continuación del tratamiento triple frente a la monoterapia con LPV/r, seguido de la reinducción con 2 AN si aparecía rebrote viral. A las 48 semanas el porcentaje de pacientes sin fracaso virológico fue de 90 y 94% respectivamente, (diferencia, -4%; límite superior del IC 95% para la diferencia 3,4%, cumpliendo el criterio de no inferioridad). El porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL a las 48 semanas (ITT), considerando las reinducciones como fallos, fue del 85% en el grupo de monoterapia y 90% en el de continuación ($p=0,31$). Los episodios de viremia de bajo nivel, entre 50 y 500 copias/mL fueron más frecuentes en los pacientes tratados con monoterapia (4 frente a ninguno)³⁶⁹.

Con los pacientes de estos dos estudios se efectuó un análisis multivariante de los factores predictores de pérdida de respuesta virológica del grupo tratado con LPV/r en monoterapia. El fracaso virológico se relacionó con falta de adherencia, niveles bajos de hemoglobina y nadir de CD4 <100 células/ μL ³⁷⁰.

En otro estudio de simplificación a monoterapia con LPV/r la estrategia fue algo distinta. Se incluyeron a 155 pacientes sin tratamiento previo a los que se aleatorizó 2:1 a iniciar tratamiento con ZDV/3TC junto con LPV/r ($n=104$) o con EFV ($n=51$). Entre las 24 y 48 semanas de tratamiento y tras al menos 3 controles con CVP <50 copias/mL, los pacientes que tomaban LPV/r pasaron a mantenimiento con LPV/r en monoterapia. Considerando fracaso a cualquier viremia positiva, a las 96 semanas de seguimiento, un 48% de los pacientes en tratamiento con LPV/r y un 61% con EFV presentaban CVP <50 copias/mL ($p=0,17$; IC 95% de la diferencia, -29% a 4%). En un nuevo análisis en el que se incluye como respondedores a los pacientes que tras reintroducir los mismos AN consiguieron de nuevo CVP <50 copias/mL, el 60% de pacientes en tratamiento con LPV/r y el 63% con EFV respondieron al tratamiento. ($p=0,73$; IC 95% -19% 13%). Se objetivaron viremias de bajo nivel en los pacientes en monoterapia. En cuanto a la seguridad, se observó lipoatrofia en el 5% del brazo de monoterapia, frente a un 34% del grupo de EFV. No se observaron diferencias en cuanto a la lipohipertrofia. Las alteraciones lipídicas grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo del LPV/r³⁷¹.

En estos dos estudios se pone de manifiesto la importancia del periodo durante el cual la CVP permanece indetectable previo al paso a monoterapia. Esta misma estrategia se está explorando con ATV/r³⁷² y DRV/r.

Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

La reducción del número de comprimidos y/o de dosis se consigue sustituyendo el IP por un fármaco de otro grupo. En esta estrategia, ampliamente estudiada, se han evaluado sustitución del IP/r por EFV, NVP o ABC y también por otro IP/r que se pueda administrar en QD.

Simplificación con EFV

Se han realizado múltiples estudios al respecto, pero pocos de ellos son comparativos. En los estudios DMP-049 y -027 se aleatorizó a los pacientes que estaban tomando un TARV con IP a seguir con el mismo o sustituirlo por EFV. En los dos el fracaso virológico fue menor en el grupo de EFV^{373 374}.

En otro estudio se comparó el cambio de IP por EFV (n=25), NVP (n=26) o continuar con el IP (n=26), en pacientes en TARV con IP con CD4 >300 células/ μ L y CVP <80 copias/mL mantenida más de 9 meses. A las 48 semanas (ITT) no hubo diferencia en la proporción de pacientes con CV indetectable con EFV (80%) o IP (77%)³⁷⁵.

En un estudio con diseño combinado (caso-control y aleatorizado) se comparó la evolución de 167 pacientes (a los que tras suspender el IP se aleatorizaron a EFV o ABC), con otros 167 pacientes que continuaron con IP (control). A las 48 semanas (ITT) el 70% de los tratados con EFV y el 54% con IP presentaban CVP <500 copias/mL ($p < 0,05$)³⁷⁵.

Simplificación con NVP

Existen varios estudios aleatorizados y un estudio con diseño caso-control en los que se compara seguir con un IP con cambiar a NVP.

En varios estudios aleatorizados a seguir con el mismo tratamiento o simplificar a IP, la eficacia terapéutica a las 24-48 semanas, fue similar en las dos ramas y se observó una mejoría del perfil lipídico^{376 377 378}. En uno de los estudios se observó una mayor eficacia virológica en el grupo de simplificación³⁷⁹.

En un estudio caso-control de una cohorte de pacientes que recibieron un IP en su primer TARV y que sustituyeron por NVP (n=125) o por otro IP (cambio a nueva formulación de SQV o IP/r (n=321), se encontró a las 48 semanas que el riesgo relativo de fracasar por cambio de tratamiento fue 5 veces superior con el IP que con NVP sin que existieran diferencias en el riesgo de fracaso virológico³⁸⁰.

Con un diseño distinto, en otro estudio español (MULTINEKA) se aleatorizó a 67 pacientes en tratamiento estable y con CV <50 copias durante al menos 6 meses a recibir LPV/r con NVP o con dos AN. A las 48 semanas de tratamiento, no se detectó fracaso virológico en ninguno de los pacientes. Se describió un posible beneficio en la toxicidad mitocondrial, en los pacientes con NVP³⁸¹.

La NVP está contraindicada en mujeres con CD4 >250 células/ μ L y en varones con >400 por riesgo de hepatotoxicidad grave. Sin embargo, varios estudios independientes³⁸²⁻³⁸⁷ coinciden en señalar que no se ha objetivado un incremento de la hepatotoxicidad o del exantema en pacientes en los que se introduce NVP como estrategia de simplificación o sustitución por toxicidad independientemente del número de CD4. Estos resultados son muy consistentes por el número de pacientes.

Simplificación con ABC

Se han realizado múltiples estudios aleatorizados y un estudio caso-control prospectivo que analizan esta estrategia. Los resultados son dispares.

En uno de ellos la eficacia terapéutica fue superior en la rama del ABC³⁸⁸⁻³⁹⁰. En los otros, incluido el estudio TRIZAL y el COLA30305, la eficacia fue similar, pero se obser-

vó una mayor incidencia de fracasos en aquellos pacientes que habían pasado a tomar ABC y previamente habían tomado tratamientos subóptimos³⁹¹.

En el estudio ya comentado de diseño combinado (caso-control y aleatorizado) que comparaba IP con EFV o ABC, el 65% de los pacientes tratados con ABC y el 54% de los que continuaron con IP presentaron CVP <500 copias/mL ($p < 0,05$) a las 48 semanas³⁹².

En otro estudio reciente, 209 pacientes fueron aleatorizados a recibir ZDV- 3TC- ABC en combinación fija con EFV o LPV/r, durante 24-36 semanas. Los pacientes que tuvieron CVP <50 copias/mL en ambos brazos continuaron con ZDV- 3TC- ABC. A las 72 semanas por intención de tratamiento un 31 y un 43% mantuvieron la CV indetectable, con un 34% y un 25% con cambios en la pauta por toxicidad³⁹³.

Otro estudio piloto incluye a 17 pacientes que tras 12 meses recibiendo un TARV estable que contenía un IP, pasaban a tomar ZDV+3TC+ABC coformulados y TDF. A los 48 meses, todos continuaban con CVP indetectable, tenían una mejoría del perfil lipídico y reducción de los pacientes que precisaban hipolipemiantes. Además se objetivó un descenso significativo de los niveles de ADN proviral³⁹⁴.

En distintos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de un riesgo elevado de fracaso terapéutico y desarrollo de mutaciones a AN cuando se utilizan pautas de simplificación con 3TC+ABC+TDF³⁹⁵ y 3TC+ddI+TDF por lo que se desaconsejan como estrategia de simplificación pese a su sencillez.

Comparación directa de EFV, NVP y ABC en simplificación de TARV

El NEFA es un estudio prospectivo en el que se aleatorizaron 460 pacientes en tratamiento con dos AN más un IP, con CVP <200 copias/mL durante ≥ 6 meses³⁹⁶. Se sustituía el IP por NVP ($n=155$), EFV ($n=156$) o ABC ($n=149$). El 50%, 58% y 46% de pacientes respectivamente habían recibido tratamientos previos subóptimos con uno o dos AN. La eficacia terapéutica (ITT) a las 48 semanas (CVP <200 copias/mL) fue similar en los tres grupos (77%, 72% y 77%; $p=NS$). EL fracaso virológico fue superior en el grupo de ABC (6%, 4% y 12%; $p < 0,05$) y ocurría en los pacientes que habían recibido tratamiento subóptimo. Estos resultados se han confirmado a los 3 años³⁹⁷. El análisis genotípico de las cepas de los pacientes con fracaso virológico evidenció un número mayor de mutaciones de resistencias a AN en los que recibieron ABC³⁹⁸. El número de pacientes que suspendió el tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ABC (17%, 17% y 6%; $p < 0,01$). La simplificación a cualquiera de los NN, sobre todo a NVP, produjo beneficios en el perfil lipídico, con reducción de colesterol-no-HDL con ABC. Los niveles de triglicéridos se redujeron en los tres brazos. Los marcadores de resistencia a la insulina mostraron una tendencia a la mejoría. Sin embargo, no mejoraron las alteraciones en la distribución de la grasa³⁹⁹.

Un estudio de cohortes con los datos de la *French Hospital Database on HIV* trata de reproducir los datos del estudio NEFA pero en la vida real. Se incluyeron 2462 pacientes seguidos durante 12 meses y en los que el primer tratamiento incluyera un IP; se cambió el IP por EFV, NVP ó ABC. Los factores predictivos de rebrote de la CVP fueron: sexo femenino, menor edad, exposición subóptima previa a antirretrovirales, CPV elevada, uso de ddI/d4T tras el cambio y cambio a NVP o ABC (si se había recibido tratamientos subóptimos). Las diferencias respecto al NEFA probablemente se deban a diferencias metodológicas⁴⁰⁰.

Comparando la simplificación a tres AN (ZDV+3TC+ABC coformulados) frente a la combinación de dos AN (ZDV+3TC coformulados) más NVP, en el análisis (ITT) a las 48 semanas no hubo diferencias significativas en cuanto CVP indetectable⁴⁰¹.

Simplificación con atazanavir

El ATV es un IP de dosificación QD, bien tolerado, con buen perfil metabólico y pocos comprimidos que ha permitido una nueva estrategia de simplificación en la que un IP sustituye a otro.

El SWAN es un estudio abierto en fase IIIb, en el que 419 pacientes en tratamiento estable con IP (potenciado o no) y con CVP indetectable se aleatorizaron (2:1) a ATV 400 mg QD (en caso de tomar TDF se pautó ATV/r 300/100 mg) (n=278) o continuar con el IP (n=141). A la semana 48 el fracaso virológico fue menor en los que simplificaron (7% frente a 16%; p<0,01). La eficacia virológica fue superior en los pacientes que pasaron de tomar un IP no potenciado a ATV (22% frente a 5%; p<0,001); no hubo diferencias entre los que siguieron con IP/r y los que pasaron de IP/r a ATV (11% frente a 8%; p=NS)⁴⁰². En cuanto a la seguridad, la suspensión de tratamiento fue mayor en los pacientes del grupo control (21% frente a 34%; p<0,01) y el perfil lipídico fue mejor en el grupo que simplificó a ATV. Los datos de los estudios ATAZIP y SIMPATAZ confirman la seguridad y eficacia de esta estrategia de simplificación, en este caso cambiando LPV/r por ATV/r^{403, 404}.

Recientemente se han presentado los datos del estudio REAL a las 48 semanas. Se trata de un ensayo clínico en el que se incluye a pacientes en TARV estable al menos 12 semanas que contiene un IP administrado BID, con CVP indetectable y lipohipertrofia, a los que se aleatoriza a continuar con el mismo tratamiento ó cambiar el IP a ATV/r 300/100 mg. El control inmunoviroológico se mantuvo, se observó una mejoría del perfil lipídico en la rama de ATV pero no se objetivaron diferencias en cuanto a la composición corporal⁴⁰⁵.

Simplificación a regímenes de administración en una vez al día

El cambio a un régimen QD es otra forma de simplificación en pacientes que estén bien controlados. Varios ensayos han comprobado la validez de esta estrategia.

En un ensayo clínico se aleatorizaron 355 pacientes a seguir con su TARV o cambiar a una terapia QD (ddl+FTC+EFV). A la semana 48 seguían con CVP indetectable el 87% de la rama QD y el 79% de los que no habían cambiado (p<0,05)⁴⁰⁶. En otro estudio no aleatorizado en el que se incluyeron 169 pacientes, 84 siguieron su TARV y 85 se cambiaron a ddl +TDF+ NVP QD; la eficacia virológica fue buena (76 frente a 86%, ITT) pero los linfocitos CD4 disminuyeron en la rama QD con un decremento medio de 95 células/ μ L⁴⁰⁷.

La combinación ddl+TDF ha demostrado eficacia virológica pero pobre recuperación de linfocitos CD4 o incluso descenso de su número aunque la CVP esté suprimida. Este descenso era más patente cuando se administraban las dosis estándar (plenas) de ddl⁴⁰⁸. Los regímenes de administración QD que contengan la combinación ddl+TDF deben evitarse. De hacerlo se debe reducir la dosis de ddl 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.

Con la aparición de las combinaciones a dosis fijas de AN administrados QD se ha simplificado aún más la situación. Está cada vez más claro su papel en terapia de inicio, y ya se han puesto en marcha ensayos para valorar su uso en regímenes más sencillos. El SWEET es un ensayo clínico en el que 234 pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses con ZDV+3TC (coformulados) + EFV y con CVP <50 copias/mL, se aleatorizaron a TDF+FTC (coformulados) + EFV ó a seguir con el mismo tratamiento. A las 24 semanas se observó una mejoría en las cifras de hemoglobina y en el perfil lipídico en la rama TDF+FTC, manteniéndose la respuesta al tratamiento (CVP<50 copias/mL, 93% frente a 88%; $p=0,26$)⁴⁰⁹. En otro ensayo clínico aleatorizado, abierto que incluye a 80 pacientes con CVP <50 copias/mL y que están en tratamiento con ZDV/3TC (+ IP ó NN), a los que se aleatoriza a seguir con ZDV/3TC ó cambiar a TDF/FTC (RECOMB), en la semana 24 el 85% de los pacientes en tratamiento con TDF-FTC, presentaban CVP <50 copias/mL frente a un 80% con ZDV/3TC ($p=0,77$)⁴¹⁰. Se observó además un incremento significativo de grasa en las extremidades en los pacientes cuya masa grasa era <7,2 kg basalmente. Por último mejoraron las cifras de colesterol-LDL en la rama de TDF/FTC. Otro ensayo similar es el TOTEM, en el que se incluye a 91 pacientes con CVP <400 copias/mL y dislipemia, a los que se aleatoriza a seguir con el mismo tratamiento o cambiar a TDF/FTC. En los pacientes que cambiaron se observó una mejoría significativa en el perfil lipídico a las 12 semanas⁴¹¹. Se conoce igualmente los resultados del BICOMBO, estudio aleatorizado y abierto⁴¹² que incluyó a 335 pacientes que recibían tratamiento con un régimen que incluía 3TC, con supresión virológica durante ≥ 6 meses y que fueron aleatorizados a sustituir los AN por las combinaciones coformuladas ABC+3TC ($n= 167$) o TDF+FTC ($n= 168$). El estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad de ambas combinaciones respecto a fracaso terapéutico o virológico. En el grupo de TDF+FTC, el fracaso terapéutico fue de 13,3% frente a 19,2% en el de ABC+3TC, no demostrándose la no inferioridad de ABC+3TC frente a TDF+FTC (IC95%:-2% a 14%). Sin embargo ABC+3TC demostró la no inferioridad frente a TDF+FTC en el objetivo de fracaso virológico (2,4% frente a 0%; IC 95%: 0,05% a 6%). Las suspensiones por eventos adversos fueron de 10% del grupo de ABC+3TC frente al 5% del grupo TDF+FTC ($p=0,004$). En cuanto al perfil lipídico, las reducciones el colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron mayores en la rama TDF+FTC. El incremento en la grasa periférica y las alteraciones en la función renal o la densidad mineral ósea fueron similares. La toxicidad hepática fue muy baja en ambos grupos. Por el contrario, la respuesta inmunológica fue mejor en el grupo de ABC+3TC. La determinación previa del HLA B*5701 podría haber modificado estos resultados.

En el último EACS se ha presentado un ensayo clínico que incluye a pacientes en tratamiento con CVP indetectable a los que se aleatoriza a seguir con el mismo tratamiento o tomar TDF+FTC+EFV coformulados. La eficacia virológica e inmunológica fue similar en las dos ramas⁴¹³.

Una de las grandes cuestiones por resolver es si el impacto de no tomar una dosis de medicación por olvido o incumplimiento puede ser mayor en un régimen QD que en un régimen de varias dosis diarias en cuanto a la aparición de mutaciones de resistencia⁴¹⁴. En la actualidad disponemos de múltiples fármacos que se pueden administrar una vez al día, con una vida media suficientemente larga como para evitar este problema.

Otros tipos de simplificación

Con la aparición de nuevos fármacos de nuevas familias, se ha podido simplificar el tratamiento administrado a pacientes multitratados. Esta simplificación no radica en el número de comprimidos sino en la forma de administración de los fármacos. Así se han presentado ya estudios en los que se sustituye el ENF por RTG, manteniéndose la eficacia del tratamiento⁴¹⁵. No se podría utilizar MVC en el contexto de la simplificación ya que en estas circunstancias no se puede realizar el test de tropismo.

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, ATV o ATV/r.
- Las ventajas que aporta esta estrategia incluyen una mejoría en la calidad de vida y en adherencia y en algunos casos reducción 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 estudios en los que la simplificación se ha realizado con NVP, ABC o ATV sin potenciar.
- En pacientes sin fracaso previo a los AN no existen diferencias notables en eficacia entre EFV, NVP o ABC cuando sustituyen a un IP. En pacientes que han llevado AN en tratamiento subóptimo se ha observado un mayor número de fracasos virológicos por acumulación de mutaciones a los AN, sobre todo en los que simplifican a ABC.
- En los casos en los que se quiera mantener un IP, es posible la simplificación a ATV o ATV/r (siempre potenciado si se asocia a TDF)^{263, 403-406}.

Recomendaciones

- En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV +TDF+3TC (o FTC), en este caso en pastilla única), EFV+ddl+3TC (o FTC), o ATV/r+TDF+FTC³⁸⁸⁻³⁹⁰ **(nivel A)**.
- No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos previos con AN³⁹⁴ **(nivel A)**; y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddl^{407, 408, 416} **(nivel B)**.
- No se recomiendan las combinaciones de TDF-ddl por el riesgo de disminución del número de CD4^{376-378, 402-405} **(nivel B)**.
- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a ATV o NVP puede añadir ventajas metabólicas³⁶⁹ **(nivel A)**
- En pacientes, sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por los AN es posible la simplificación a LPV/r en monoterapia^{371 417} **(nivel A)**.
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica **(nivel C)**.

6. ADHERENCIA

Se entiende por adherencia al TARV la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral.

El control virológico depende de múltiples factores pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, relacionándose con mala respuesta virológica⁴¹⁸, peor reconstitución inmune^{419, 420} y mayor riesgo de mortalidad⁴²¹. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente 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 intentado conocer los factores asociados a mala adherencia. Las diferencias entre los estudios, muchos de ellos carentes del adecuado rigor metodológico, hacen difícil realizar generalizaciones con alto grado de evidencia^{9, 422, 423}. Se han identificado varios factores asociados con mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas, enfermedad mental, edad más joven, nivel educativo del paciente, idioma, falta de apoyo social, complejidad del tratamiento, efectos secundarios y, más recientemente, temor acerca de la aparición de alteraciones metabólicas y morfológicas^{9, 424}. Por el contrario, el apoyo emocional y vital, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria sin ocultarla y la comprensión de la relación entre adherencia y desarrollo de resistencias son factores que predicen una adherencia correcta. Corregir los primeros e incrementar los segundos forma parte de la optimización del TARV (Tabla 10).

El inicio del TARV no es urgente en los pacientes con infección crónica. Antes de iniciar la terapia conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta y corregirlas^{425, 426}. Es importante conocer los factores dependientes del paciente (laborales, restricciones dietéticas, etc.) para diseñar un TARV a la medida. Cuando se inicie el TARV es imprescindible que se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido el uso de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales.

Durante el TARV es fundamental evaluar periódicamente la adherencia, que debe tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas. Dado que no existe un método fiable de evaluación, se recomienda utilizar varias técnicas como la entrevista, pasar un cuestionario estructurado (existen cuestionarios disponibles validados en España⁹) recuento de medicación sobrante y recogida de la misma así como la evolución clínica y virológica⁴²⁷. Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos.

La entrevista y los cuestionarios estructurados, son de fácil acceso en cualquier ámbito asistencial, sin embargo, no son muy precisos, y en determinadas circunstancias (por ejemplo en UDVP) pueden arrojar resultados no válidos. Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adherencia como determinación de los niveles plasmáticos de fármacos⁴²⁸ o dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (MEMS o *Medication Event Monitoring System*), se circunscriben al campo de la investigación²⁶⁹.

Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los FAR el virus pueda replicarse y desarrollar resistencias. Los datos obtenidos durante los primeros tratamientos combinados, basados en IP sin potenciar constataron que la máxima eficacia requería una adherencia prácticamente perfecta, clásicamente >95%⁴²⁹⁻⁴³¹. Estudios recientes sugieren que con niveles menores se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos en regímenes basados en NN o IP/r, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables⁴³². En terapia de inicio, también se ha demostrado una relación lineal entre nivel de adherencia y efectividad: en tratamientos basados en NN, por cada 10 % de incremento en el cumplimiento, se observó un 10 % más de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas⁴³³.

La relación entre adherencia y desarrollo de resistencias es más compleja que la idea establecida de que “la no adherencia aumenta el riesgo de resistencias”. Se han encontrado diferencias en función de las familias de fármacos; así en pautas basadas en IP no potenciados se comprobó la aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento, mientras que en pautas con NN las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores, dándose en los poco adherentes o en los pacientes con interrupciones prolongadas del tratamiento^{434, 435}; por el contrario, en el caso de los IP potenciados, la aparición de resistencias es más difícil en cualquier nivel de adherencia⁴³⁶.

Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. La monitorización de la adherencia no debe utilizarse para explicar un fracaso o el desarrollo de resistencias, sino para prevenir que éstos se produzcan mediante la detección precoz de los problemas e implementar rápidamente medidas correctoras⁴³⁷. A modo de ejemplo, cuando se analizó la adherencia no de forma global, sino fármaco por fármaco, se detectó que en un 30 % de los pacientes tenía falta de adherencia diferencial, es decir a alguno de los componentes del tratamiento y esta falta de adherencia se relacionó con fracaso virológico⁴³⁸. En estos pacientes la coformulación de fármacos podría ser una alternativa.

Las estrategias son múltiples, algunas basadas en teorías psicológicas y la mayoría dirigidas a paliar los condicionantes sociales o individuales de los pacientes. Desde esta perspectiva cabe analizar las intervenciones sobre adherencia mediante las denominadas “entrevistas motivacionales”⁴²¹, las visitas domiciliarias y la intervención específica sobre la pareja del paciente, todas ellas relativamente complejas, sin resultados definitivos y sin grandes diferencias frente al grupo control asesorado acorde a una buena práctica clínica. Las intervenciones dirigidas a ciertas poblaciones especiales – mujeres, latinos en EEUU, y pacientes con historia previa de alcoholismo – no han logrado mejorar la adherencia al tratamiento⁴³⁹.

Han demostrado ser beneficiosas las intervenciones sencillas de educación y soporte en aspectos prácticos del tratamiento⁴⁴⁰. Probablemente la intervención que ha demostrado mayor eficacia ha sido el soporte interpersonal estructurado, en el que personal sanitario entrenado emplea estrategias individualizadas. En determinadas circunstancias como pacientes en programas de metadona o prisión el tratamiento directamente observado puede ser de gran utilidad⁴⁴¹.

Es importante recordar que la adherencia decae con el tiempo y por tanto las estrategias diseñadas para optimizarla deben dirigirse no sólo a incrementarla sino a mantenerla constante⁹.

GESIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁴⁴²⁻⁴⁵³ han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y actuación de un equipo multidisciplinar que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. Remitimos a ese documento para profundizar en el tema de la adherencia al TARV.

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TARV se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que pueden limitar su adherencia. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio del TARV.
- Una vez iniciado el TARV se recomienda 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.
- 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)**.
- Cada unidad asistencial debiera realizar un seguimiento periódico de la adherencia, no sólo con vistas a detectar las faltas individuales de cumplimiento sino para conocer la magnitud del problema en su ámbito de trabajo; el análisis de los datos permitirá determinar las causas de los problemas detectados (abandonos, vacaciones terapéuticas, incumplimientos...) y elaborar estrategias concretas de actuación, tanto con los enfermos como en la estructura y funcionamiento del equipo asistencial **(nivel C)**.

7. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los FAR pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo. En este último caso suelen asociarse a procesos fisiológicos o comorbilidades relacionados con el envejecimiento. Algunos de ellos son específicos de fármacos y otros de grupo. En las tablas 11-16 se muestra la toxicidad característica de cada familia y se resume la toxicidad por órganos y aparatos, la patogenia, la relación individual con cada fármaco, el diagnóstico y el tratamiento de los mismos⁴⁵⁴. A continuación se comentan los que, por su frecuencia y/o potencial gravedad, tienen mayor relevancia clínica.

Toxicidad mitocondrial

En la Tabla 11 se exponen los posibles efectos adversos debidos al daño mitocondrial producido por la inhibición de la enzima ADN-polimerasa mitocondrial. El más grave de

ellos, una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática (ALEH), es inducido por d4T y, en menor medida, por ZDV y ddl. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal⁴⁵⁴. Las manifestaciones clínicas, subagudas e inespecíficas (astenia, disnea e insuficiencia hepática), o la acidosis aparecen cuando el lactato es >5–10 mmol/L. Debe tenerse un alto grado de sospecha y realizar el diagnóstico antes de que aparezca acidosis, pues en esta fase (hiperlactatemia asintomática) la mortalidad es muy inferior a la de la ALEH. Su tratamiento consiste en retirar los AN responsables y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato⁴⁵⁵.

La lipoatrofia^{107, 456}, aunque también es secundaria a toxicidad mitocondrial, se comenta en el apartado de anomalías de la distribución de la grasa corporal.

Reacciones de hipersensibilidad

Aunque todos los FAR pueden provocar RHS, que son mucho más frecuentes con ABC y los NN (la RHS a ABC se ha descrito más arriba).

Las RHS frente a los NN suelen presentarse con un exantema cutáneo y rara vez con un cuadro sistémico grave o con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (Tabla 12).

Hepatotoxicidad

Es, junto al exantema, el efecto adverso específico de grupo más importante de los NN, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática⁴⁵⁷. NVP provoca elevación de transaminasas con mayor frecuencia y se desaconseja su uso en mujeres con >250 CD4/μL y varones con >400 CD4/μL debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad grave^{384, 386, 458}. No obstante, parece ser que los pacientes pre-tratados, especialmente en el contexto de una simplificación del TARV, tienen un riesgo similar al de los pacientes que nunca llevaron TARV con inmunodepresión más profunda⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹. Los IP potenciados que se usan actualmente y los FAR de otras familias tienen unas tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los NN^{445, 462} (Tabla 12).

Trastornos neuropsiquiátricos

EFV produce diversos síntomas neuropsiquiátricos (mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc.) en más del 50% de los casos, los cuales, aunque suelen remitir en las primeras 2-4 semanas, obligan a interrumpir el tratamiento en un pequeño porcentaje de los casos⁴⁶³ (Tabla 12). Se aconseja evitar este fármaco en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores, aunque en un estudio aleatorizado el riesgo de depresión fue similar con EFV que con los IP^{464, 465}. Aunque otros FAR, como ZDV, pueden provocar síntomas neurológicos, éstos son mucho menos frecuentes que los de EFV.

Nefrotoxicidad

TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohorte^{466, 467} es mayor que la observada en ensayos clínicos, en

los que solamente se ha encontrado una reducción discreta ($\approx 10\%$) y no progresiva del filtrado glomerular⁴⁶⁸. Esta complicación consiste en una disfunción tubular y se manifiesta como un síndrome de Fanconi acompañado de una disminución del filtrado glomerular⁴⁶⁸. Es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de CD4)^{213, 218, 469-471}. La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco. IDV y, con mucha menor frecuencia ATV, producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales (Tabla 12).

Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Este grupo de trastornos incluye dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, todos los cuales son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de timidina que con los demás AN. Asimismo, todas estas anomalías son más comunes en los pacientes con redistribución de la grasa corporal.

Una dislipemia caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL y, sobre todo, triglicéridos, es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TARV. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos y otros FAR, especialmente los análogos de timidina, también inducen dislipemia^{229, 248, 260, 263, 320, 326, 334, 335, 403, 472-476}. Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que ATV, y FPV, sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico; ATV/r, SQV/r (1500/100 BID ó 1500/100 QD) y DRV/r (400/100 BID u 800/100 QD) presentan perfiles intermedios; mientras que FPV/r (1400/100 QD o 700/100 BID), LPV/r (400/100 BID) y TPV/r (500/200 BID) tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos^{398, 402, 403, 412, 477-482}. La hipercolesterolemia suele ser menos relevante en los pacientes sin tratamiento previo, por lo que en su patogénesis, además de los IP, deben intervenir otros factores. El manejo de la dislipemia se comenta en las tablas 13-15⁴⁷⁷.

Los IP, mediante la inhibición de la enzima Glut4, pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina. Entre ellos, IDV, RTV a dosis plenas, y en menor medida LPV/r, son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina⁴⁸³⁻⁴⁸⁵, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común (Tabla 14) y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios^{483, 485-487}. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddl, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus⁴⁸⁸.

Aunque algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la duración del tratamiento con IP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹, otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos⁴⁹²⁻⁴⁹⁵. Está por determinar cuál es el impacto relativo de cada uno de los factores (infección por el VIH, tratamiento con IP, dislipemia asociada al TARV, engrosamiento de la íntima-media de la carótida y daño endotelial) que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica de estos pacientes²²⁶.

Un análisis de la cohorte DAD ha revelado que el uso reciente (últimos seis meses) de ABC o ddl se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado⁴⁹⁶. Esta asociación, cuya causalidad no ha sido establecida, se ha constatado también en el estudio SMART⁴⁹⁷, pero no en un análisis conjunto de 54 ensayos clínicos aleatorizados efectuados con ABC⁴⁹⁸ ni en otros estudios de cohortes⁴⁵⁵.

Anomalías de la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina^{212, 213, 218, 471, 480, 499}. Aunque en su aparición pueden influir múltiples factores, las pautas con d4T y ZDV (particularmente junto con IP clásicos y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia^{412, 470, 478, 480, 481} y su sustitución por ABC o TDF o por pautas sin AN se asocia a una mejoría de la misma⁴⁷¹ (Tabla 12). Los resultados de dos estudios comparativos entre EFV y LPV/r sugieren que el uso de EFV puede asociarse a una mayor pérdida de grasa subcutánea en comparación con LPV/r, lo cual es particularmente evidente cuando el régimen incluye análogos de la timidina^{218, 412, 467, 481, 499}. No obstante, el que no se haya observado lipoatrofia en numerosos ensayos en los que EFV no estaba asociado a análogos de la timidina⁵⁰⁰⁻⁵⁰³, plantea la necesidad de nuevos estudios que esclarezcan este aspecto. En la Tabla 16 se comentan la evaluación y opciones terapéuticas para las anomalías de la distribución de la grasa corporal⁵⁰⁴.

Otros efectos adversos

La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, pero se desconoce la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores de la misma, entre los que se incluyen el propio VIH y el TARV. Aunque los IP podrían jugar un papel patogénico en el desarrollo de estos trastornos en los pacientes infectados por el VIH, los datos disponibles hasta ahora no son concluyentes⁵⁰⁵. Más ambigua es aún la presunta relación entre el TARV y la osteonecrosis⁵⁰⁶.

Parece que, pese a los resultados discordantes de algunos estudios, el TARV, y particularmente los IP, se asocian al desarrollo de disfunción sexual⁵⁰⁷. Por último, EFV es teratogénico, por lo que está contraindicado su uso durante el primer trimestre de la gestación^{479, 482}.

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 según los fármacos implicados. Para ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales (Nivel C).
- Se deben evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes (Nivel C).

- Se recomienda solicitar un perfil lipídico completo y una glucemia en ayunas antes de iniciar el TARV y monitorizar cada 3-4 meses glucemia, colesterol (total, HDL y LDL) y triglicéridos en plasma **(nivel C)**^{479, 482, 508}.
- Se recomienda calcular el riesgo cardiovascular al inicio del TARV y con posterioridad una vez al año **(nivel C)**^{412, 470, 478, 480, 481}.
- Se recomienda sustituir los análogos de la timidina por TDF o ABC ante la aparición de lipoatrofia **(nivel A)**^{4, 453}.
- Se recomienda efectuar un estudio elemental de orina y calcular la tasa de filtrado glomerular renal (fórmula MDRD) antes de iniciar el TARV y posteriormente una vez al año. Si el TARV incluye TDF o existe riesgo de nefrotoxicidad se aconseja realizar dichos estudios al menos dos veces al año. Si el filtrado glomerular es <60 ml/min o hay proteinuria manifiesta no se deben usar TDF ni IDV y se deben ajustar las dosis o intervalos de los AN excepto ABC **(nivel C)**^{509, 510}.

8. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

Las interacciones de los fármacos antirretrovirales (FAR) entre sí o con otros medicamentos constituyen un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. Las más relevantes suelen ser las interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel del metabolismo de los fármacos. Diferentes sistemas enzimáticos están implicados en dicho metabolismo y en todos ellos pueden producirse interacciones. Los FAR son sustratos de uno o varios de estos sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de cualquiera de ellos. La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones del fármaco en el lugar de acción, pudiendo disminuir la eficacia del tratamiento, mientras que la inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con un mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción se produce por un aumento de la síntesis proteica (enzimas), siendo un proceso lento que requiere días o semanas, mientras que la inhibición suele ser competitiva y se produce de manera rápida, dependiendo de la concentración del inhibidor, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas. Dado que ambos mecanismos son diferentes e independientes, algunos fármacos pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima el CYP3A4. Muchos FAR, especialmente los IP y NN, y muchos otros fármacos que a menudo reciben los pacientes con infección por el VIH son inhibidores o inductores de diferentes isoenzimas de CYP. La potente inhibición enzimática que produce RTV se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros IP (sustratos de CYP3A4), logrando concentraciones plasmáticas más eficaces y menos susceptibles al efecto inductor de otros fármacos (ej. NN) y al mismo tiempo pautas más simples, con menos restricciones dietéticas.

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos procedentes de la oxidación del fármaco por el CYP. Diversos FAR son inductores o inhibidores del

complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT) (glucuronización). A menudo los inductores del CYP son también inductores de la UDPGT y los inhibidores del CYP son inhibidores de la UDPGT, pero algunos inhibidores del CYP 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. La combinación TPV/r muestra un efecto inductor de la glucuronización. ATV inhibe ambos sistemas enzimáticos.

Cada vez están adquiriendo mayor protagonismo una serie de proteínas transportadoras transmembrana, tales como la glicoproteína-P (P-gp), capaces de alterar la biodisponibilidad de diversos FAR y su distribución por el organismo. Estas proteínas pueden ser inducidas o inhibidas por diversos fármacos. Habitualmente la inducción o la inhibición del CYP y de la P-gp van en el mismo sentido, pero al igual que sucede con la glucuronización ambos efectos pueden ser discordantes.

En las Tablas 5 a 9 se detallan las interacciones de los diferentes FAR:

- Los AN tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV y ABC se glucuronizan. 3TC, FTC, d4T y TDF se eliminan principalmente por vía renal y son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas relevantes.
- En cuanto a los NN, NVP se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6; EFV es fundamentalmente un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de éste y de otros isoenzimas del CYP (CYP2C9, 2C19). ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor del CYP2C9 y 2C19⁵¹¹.
- Por lo que respecta a los IP, RTV es un potente inhibidor de los isoenzimas CYP3A4, D6 y también tiene un efecto inductor de varios isoenzimas del CYP (1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19)⁵¹², así como de la glucuronización; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo. NFV es inhibidor del CYP3A4 y de forma más débil de CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. IDV es un inhibidor del CYP3A4. SQV es un inhibidor débil del CYP3A4. APV puede ser inhibidor o inductor del CYP3A4. LPV/r inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP 2D6; *in vivo* induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19⁵¹³ y la glucuronización. ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 (enzima encargado de la glucuronización de la bilirrubina). TPV/r *in vivo* y en estado de equilibrio es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6⁵¹⁴. Respecto a su efecto sobre la P-gp, los datos sugieren que el efecto neto de la combinación TPV/r en estado de equilibrio es de inducción de la P-gp. Debido al efecto antagónico de inhibición del CYP3A4 e inducción de la P-gp, es difícil predecir el efecto neto de TPV/r sobre fármacos que sean sustratos de ambos.
- Inhibidores del correceptor CCR5: MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose cambios en su dosis (Tabla 8)⁵¹⁵. En general se ajustarán las dosis como sigue: 150 mg BID cuando se administra con inhibidores del CYP3A4 como por ejemplo IP/r (con excepción de TPV/r y FPV/r); 600 mg BID cuando se administra con fármacos inductores como EFV o rifampicina (con excepción de NVP), en ausencia de inhibidores potentes, en cuya presencia predomina el efecto inhibidor y se administrarán 150 mg BID; 300 mg BID con otros fármacos (incluyendo TPV/r y FPV/r)⁵¹⁶⁻⁵¹⁸.

- Inhibidores de la integrasa. RGV no es sustrato ni influye en la actividad del CYP. Se metaboliza por glucuronización, sin inhibir ni inducir esta enzima. Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RTG, pero en la mayoría de los casos no se recomiendan cambios en su dosificación por el amplio margen terapéutico de este fármaco (Tabla 8)⁵¹⁹⁻⁵⁵⁷.
- Inhibidores de la fusión. ENF se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos. No es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros FAR. No es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes.

En las tablas 6 a 8 se especifican las dosis de los FAR cuando se administran en combinación con otros FAR⁵⁵⁸⁻⁵⁶⁶ o con otros fármacos (antituberculosos⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹, metadona^{570, 571}, estatinas^{510, 572-630}, interferón/ribavirina u otros⁶³¹⁻⁶⁷⁵ y las asociaciones contraindicadas o no recomendadas)*. Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica y la información actualizada de las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

En la tabla 17 se especifican los ajustes de dosis de los FAR en caso de insuficiencia renal o hepática^{511, 676-680}.

Algunas interacciones farmacodinámicas son de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre ZDV y d4T. Desde el punto de vista de la coinfección con el VHC tiene interés conocer que ribavirina ha mostrado antagonismo *in vitro* con ZDV y d4T⁶⁸¹⁻⁶⁸⁷. Sin embargo en el subestudio farmacocinético del APRICOT esta interacción no se produjo *in vivo*.

La ribavirina y ddI producen toxicidad mitocondrial. Su incidencia se multiplicó por 5 en comparación con uso de ribavirina y otros AN. Tres de los 23 casos comunicados a la FDA fueron mortales, por lo que se recomienda evitar esta asociación. En lo posible se evitará también el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T por toxicidad hematológica o mitocondrial.

Recomendaciones

- Se debe reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas, para evaluar posibles interacciones.
- Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario.
- Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica (**nivel C**).

* 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>

9. HEPATOPATIA CRONICA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis es la comorbilidad más relevante que presentan los sujetos infectados por el VIH en España por su frecuencia, por la progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar la hepatotoxicidad del TARV.

9. 1. Infección VIH, TARV e historia natural de la hepatitis crónica por VHC y VHB

En pacientes coinfectados por VIH y VHC la buena situación inmunológica, el control de la replicación viral del VIH y el recibir TARV se asocian con un mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática⁶⁸⁸. Se ha descrito la capacidad del VIH para infectar células estrelladas hepáticas y promover su activación con incremento de la síntesis de colágeno, lo que sugiere que la replicación del VIH puede contribuir directamente al mayor desarrollo de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados^{685-687, 689}. Por ello, aun en ausencia de ensayos clínicos o estudios de observación prospectiva que valoren el impacto del TARV en la evolución de la fibrosis hepática en cohortes de pacientes coinfectados, las evidencias anteriormente descritas respaldan el control precoz de la replicación del VIH y el mantenimiento de una buena situación inmunológica en estos pacientes.

Recomendaciones

- En pacientes coinfectados por el VHC se debe adelantar el inicio del TARV por encima de 350 CD4/ μ L, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente (**nivel C**)⁶⁸⁹.
- En pacientes coinfectados por el VHB el TARV se debe iniciar cuando esté indicado el tratamiento del VHB (**nivel C**)^{15, 690-692}.

9. 2. Toxicidad hepática de los FAR en pacientes con hepatopatía

La toxicidad hepática se ha descrito con todas las familias de FAR aunque con incidencia y mecanismos patogénicos diferentes⁶⁹³. La incidencia real es difícil de estimar por problemas metodológicos⁶⁹⁴. En primer lugar el diagnóstico de toxicidad hepática por un fármaco implica una relación temporal y la exclusión de otras causas de elevación de enzimas hepáticas (EEH) y estos criterios no se cumplen en la mayoría de pacientes coinfectados por VIH y VHC/VHB con EEH. En segundo lugar, la definición de los distintos grados de hepatotoxicidad no es uniforme. En los ensayos clínicos se suele definir como hepatotoxicidad grave a una elevación mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad de ALT y/o AST⁶⁹⁵. Sin embargo esta definición está limitada al no considerar el fallo hepático, no tener en cuenta la hepatotoxicidad colestásica o mixta y ser más sensible para detectar hepatotoxicidad en pacientes con valores basales de transaminasas elevados. Para resolver este último problema se acepta considerar EEH grave asintomática a los incrementos de ALT y/o AST superiores a 3,5 veces la cifra basal para los pacientes con niveles elevados transaminasa basales^{449, 695, 696}.

En pacientes infectados por el VIH la coinfección por VHC/VHB aumenta de 2 a 10 veces las posibilidades de desarrollar EEH durante el TARV, aunque el desarrollo de fallo hepático debido a la hepatotoxicidad por TARV es raro, y generalmente sucede en pacientes con hepatopatía avanzada subyacente. La incidencia de hepatotoxicidad aumenta en pacientes con hepatopatía previa⁶⁹⁷. De este modo en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con TARV, la frecuencia de EEH grave asintomática es superior en los que presentan una fibrosis avanzada (estadios F3 y F4, F \geq 3)^{698, 699}.

En pacientes coinfectados por VIH y VHC el tratamiento de la hepatitis C reduce de modo notable el riesgo de toxicidad hepática^{449, 695-697}.

Recomendaciones

- Se debe evaluar el grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por virus de la hepatitis cuando sea posible ya que puede condicionar la elección del TARV **(nivel C)**^{15, 690-692}.
- No se puede contraindicar ningún FAR en caso de coinfección con VHC o VHB si la función hepática está preservada **(nivel B)**, pero se debe priorizar el uso de FAR con el menor potencial de hepatotoxicidad **(nivel C)**^{691, 692}.
- Se debe retirar el TARV en caso de hepatitis sintomática, y en la asintomática si se sospecha que se debe a toxicidad mitocondrial, reacción de hipersensibilidad o hipertrasaminemia grado 4 **(nivel C)**^{691, 692}.
- En caso de hepatitis asintomática con hipertransaminasemia grado 3, se debe considerar la suspensión del TARV en función de la situación clínica, inmunológica y virológica, de los fármacos utilizados y de la historia previa de exposición a FAR **(nivel C)**^{633, 664, 674, 700-704}.

9. 3. Uso de antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

La hepatopatía crónica puede alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los FAR con incremento de toxicidad o alteración de la actividad antiviral^{633, 664, 674, 700-704}. Se sabe que la hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular es una situación muy frecuente y la experiencia acumulada sugiere que se pueden usar los FAR a las dosis habituales y que su eficacia no está comprometida. Sin embargo en la insuficiencia hepatocelular se reduce el metabolismo de fármacos vía P450 y la glucuronoconjugación. No hay datos sobre el TARV en casos de hepatitis aguda.

Recomendaciones

- Los FAR se pueden usar a las dosis habituales en caso de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular ó con insuficiencia hepatocelular leve (Child A) extremando la vigilancia por el mayor riesgo de toxicidad **(nivel B)**^{633, 664, 674, 700-704}.
- 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, o en su ausencia, mediante las recomendaciones de la Tabla 17. **(nivel C)**^{633, 664, 674, 700-704}.

- En caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el TARV y reintroducirlo una vez superado el problema **(nivel C)**⁷⁰⁵⁻⁷¹⁰.

9. 4. Tratamiento de la hepatitis por virus de la hepatitis C

El tratamiento recomendado de la hepatitis crónica por VHC en pacientes coinfectados por el VIH es la combinación de interferón pegilado y ribavirina⁷¹¹⁻⁷¹⁴. Por otro lado, se han descrito brotes de hepatitis aguda C en homosexuales infectados por VIH⁷¹⁵⁻⁷¹⁸, para cuyo tratamiento se recomienda interferón pegilado, en caso de que la viremia C persista detectable a las 12 semanas⁷¹⁷. La duración óptima del tratamiento en ambos casos está por definir^{717, 719-721}. El uso simultáneo de interferón pegilado y ribavirina con los FAR puede afectar tanto a la eficacia como a la seguridad de ambos^{680, 722, 723}. Se han comunicado datos de estudios retrospectivos que sugieren una disminución de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina si el TARV incluía ABC⁷¹⁸. Hasta que se confirmen estos datos no se pueden establecer recomendaciones firmes. Sin embargo, parece razonable evitar, si es posible, el ABC durante el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes con menor probabilidad de respuesta. En caso de que el TARV incluya ABC, deberá asegurarse que la dosis de ribavirina sea superior a 13,6 mg/Kg.

Recomendaciones

- Si es posible, se debe tratar la hepatitis crónica por VHC antes de iniciar el TARV **(nivel C)**⁷¹⁸.
- El tratamiento antirretroviral no debe iniciarse simultáneamente con el tratamiento del VHC **(nivel C)**^{717, 719-721}.
- Cuando se traten simultáneamente el VIH y el VHC, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente para detectar reacciones adversas **(nivel B)**⁷¹⁸.
- No se debe asociar la ribavirina con ddl **(nivel B)**⁷¹⁸.
- Se evitará el uso simultáneo de ribavirina con ZDV **(nivel B)**⁷¹⁸.
- No se considera necesario modificar la estrategia de monitorización del VIH durante el tratamiento simultáneo de la infección por VHC **(nivel C)**^{689, 724-732}.

9. 5. Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados

Los FAR activos frente al VIH y al VHB son 3TC, FTC y TDF⁷³³. Si alguno de ellos se retira de un TARV que fracase puede originar en coinfectados por VHB un rebrote del virus con daño hepatocelular⁷²⁷⁻⁷³². El tratamiento de la hepatitis por VHB con 3TC o FTC en monoterapia facilita la aparición de resistencias al VIH^{734, 735}. Entecavir, fármaco activo frente al VHB, ha demostrado actividad frente a VIH y capacidad para inducir igualmente mutaciones, como la M184V^{689, 729}.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el TARV usando la asociación de TDF + FTC (o 3TC) como AN en pacientes que requieran tratamiento de VIH o VHB (**nivel C**)^{689, 729}.
- Si se requiere tratamiento del VHB y se decide no tratar el VIH se recomienda usar fármacos que no induzcan resistencias al VIH (**nivel C**)^{689, 729}.
- No debe usarse entecavir en pacientes infectados por el VIH salvo que su replicación esté controlada con otros fármacos (**Nivel B**)^{689, 729}.
- En pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda 3TC, FTC ó TDF, se debe incluir en el TARV otro fármaco con actividad anti-VHB (**nivel C**)^{736, 737}.

10. TARV EN EL EMBARAZO Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO FETAL

La transmisión materno-fetal es la causa de prácticamente la totalidad de los casos de infección por VIH en niños.

La tasa de transmisión vertical ha variado entre 2-48%, dependiendo del tratamiento de la madre, la profilaxis del niño expuesto y del tipo de lactancia^{738, 739}. 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 en parejas en las que uno o ambos miembros están infectados. A continuación se resumen las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones del TARV en el embarazo y prevención de la transmisión vertical. Si se quiere más información se aconseja la lectura de los documentos más amplios incluidos en la bibliografía⁷³⁸.

El riesgo de transmisión vertical depende de varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pero la CVP de la madre durante el embarazo y en el parto es el factor determinante⁷⁴⁰. Aunque existe una relación clara entre CVP materna y riesgo de transmisión, no se conoce un nivel por encima del cual la transmisión sea del 100%, ni tampoco un dintel por debajo del cual se garantice la no transmisión. Se ha descrito que la tasa de transmisión en mujeres en TARV y con CVP <1000 copias/mL es de 0,96%, y diez veces superior (9,8%) en mujeres no tratadas con CVP inferior a 1000 copias/mL, lo que enfatiza la importancia del TARV incluso en caso de CVP baja^{741, 742}.

Para una correcta prevención de la transmisión vertical es imprescindible que la mujer sepa su situación de infectada. Por ello es obligado efectuar la serología frente al VIH a todas las embarazadas independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. Una vez conocida la seropositividad las estrategias que se han perfilado como más importantes han sido el TARV, la cesárea programada y evitar la lactancia⁷⁴³.

Los ensayos clínicos aleatorizados efectuados en el campo de la transmisión materno-fetal han permitido extraer una serie de conclusiones aplicables en la práctica diaria: el tratamiento con ZDV (500 mg/día vía oral, desde las semanas 14 y 34, ZDV intravenosa en el parto y ZDV oral al neonato durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión de 25,5% a 8,3⁷⁴⁴. Sólo una parte de esta eficacia se correlaciona con un descenso

de la CVP materna; la hipótesis más aceptada es que se deba a efecto profilaxis post-exposición⁷⁴⁵.

Una dosis única de NVP en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en un 50%, y mantiene su efectividad a los 18 meses en niños que se alimentan con lactancia materna^{746, 747}. Sin embargo, la aparición de la mutación K103N en >65% de los casos²⁷⁹ desaconseja el uso de esta estrategia en nuestro medio y la cuestiona en países pobres en recursos⁷⁴⁸.

Se ha demostrado en estudios de cohortes que la combinación de ZDV y 3TC reduce la transmisión vertical a un 1,6%⁷⁴⁹⁻⁷⁵², y en algunos estudios observacionales que incluyen mujeres con TARV con un IP, no ha habido transmisión vertical (0%; IC 95%: 0-2%). Cifras inferiores al 3% se están observando tanto en nuestro país como en Europa y EEUU^{753, 754}.

Los datos de seguridad de los FAR para el feto son limitados (Tabla 18). De los datos disponibles, se puede destacar: 1) ZDV es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugirió riesgo de toxicidad mitocondrial en niños; 2) EFV es un fármaco potencialmente teratogénico, por lo que está contraindicado; 3). Es posible que los IP se asocien con bajo peso al nacer⁷⁵⁵ o prematuridad⁷⁵⁶. 4) La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y se catalogan como categoría "C" de la FDA (tabla 18), los datos disponibles de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados. Se tiene escasa información de TDF, ATV, FPV e IDV y nula de TPV, DRV, RTG y MVC. Por ello se deben evitar estos fármacos; 4) En un registro establecido en 1989 (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) se recogen de forma prospectiva los datos de exposición a FAR y la evolución de 9400 niños expuestos a antirretrovirales durante el embarazo. La prevalencia de malformaciones entre los expuestos en el primer trimestre es 3% de los nacidos vivos, cifra que no difiere de la población no expuesta (2,6%)⁷⁵⁷.

En cuanto a la madre, cabe reseñar que se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en gestantes, las cuales pueden estar más predispuestas a esta complicación. Estos efectos secundarios se asociaron inicialmente a ZDV pero posteriormente se han descrito casos relacionados con d4T. La FDA ha comunicado tres muertes maternas por acidosis láctica y tres muertes fetales en mujeres tratadas con d4T y ddl como AN, por lo que desaconseja esta combinación. La acidosis láctica grave, no letal, se ha comunicado con otros AN⁷⁵⁸. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces más frecuente en gestantes con CD4 >250células/ μ L.

La cesárea programada (antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical se ha mostrado útil en algunas situaciones⁷⁵⁹. En un metaanálisis de estudios de cohorte la cesárea programada redujo el riesgo de transmisión cerca del 50% (OR 0,43; IC 95: 0,33-0,56). La transmisión disminuyó en un 87% cuando coincidían cesárea programada y tratamiento con ZDV (anteparto, intraparto y posparto)⁷⁵⁰. En parejas madre-hijo que recibieron ZDV (anteparto, intraparto y postparto) la transmisión vertical fue del 2% entre las 196 madres sometidas a cesárea electiva y del 7,3% en las 1255 madres con otras formas de parto.

Los datos disponibles sugieren que si en el momento del parto la CVP es <1000 copias/mL la cesárea electiva no disminuye el riesgo de transmisión del parto vaginal (0,8% frente a 0,7%)⁷⁶⁰. La morbilidad relacionada con la cesárea en los países desarrollados no parece ser importante⁷⁶¹. La lactancia está contraindicada. En países en vías

de desarrollo se está evaluando la utilidad del TARV para reducir la transmisión, limitando la lactancia a los seis primeros meses de vida.

Recomendaciones

- El test de VIH debe efectuarse a toda mujer embarazada (**nivel B**). Si hay prácticas de riesgo debe repetirse en el tercer trimestre⁷⁶².
- En las mujeres que llegan al parto sin conocer su estado respecto al VIH, se debe hacer un test rápido, ya que la cesárea electiva reduce la transmisión un 50%.
- El objetivo del TARV es conseguir CVP indetectable (**nivel B**). Uno de los fármacos debe ser ZDV que se administrará durante el embarazo, en el parto y al recién nacido. Incluso cuando se intuya que hay resistencia a ZDV, debe indicarse ZDV intravenoso en el parto y al recién nacido (**nivel A**).
- Se debe informar a la madre de las ventajas del TARV para ella y su utilidad para reducir la transmisión vertical. Se debe informar igualmente 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. Es fundamental planificar el control de la CVP antes del parto, hacia la semana 32-36 para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no (**niveles B y C**).
- No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico (como EFV) (**nivel A**), o con riesgo de toxicidad sobre el feto (IDV). Asimismo, deben evitarse, en la medida de lo posible, fármacos cuyo riesgo no es bien conocido (FPV, TDF, ATV, DRV, TPV, ENF, MVC y RTG) (**nivel C**).
- Se desaconseja la combinación de d4T+ddl por el riesgo de acidosis láctica (**nivel B**). Si no hay otras alternativas, el uso de esta combinación obliga a un seguimiento muy estrecho de la paciente (**nivel C**).
- Se desaconseja la utilización de NVP en monoterapia (**nivel A**). Tampoco se recomienda el inicio de TARV con NVP en mujeres con CD4 >250/mL si existen otras alternativas (**nivel B**).
- Si no se consigue una CVP suficientemente baja (<1000 copias/mL) o en el caso en que la mujer decida no llevar TARV o hacerlo sólo con ZDV se debe indicar una cesárea programada en la semana 37-38 (**nivel A**).
- Las pacientes que quedan embarazadas en fracaso virológico tienen el mayor riesgo de transmisión. En esta situación, se debe efectuar un estudio de resistencias para guiar el TARV (**nivel C**); debe utilizarse también ZDV (en el parto) e indicar cesárea programada en la semana 37-38 (**nivel C**).
- Las pacientes que conozcan su condición de infectadas muy cerca del parto deben recibir TARV. Además debe recomendarse la cesárea programada si no consiguen CVP <1000 copias/mL (**nivel A**).
- La dosis de ZDV intravenosa durante el parto es 2 mg/kg la primera hora y posteriormente 1 mg/kg/h hasta la ligadura del cordón. Al recién nacido se le administran 2 mg/kg/cada 6 horas durante 6 semanas empezando tras el alumbramiento (**nivel A**).

11. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PPE)

11. 1. Profilaxis post-exposición ocupacional

El uso de TARV tras una exposición profesional al VIH reduce el riesgo de transmisión del mismo, aunque se han documentado transmisiones a pesar de una PPE correcta con tres fármacos. El riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada oscila entre 0,24 a 0,65 % y es del 0,09% tras un contacto con mucosas o piel no intacta⁷⁶³. Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH son: pinchazo profundo (OR 15, IC95%: 6.0-41), con sangre visible en el dispositivo (OR 6.2, IC95%: 2.2-21), recién extraído de vena o arteria (OR 4.3, IC95%: 1.7-12) en paciente con enfermedad avanzada (OR 5.6, IC95%: 2-16). La PPE con monoterapia (ZDV) reduce la transmisión un 81% (OR 0,19, IC95%: 0,06-0,52)⁷⁶⁴. No existen estudios comparados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el momento de inicio, la duración o los fármacos o combinaciones a emplear tras una exposición accidental.

Por modelos animales, y estudios de caso-control sabemos que la PPE es tanto más eficaz cuanto antes se inicie⁴⁷⁰. Su duración no está establecida pero en modelos animales los periodos de 3 ó 10 días son menos eficaces que 28 días, por ello se ha consensuado el recomendar 4 semanas. No existen estudios que demuestren que la PPE con 3 fármacos sea mejor que con 2, aunque prevalece la opción de indicar triple terapia de modo similar al TARV de inicio. La elección de los FAR dependerá de los efectos adversos potenciales y de las preferencias de los sanitarios teniendo en cuenta que la intolerancia a los FAR entre el personal sanitario es muy elevada (50%).

Se recomienda un TARV que incluya dos AN, con un IP potenciado. En los casos que no pueda administrarse un TARV basado en IP, o que sea intolerante, la sustitución de éste por EFV, recordando que no puede administrarse embarazadas, o por la combinación de ZDV+3TC+TDF podría ser una opción⁷⁶⁵⁻⁷⁶⁷. La NVP no es aconsejable por las posibles toxicidades cutáneas y hepáticas⁷⁶⁸.

En caso de conocer o sospechar que el paciente fuente tiene un virus resistente, se deben seleccionar FAR sin resistencia cruzada. Se ha demostrado una elevada proporción de virus de los casos fuente presentan mutaciones de resistencia, especialmente a AN y NN⁷⁶⁹. MVC, RTG o T20 no se recomiendan para PPE, salvo en casos excepcionales de multiresistencia. El PNS/Gesida⁷⁷⁰ y la EACS y otros organismos^{509, 771} han actualizando las recomendaciones de tratamiento antirretroviral postexposición ocupacional y no ocupacional cuyo texto está disponible en sus respectivas páginas web.

A toda persona que se haya evaluado por PPE debe ofrecérsele un plan de seguimiento que incluirá información, apoyo psicológico y control de los posibles síntomas de primoinfección. Si se prescribió PPE se deben controlar igualmente reacciones adversas, interacciones y adherencia. Se programarán controles analíticos y serológicos a las 4 semanas y a los 3 y 6 meses.

Recomendaciones (niveles B y C)

- Los servicios sanitarios deben disponer de un manual escrito sobre las actuaciones y derivaciones a seguir en el caso de exposición, profesional o no, al VIH, con accesibilidad las 24 horas del día, a los fármacos utilizados en la PPE.

- Se debe valorar el caso fuente (VIH confirmado o sospechoso) y las características de la exposición para indicar la PPE.
- La administración de PPE debe iniciarse lo antes posible, mejor en las primeras cuatro horas, y hasta las 72 horas. No está indicada después de 72 horas.
- La duración de la PPE es de 4 semanas.
- Cuando esté indicada la PPE se recomienda una pauta convencional con tres FAR.
- Como FAR se recomiendan combinaciones fijas (TDF + FTC ó ZDV + 3TC), asociadas a un IP potenciado (similar a la terapia de inicio). Si no se puede administrar TARV basado en IP, podría sustituirse el IP potenciado por EFV o bien una terapia con 3 AN: ZDV/3TC + TDF o TDF/FTC+ZDV.
- Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencia a uno o varios fármacos, la profilaxis no debe retrasarse y debe incluir medicamentos sin resistencia cruzada.
- Se recomienda administrar la primera dosis de forma inmediata y valorar la indicación de PPE en las 24-72 horas posteriores por un experto en infección VIH.
- El seguimiento debe incluir la valoración del cumplimiento y tolerabilidad del TARV así como serología al VIH, VHB y VHC (estos en caso de fuente infectada o con sospecha) en los meses 1, 3 y 6 tras la exposición

11. 2. Profilaxis post-exposición no ocupacional

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 de datos de experimentación animal. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no-ocupacional con FAR.

El mayor riesgo de transmisión es la relación anal receptiva no protegida (0,5-3%) con varón VIH+, seguido del intercambio de jeringuillas (0,67%), de 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)⁷⁷¹⁻⁷⁷³.

Inicialmente existió cierta preocupación de que la extensión de la PPE no ocupacional pudiera reducir las medidas de prevención primaria, al existir una supuesta “profilaxis para el día después”, y relajar la seguridad en las prácticas sexuales o de las inyección de drogas. Sin embargo, se ha demostrado que si la PPE no ocupacional se acompaña de la oportuna intervención educativa se pueden reducir las prácticas de riesgo⁷⁷⁴. Un problema de la PPE no-ocupacional es el alto nivel de abandonos, ya sea por efectos adversos de los FAR, o por simples pérdidas del seguimiento⁷⁷⁴.

En las recomendaciones de los CDC⁷⁷¹ y del PNS/Gesida⁷⁷⁵ se insiste en dos aspectos claves de la PPE no ocupacional : 1) la actuación médica no debe ceñirse exclusivamente a valorar la indicación de PPE con FAR, 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; y, 2) la decisión de llevar a cabo PPE con FAR ha de ser tomada por el médico y el pacien-

te de forma individualizada, valorando sus beneficios y riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas. 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 añadidos⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁹ (Tabla 19).

La elección de los FAR, inicio y duración es similar a la PPE ocupacional, con la salvedad de que EFV no es aconsejable por su baja concentración en las secreciones genitales (inferior al 10% de las plasmáticas) y su posible efecto teratogénico⁷⁶⁷.

Recomendaciones (nivel C)

- La PPE no ocupacional debe individualizarse y llevarse a cabo en el marco de una intervención médica integral.
- La PPE no ocupacional debe recomendarse en las situaciones denominadas de “riesgo apreciable” si se dan las siguientes condiciones: a) instauración precoz (similar a la PPE ocupacional), b) ausencia de contraindicaciones para tomar FAR, c) exposición excepcional y d) garantía de seguimiento clínico y analítico del paciente.
- Los fármacos a emplear, su duración y seguimiento de los pacientes será igual que en la PPE ocupacional.
- En caso de exposición sexual debe valorarse el riesgo de ITS y embarazo.

12. NUEVAS ESTRATEGIAS

Interrupciones supervisadas del tratamiento

Las interrupciones supervisadas del TARV (IST) se plantearon inicialmente con algunos 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 TARV de rescate; 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 y en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas).

Prácticamente se han abandonado los dos primeros planteamientos al no obtener resultados positivos⁷⁷⁷⁻⁷⁷⁹. 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 inmuno-específica frente al VIH, el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia de TARV fue muy bajo^{780, 781}.

Las IST previas a un TARV de rescate con el objetivo de revertir las resistencias a los FAR³⁵⁷ y mejorar la respuesta al mismo no han demostrado beneficio virológico o inmunológico^{355, 356, 782 354, 783} y durante la IST existe 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 consis-

ten en interrumpir los IP manteniendo los AN a los que el virus es resistente. Con esta estrategia se perpetúan las mutaciones virales que condicionan baja capacidad replicativa conteniendo la replicación viral y preservando los CD4^{184, 784-794}. Por lo tanto, esta estrategia de IPT podría plantearse en pacientes seleccionados hasta disponer de nuevos fármacos de rescate.

Las IST para reducir la exposición al TARV (vacaciones terapéuticas) tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida y reducir costes manteniendo la eficacia clínica e inmunológica¹⁸⁴. Los riesgos serían la presentación de un síndrome retroviral agudo con rebrote viral, el deterioro inmunológico y progresión clínica, aparición de nuevas mutaciones (resistencia), más posibilidades de transmisión del VIH y aumento de enfermedades cardiovasculares y hepáticas, no diagnósticas de sida^{786, 789}.

No es fácil comparar los resultados de los estudios publicados o comunicados por diferencias en el diseño, tipo de pacientes incluidos, criterios para suspender o reiniciar el tratamiento, etc. Algunos estudios han mantenido interrupciones fijas^{184, 787, 791, 795} mientras que en otros las IST se han basado en las cifras de CD4⁷⁹³, e incluso de la CVP¹⁸⁴. En el mayor estudio aleatorizado realizado hasta la fecha, el SMART, los pacientes con IST progresaron más a sida o muerte, y además presentaron en mayor proporción eventos cardiológicos o hepáticos⁷⁸⁷. Es probable que la cifra de 250 CD4 como criterio de reinicio fuera demasiado baja y favoreciera un curso desfavorable. Así en otros estudios en los que el TARV se reiniciaba a las 350 CD4/ μ L^{790, 792, 794}, la evolución fue favorable, especialmente en pacientes cuyo nadir de CD4 era >200 células/ μ L^{784, 788}. Esta estrategia podría ser de utilidad en los que iniciaron TARV con cifras de CD4 $>350-500$ células/ μ L, y que permanecen con CVP indetectable, si no han presentado trombocitopenia.

El riesgo de desarrollo de resistencias en las pautas que incluyen un NN⁷⁹¹, se puede reducir interrumpiendo la NVP o EFV una semana antes, evitando así la “monoterapia” con fármacos de vida media prolongada^{784, 788}.

En cualquier caso, la principal razón para no recomendar en la actualidad las estrategias de “vacaciones terapéuticas”, es el hallazgo en el estudio SMART de un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y hepáticas⁷⁹⁶. En subestudios del SMART⁷⁹⁷ y del estudio STACCATO^{356, 781}, se ha demostrado que la pérdida de control de la replicación viral daría lugar al aumento de citoquinas pro inflamatorias como MCP-1, sVCAM-1, o IL-6, entre otras, lo que contribuiría al aumento del riesgo cardiovascular tras la interrupción del TARV.

Recomendaciones

- No se recomienda la IST como forma de autoinmunización (**nivel B**), ni como parte de una estrategia de rescate (**nivel A**)^{184, 787-791, 796, 797}.
- Se desaconseja la IST guiada por CD4. Si se plantea en una situación muy seleccionada, se deberían cumplir las siguientes condiciones: 1) el paciente no está dispuesto a continuar el TARV de forma indefinida; 2) tiene CD4 >500 células/ μ L; 3) nadir de CD4 >200 células/ μ L; 4) se reiniciará el TARV si CD4 <350 células/ μ L; 5) el paciente debe conocer que existe un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y hepáticas si se interrumpe el TARV y se reinicia cuando los CD4

descienden a <250 células/ μ L; 6) el paciente es consciente de que la replicación viral y el aumento de la CVP suponen más posibilidades de transmitir el VIH y tomará las medidas adecuadas **(nivel C)**^{798, 799}.

Tratamientos inmunomediados

El TARV suprime de forma eficaz la replicación viral, lo que se sigue de una reconstitución importante del sistema inmune. Sin embargo, la respuesta inmunespecífica 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).

Citoquinas: IL-2.

En varios ensayos clínicos^{800 286} y series prospectivas⁸⁰⁰ 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. Se desconoce si esta mejoría inmunológica tiene algún impacto en 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 que incluyó pacientes en TARV discordantes inmunológicos (CVP indetectable, pero poca respuesta de CD4) con CD4 <200 células/ μ L, demostró que la administración de varios ciclos de IL-2 fue más efectiva que TARV sólo para conseguir cierta restauración inmunológica (CD4 >200 células/ μ L) a los 6 meses (81% vs 33%). El tratamiento con IL-2 no aumentó la CVP y no hubo ninguna progresión clínica. Este estudio permitió el uso compasivo de IL-2 en Francia y España⁸⁰¹.

Se ha intentado evitar la “necesidad” del TARV administrando IL-2 a pacientes sin tratamiento con CD4 entre 300-500 células/ μ L. En alguna ocasión se ha retrasado una media de 48 semanas en la rama con IL-2^{286, 798-800}.

Los efectos adversos del tratamiento con IL-2 son de intensidad moderada y dosis dependiente. Los síntomas generales como fiebre, malestar general, mialgias, etc. se presentan unas 4 horas después de la inyección, son máximos en el 4º y 5º día del ciclo, y mejoran a las 24 horas de la última dosis.

Recomendación

- El uso clínico de IL-2 debe individualizarse. Puede plantearse si tras más de 12 meses de TARV y CVP indetectable persisten cifras de linfocitos CD4 <200 células/ μ L **(nivel A)**⁸⁰².

Inmunizaciones terapéuticas.

El objetivo de las inmunizaciones terapéuticas es potenciar la respuesta inmunespecífica frente al VIH. Se han realizado varios estudios con diferentes vacunas terapéuticas en los que se ha observado una respuesta inmunespecífica variable frente al VIH, pero no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico o clínico^{803, 804}. En la actualidad las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental⁸⁰⁵.

Nuevos antirretrovirales

A pesar de la larga lista de FAR disponibles la imposibilidad de erradicar el VIH, los requerimientos de adherencia, las toxicidades a largo plazo y el desarrollo de resistencias cruzadas entre clases o familias de FAR obligan a buscar nuevos fármacos para el control duradero de la infección por el VIH.

Existen fármacos no comercializados pero en fases avanzadas de investigación y accesibles dentro de programas de acceso expandido o en Fase III de investigación: los NN inversa ETR (TMC125) y rilpivirina (TMC278), el inhibidor de la integrasa elvitegravir y el antagonista CCR5 vicriviroc.

ETR es un nuevo NN con barrera genética elevada, activo frente a cepas con mutaciones de resistencia a los NN comercializados y próxima a su comercialización (véase más arriba).

Rilpivirina (TMC278) es otro NN en fase III, con buenos datos preliminares que muestra una eficacia similar a EFV en pacientes sin tratamiento previo y con menor toxicidad sobre sistema nervioso central⁸⁰⁶. Tiene una vida media larga y se puede dar una vez al día

Elvitegravir (EVG) es un nuevo inhibidor de la integrasa que se administra en dosis de 125 mg/día potenciado con 100 mg de RTV⁸⁰⁷. Tiene el inconveniente de presentar resistencia cruzada con RTG. En un estudio de búsqueda de dosis, parcialmente ciego y con resultados a 48 semanas se está evaluando la no inferioridad de EVG frente a un IP/r en pacientes con infección por VIH con experiencia previa a otros FAR⁸⁰⁸. A las 24 semanas el descenso de la CVP fue de -1,4, -1,7, -1,2 log₁₀ copias/mL en las ramas de EVG 50 mg, EVG 125mg y el IP/r comparador respectivamente (valor de p significativa 0,02 dosis de 125 mg frente al IP/r comparador). EVG/r fue bien tolerado y no se identificaron toxicidades relacionadas con la dosis del fármaco.

Vicriviroc (VCV) es nuevo antagonista de los correceptores CCR5 que se administra una vez al día potenciado con RTV y cuya eficacia y tolerancia se está estudiando en pacientes que reciben el primer tratamiento y en pretratados^{809, 810}. Un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo comparando VCV con EFV se suspendió por menor eficacia virológica de VCV^{315, 811}. En pretratados, VICTOR E-1⁸¹² es un ensayo clínico doble ciego que compara VCV 30 y 20 mg QD frente a placebo, ambos combinados con un nuevo IP/r además de la terapia optimizada, en pacientes con tropismo R5, con experiencia a ≥ 3 clases de FAR y con CVP ≥ 1000 copias/mL a pesar de recibir TARV durante ≥ 6 semanas. El objetivo primario fue el cambio en la CVP en la semana 48 y fueron objetivos secundarios la proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/mL. Se incluyeron 116 pacientes de los que lo completaron 33 (85%), 35(88%) y 18(49%)

pacientes en cada brazo (VCV 30 mg, VCV 20 mg y placebo). A las 48 semanas el descenso medio de CVP fue de -1.77, -1.75 y -0,79 \log_{10} , respectivamente; el incremento medio de linfocitos CD4: 102, 136 y 63 células/ μL ; y la proporción de pacientes que alcanzaron CVP <50 copias/mL: 56, 52 y 14% respectivamente. La dosis de VCV de 30 mg mostró una mayor eficacia virológica en los pacientes con CVP basal >100 000 copias/mL. El porcentaje de efectos adversos grado 3-4 fue similar en los tres grupos y no se relacionaron con la dosis de VCV.

También están en fase relativamente avanzada de investigación los inhibidores de la maduración, 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.

13. COSTE COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE FAR

En los últimos años, gracias al TARV, se ha reducido la mortalidad relacionada con el sida y 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 considera conveniente introducir en estas guías unas tablas comparativas de los costes de las diferentes combinaciones de TARV 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 20 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 21 se puede consultar el coste de los distintos FAR 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, cada alternativa posible presenta aspectos específicos, como diferente perfil de reacciones adversas y otros aspectos relacionados con el seguimiento clínico, que podrían requerir distinto 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 resistencias, adherencia o toxicidad, es probable que, en el caso del paciente sin fracaso previo o en situación de primer fracaso, pudiera incluirse el concepto de eficiencia (relación entre coste y resultados) en la toma de decisiones para seleccionar la alternativa. Esta idea se ha aplicado por algunos autores en análisis farmacoeconómico aplicado al TARV.

Tablas

Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración y seguimiento de los pacientes con infección por el VIH

- Valoración inicial
 - Exploración física completa
 - Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)
 - Hematimetría
 - Bioquímica (incluyendo glucemia, perfil hepático y lipídico)
 - Serología: VHB, VHC, VHA, Lúes, CMV y Toxoplasma

 - Estudio de poblaciones linfoides

 - Carga viral VIH y estudio de resistencias

 - HLA B*5701

 - Mantoux y radiografía de tórax

 - Valoración de la fibrosis hepática*
- Previo al inicio del TARV
 - Estudio de resistencias
- Seguimiento (4 semanas post inicio y c/3-6 meses)
 - Hematimetría y bioquímica de rutina (con perfil lipídico)

 - Carga viral VIH y estudio de poblaciones linfoides

 - Estudio de resistencias, si fracaso virológico

 - Tropismo viral (si fracaso virológico)

*Si hepatitis crónica (optativo)

Tabla 2. Indicaciones de las pruebas de resistencia en la práctica clínica

- En el momento del diagnóstico de la infección por VIH*
- Inicio del TARV*
- Mujeres embarazadas
- En cada fracaso del TARV
- Profilaxis post-exposición (caso fuente)

*Todos los pacientes deberían tener un estudio de resistencias genotípicas en el momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento antirretroviral si se difiere

Tabla 3. Indicaciones de TARV en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos	Nivel evidencia
≤350	Recomendar	A*, B**
350-500	Recomendar en determinadas ocasiones***	B
>500	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones***	B

* < 200

** 200-350

*** Cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, hepatitis B con indicación de tratamiento; CVP > 10⁵ copias/ml; proporción de CD4 <14%; edad >55 años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía VIH

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		
	A ¹	B ¹	C ^{2,3}
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC)	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Lopinavir/r BID Fosamprenavir/r BID Atazanavir/r QD Saquinavir/r BID Darunavir/r QD
PAUTAS ALTERNATIVAS	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddl) Estavudina (d4T)		Nevirapina Lopinavir/r QD Fosamprenavir/r QD Atazanavir Fosamprenavir BID
PAUTAS EN CASO DE NO PODER USAR IP O NN	ABC + 3TC + AZT c/s TDF Maraviroc ⁴ + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con algunas combinaciones de AN ⁵ ABC + 3TC + TDF ddl + 3TC + TDF d4T + ddl + ABC		

- 3TC y FTC son fármacos que se pueden utilizar indistintamente aunque este comité recomienda utilizar las coformulaciones ABC+3TC y TDF+FTC (nivel C). Las combinaciones de AN de elección en los regímenes triples de inicio son TDF + 3TC (o FTC) y ABC + 3TC (o FTC). La elección de una de ellas dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad. Se recomienda que antes de iniciar tratamiento con ABC se realice test de genotipificación de HLA-B5701. Si el resultado es positivo el ABC está contraindicado. Si es negativo la RHS es muy rara y debe proporcionarse información al paciente para reconocerla (nivel A). El uso actual o reciente (en los últimos seis meses) de ABC se ha asociado significativamente con una riesgo aumentado de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular en la cohorte DAD y en el estudio SMART. Esta asociación es más importante en pacientes que presentan otros factores de riesgo cardiovascular. ABC debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Comparado con TDF-FTC, ABC-3TC ha presentado un riesgo incrementado de fracaso virológico en pacientes con cargas virales mayores de 100.000 copias/mL en un ensayo clínico en el que el tercer fármaco era EFV o ATV/r. Según el tercer fármaco, no hay experiencia con algunas combinaciones de AN de elección como ABC+3TC+NVP; debe usarse con precaución TDF+3TC (o FTC) + NVP hasta que se disponga de más datos. No hay experiencia de TDF + 3TC con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF + FTC (con LPV/r, DRV/r y SQV/r). La combinación AZT+3TC es eficaz pero presenta mayor lipoatrofia que TDF+FTC o ABC+3TC a partir de los dos años de uso. La combinación DDI+3TC es eficaz pero clínicamente presenta la misma lipoatrofia que AZT+3TC. El d4T debe usarse solamente en situaciones excepcionales por su toxicidad. La combinación TDF + ddl no se recomienda por su toxicidad y su menor eficacia
- EFV ha demostrado en un estudio menor riesgo de fracaso virológico que LPV/r (nivel A). FPV/r, DRV/r, SQV/r y ATV/r han demostrado no ser inferiores a LPV/r, pero no se han 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. Los IP sin potenciar sólo se utilizarán cuando no se pueda administrar RTV.
- LPV/r QD ha demostrado no inferioridad respecto a LPV/r BID, pero esta indicación no está aprobada por la EMEA
- MVC no está aprobado por la EMEA como tratamiento de inicio. MVC sólo debe emplearse como primer tratamiento en pacientes que estén infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible el tratamiento con no-nucleósidos ni inhibidores de la proteasa
- AZT + d4T, FTC + 3TC

Notas: AN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o de nucleótido (TDF); r: ritonavir a dosis bajas. Para una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

Tabla 5. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF
Nombre comercial	<i>Retrovir®</i> <i>ZidovudinaCombinopharm®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i>	<i>Videx®</i>	<i>Zerit®</i>	<i>Epivir®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Emtriva®</i> <i>****Truvada®</i> <i>*****Atripla®</i>	<i>Ziagen®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Viread®</i> <i>****Truvada®</i> <i>*****Atripla®</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	<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	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%	85%	85%	93% (cáps) 75% (sol oral)	83%	40% (profármaco con alimentos)
Vida media Suero	1,1 horas	1,6 horas	1 hora	5-7horas	10 horas	1,5 horas	10-14 horas (profármaco con alimentos)
Vida media intracelular	3 horas	25 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 ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF
C_{max}	1,8µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 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)	0,002-0,9 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%	40%	10%	No se dispone de datos	27-33%	5%
Actividad	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	Administrar en ayunas. Estudios recientes muestran que puede administrarse con alimentos.	No	No	No	No	Administrar con alimentos

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 13%	Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa	El TDF (pro fármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas.
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 86%	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	70-80% renal inalterado
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal. Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Hipersensibilidad (5-8%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF ³
Interacciones							
Asociaciones no recomendables o contraindicadas	D4T Precaución en la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de zidovudina	ddC Ribavirina d4T TDF (ajustar dosis de ddl)	AZT ddl	ddC FTC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	3TC ddC	Precaución en la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de abacavir	ATVr no potenciado ddl (ajustar dosis de ddl)
<u>Inmunosupresores</u>	<i>In vitro</i> , el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de ABC, ddl y TDF 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 TDF a ciclosporina ó tacrolimus.						
Interferon/ Ribavirina	Se recomienda evitar la asociación de ddl y ribavirina, ya que se ha descrito aumento de toxicidad mitocondrial y pancreatitis. Ribavirina ² 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 entre ribavirina y AZT, d4T ó 3TC (subestudio del APRICOT). Se evitará en la medida de lo posible el uso simultáneo de ribavirina con ZDV por riesgo de anemia. Sobre la posible interacción entre ABC y ribavirina, los resultados son contradictorios: si bien algunos estudios han sugerido que ABC podría reducir la eficacia de ribavirina, en otros estudios no se ha observado esta interacción. Con el interferón beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) se han descrito aumentos de la vida media AZT hasta 3 veces 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.						
Metadona (MT)	Puede ↑ Cp AZT	Interacción poco probable	NRAD (↓27% AUC d4T)	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero ↑ MT	NRAD

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF ³
Otros	<p>Ganciclovir: ↑riesgo toxicidad hematológica.</p> <p>Probenecid: evitar ó reducir 50% AZT</p>	<p>TDF: evitar la asociación, por aumento del riesgo de fracaso terapéutico. En caso necesario, ajustar dosis. (↑40% AUC ddl). Sin cambios TDF. Ajuste de dosis ddl: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día (en este caso ddl se pueden administrar juntos c/s comida ligera).</p> <p>Con alopurinol, reducir la dosis de ddl a la mitad</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 Precaución con fármacos que se eliminen por vía renal (secreción activa por el sistema de transporte catiónico orgánico): riesgo de acúmulo de ambos.</p>	<p>Nefrotóxicos: posible ↑Cp FTC precaución con fármacos que se eliminen por vía renal (secreción tubular activa): riesgo de acúmulo de ambos. FTC 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. Se ha descrito un caso de rabdomiolisis grave en un paciente que presentó hipersensibilidad a ABC y recibía tratamiento con fibratos (ciprofibrato 100 mg/24 horas).</p>	<p>ddl: evitar la asociación. En caso necesario, ajustar dosis: Sin cambios TDF. Ajuste de ddl: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día (pueden administrarse juntos c/s comida) Con ATV utilizar ATV/r 300/100 mg c/24h. Nefrotóxicos, inhibidores o competidores por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos. Probenecid podría aumentar las concentraciones plasmáticas de TDF.</p>

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. *****Atripla®: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg y efavirenz 600 mg.

¹ Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

²cabe 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.

³Tenofovir 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.

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 (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva® *Atripla®	Intelence®
Dosis recomendada	200 mg QD x 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD	200 mg BID
Presentaciones comerciales	comprimidos 200 mg	cápsulas 50, 100 y 200 mg y 600 mg	comprimidos 100 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)	
C _{max}	200mg/24h : 3,6µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24h: 4,5µg/ml (17 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)	4,51 µg/ml
C _{min}	1,9 µg/ml (7,13 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)	1,85 µg/ml
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)	(0,0014-0.0048 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1	VIH-1
Niveles de LCR	45%	69%	No disponible
Semivida de elimin. plasmática	25-30 horas	40-50 horas	35-40 h
Restricción dietética	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos	Con alimentos o bebida energética
Metabolización	Hepática CYP3A4 (Inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)	Hepática: - inducción de CYP3A4, 2C; - glucuronidación
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 34% Heces 16-61%	Renal: < 1,2 % Excreción fundamentalmente por heces
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos	Exantema Náuseas Diarrea

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Etravirina Hypericum (Hierba de San Juan) Ketoconazol Itraconazol Rifampicina Saquinavir ¹ Voriconazol	Anticonceptivos orales Astemizol Carbamacepina Cisaprida Claritromicina Deriv. Ergotamina Etravirina Itraconazol Midazolam Pimozida Posaconazol Saquinavir (como único IP) Terfenadina Triazolam Voriconazol (evitar/ajustar dosis)	Carbamacepina EFV Fenitoina Fenobarbital Hypericum (Hierba de San Juan) NVP Rifampicina TPV/r IP no potenciado
Antiácidos	No se ha observado interacción significativa	No se ha observado interacción significativa	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
Inhibidores de la bomba de protones	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Ausencia de interacción.	NRAD (↑41% AUC ETR)
Antihistamínicos H2	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Ausencia de interacción.	NRAD (↓14% AUC ETR)
Antimicobacterianos:	↓C _{min} y AUC NVP del 35 a más del 50%. Resultados clínicos discordantes. No aumentar la dosis de NVP por mayor toxicidad. Precaución-monitorizar estrechamente eficacia.	NRAD (↓25% AUC EFV)	No hay datos. No se recomienda dado que se prevé una importante reducción de las concentraciones de ETR
- Rifampicina			
- Rifabutina	NRAD	450-600 mg/día rifabutina ó 450-600 mg 3veces /semana	NRAD (↓37% AUC ETR)
- Claritromicina	NRAD	↓39% AUC claritromicina Buscar alternativa (azitromicina) para el tratamiento de MAC	↓39% AUC claritro, ↑42% AUC ETR Buscar alternativa (azitromicina) para el tratamiento de MAC

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
<p><u>Antiepilépticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepina, - fenitoína, fenobarbital 	Precaución. Monitorizar niveles de ambos fármacos	Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico. Carbamacepina: no recomendado (↓47% Cmin EFV con 400 mg c/24h de CBZ; ↓35% Cmin CBZ). Fenitoína: algún caso descrito de ↑ fenitoína y ↓ EFV a niveles indetectables (evitar o monitorizar niveles de ambos).	No hay datos
<p><u>Anticoncepcionales orales:</u></p>	↓19% AUC etinilestradiol. Utilizar métodos alternativos	↑37% AUC etinilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos	Ausencia de interacción
<p><u>Antifúngicos</u></p>	<p>Anfotericina B: NRAD.</p> <p>Caspofungina: considerar un aumento de la dosis de mantenimiento de caspofungina a 70 mg/d.</p> <p>Fluconazol: No recomendable (↑100% AUC NVP con toxicidad).</p> <p>Itraconazol, ketoconazol y voriconazol: Contra-indicados.</p>	<p>Anfotericina B: NRAD.</p> <p>Caspofungina: considerar un aumento de la dosis de mantenimiento de caspofungina a 70 mg/d.</p> <p>Fluconazol: NRAD.</p> <p>Itraconazol: contraindicado</p> <p>Posaconazol: contraindicado.</p> <p>Voriconazol : No recomendable (solo con monitorización de niveles de ambos fármacos)(aumentar dosis de voriconazol a 400mg/12 y posible disminución de EFV a 300 mg/d)</p>	<p>Anfotericina B: NRAD.</p> <p>Los antifúngicos imidazólicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Etravirina podría reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol y ketoconazol por aumento de su metabolismo a través del CYP3A4.</p>
<p><u>Estatinas:</u></p>	Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, monitorizar eficacia estatina. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable	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.	NRAD (↓37% AUC de atorvastatina, ↑27% AUC 2-OH-atorvastatina).

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
<u>Inmunosupresores:</u>	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.	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.	No hay datos. ETR podría reducir la Cp de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (monitorizar)
<i>Interferón/ Ribavirina</i>	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 barbitúricos). 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 interferón.		No hay datos. Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
<i>Metadona</i>	Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8º-10º día.	Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8º-10º día. Buprenorfina podría ser una alternativa con menor riesgo de sd. abstinencia (datos limitados).	Ausencia de interacción

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
Antirretrovirales IP			
- IDV	↓30% AUC IDV. Valorar ↑ 1000 mg c/8h IDV en función de sus Cp (elevada variabilidad interindividual) ó usar IDV/r 800/100 mg c/12h. NRAD NVP	↓31% AUC IDV con 200 mg/día de EFV. ↑ 1000 mg c/8h IDV ó usar IDV/r 800/100 mg c/12h. NRAD EFV	Evitar el uso de IDV no potenciado con TMC125. No hay estudios con IDV/r.
- RTV	NRAD	NRAD (↑18% AUC RTV)	NRAD en dosis potenciación. Contraindicado con RTV a dosis plenas (↓46% AUC ETV)
- SQV	No recomendado con SQV no potenciado(↓27% AUC SQV) ¹ . NRAD NVP	No recomendado con SQV no potenciado (↓62% AUC SQV) ²	NRAD con SQV potenciado
- 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.	No hay datos. Asociación no recomendada
- FPV	NRAD (FPV/r 700/100 mg c/12h) Valorar aumento de dosis de RTV en QD (300 mg)	NRAD (FPV/r 700/100 mg c/12h) Valorar aumento de dosis de RTV en QD (300 mg)	ETR sin cambios. ↑69% AUC FPV /r (700/100 mg/12 h)(contrariamente a lo esperado). Considerar reducción de dosis de FPV (no hay información suficiente para recomendar un ajuste de dosis).

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
- LPV/r	↓22% AUC/↓55% Cmin LPV. Valorar 600/150 mg c/12h (variabilidad interindividual elevada. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD NVP	↓20-25% AUC LPV. Valorar 600/150 mg c/12h. (variabilidad interindividual elevada. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD EFV	NRAD (↑17% AUC ETR y ↓20% AUC LPV)
- ATV/r	↓33% Cmin, ↓60% AUC ATV. No se recomienda en pacientes pretratados. Ajuste de dosis de ATV/r en pacientes naive a 400/100 mg c/24h. Se recomienda monitorizar niveles de ATV.	↓42% Cmin ATV. No se recomienda en pacientes pretratados. Ajuste de dosis ATV/r en pacientes naive a 400/100 mg /24h. Se recomienda monitorizar niveles de ATV.	Utilizar ATV/r (↑30% AUC ETR y ↓17% AUC ATV).
- TPV/r	NRAD	NRAD	Asociación contraindicada (↓76% AUC ETR y ↑18% el AUC de TPV)
- Darunavir/ ritonavir	NRAD	NRAD (↑21% AUC EFV y ↓13% AUC DRV)	NRAD (↓37% AUC ETR y ↑6% AUC DRV)
<u>Inhibidores de la integrasa</u>			
- RTG	NRAD	NRAD (↓36% AUC RAL)	NRAD (↓10% AUC RAL)

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina (ETR)
<i>Inhibidores del correceptor CCR5</i>			
MVC	NRAD	En ausencia de inhibidores enzimáticos potentes debe aumentarse la dosis de MVC a 600 mg c/12h. Si se coadministran inhibidores (ej. IP/r) la dosis de MVC será de 150 mg/12h ³ .	En ausencia de inhibidores enzimáticos potentes debe aumentarse la dosis de MVC a 600 mg c/12h. Si se coadministran inhibidores (ej. IP/r) la dosis de MVC será de 150 mg/12h ³ .
- Otros	Puede ↓ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ⁴ . Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Puede ↑ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ⁴ aunque es más probable que las ↓. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Puede ↑ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ⁴ aunque es más probable que las ↓. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales. Sildenafil: (↓41–57% AUC sildenafil) (puede requerir aumento de dosis) Paroxetina: ausencia de interacción. Digoxina: ausencia de interacciones

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.

* Atripla®: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg y efavirenz 600 mg.

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).

³ En presencia de inhibidores enzimáticos potentes como los IP (excepto TPV/r y FPV/r), antifúngicos imidazólicos (ketoconazol, itraconazol), macrólidos (eritromicina, claritromicina), nefazodona ó telitromicina el efecto inhibitor predominante sobre el efecto inductor enzimático y por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de maraviroc a 150 mg c/12h. Maraviroc no debe combinarse con dos inductores potentes p. ej. rifampicina + efavirenz.

⁴ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, 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, sildenafil (Viagra®), vardenafil, 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 y fosamprenavir

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Nombre comercial	<i>Crixivan®</i>	<i>Norvir®</i>	<i>Invirase®</i>	<i>Viracept®</i>	<i>Telzir®</i>
Dosis	800 mg TID IDV/r 800/100 BID	Como potenciador de otros IP : 100 ó 200 mg con cada dosis de IP Como IP (600 mg BID) se desaconseja	SQV/r 1000/100 BID Tomar con comida grasa.	750 mg TID ó 1250 mg BID Tomar con comida grasa	FPV/r 700/100 mg c/12h Con ó sin alimentos
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos				
Presentación comercial	cáps. 200 y 400 mg	sol. oral 80 mg/ml cáps. 100 mg	comp 200 mg comp 500 mg	comp 250 mg polvo (1 cuch 1g =50 mg de NFV)	comp 700 mg
Biodisponibilidad Oral	30- 60%	80%	4-8%	20-80%	No hay datos
Semivida de eliminación plasmática	1,5-2 horas	3-5 horas	1-2 horas	3,5-5 horas	9 horas

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
C_{max}	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	0,243 µg/ml (0,32 µM)	3 µg/ml 4,52µM)	FPV/r 700/100 mg c/12h: 6,08µg/ml FPV/r 1400/200 mg c/24h: 7,24µg/ml
C_{min}	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13µM)	75 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81µM)	FPV/r 700/100 mg c/12h: 2,12µg/ml FPV/r 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	Fosamprenavir
Efectos Adversos	<p>Nefrolitiasis</p> <p>Intolerancia G-I.</p> <p>Hiperbilirrubinemia</p> <p>Hiperglucemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>(En dosis reducidas la prevalencia de los efectos adversos es muy baja)</p> <p>Intolerancia G-I (vómitos, diarrea)</p> <p>Parestesias orales</p> <p>Hepatitis</p> <p>Hiperglucemia</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>Hiperglucemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>	<p>Diarrea</p> <p>Hiperglucemia</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>Hiperglucemia</p> <p>Dislipemia</p> <p>Lipodistrofia</p> <p>Posible aumento del sangrado en hemofílicos</p>

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Interacciones					
Asociaciones contraindicadas	Amiodarona Astemizol Atazanavir Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxif. Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam, Éxtasis Flecainida Fluracepam Fluticasona Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Meperidina Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Voriconazol Zolpidem	Ajo, suplementos (utilizar SQV/r) Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Deriv. ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Fluticasona Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam oral ¹⁰ Nevirapina Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam.	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Lumefantrina Midazolam oral ¹⁰ Omeprazol y afines Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Lopinavir/ritonavir Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
<u>Antiácidos</u>	Espaciarlos 1h	No hay datos	No hay datos	No hay datos	Ausencia de interacciones
<u>Inhibidores de la bomba de protones</u>	Utilizar IDV/r (↓47% AUC IDV)	No hay datos	NRAD (omeprazol 40 mg/d ↑80% AUC SQV sin toxicidad)	Contraindicado (↓36% AUC NFV)	NRAD (↓C _{mac} , pero AUC y C _{min} FPV sin cambios).
<u>Antihistamínicos H2</u>	No hay datos.	No hay datos	NRAD	No hay datos	NRAD (↓30% AUC, pero C _{min} sin cambios)
<u>Antimicobact.</u>					
- Rifampicina	Contraindicado tanto con IDV como con IDV/r	↓35% AUC RTV. NRAD (RTV a dosis plenas). Monitorizar toxicidad hepática	Contraindicado ⁹	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 ó 1250 mg c/12h NFV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3veces /semana ⁰ .	NRAD FPV/r RFB 150 mg 3veces /semana ⁰
- Claritromicina	NRAD	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .	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 carbamacepina ↓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 carbamacepina.	No hay datos. Evitar la combinación o monitorizar estrechamente los niveles de ambos.	Posible ↓Cp NFV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. Algún caso descrito de toxicidad por carbamacepina.	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	Usar métodos alternativos

<u>Nombre genérico</u>	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	<p>Con fluconazol NRAD.</p> <p>Con ketoconazol ↓IDV 600 mg c/8h.</p> <p>Con itraconazol posible ↑Cp IDV.</p> <p>Con fluconazol NRAD de ninguno.</p> <p>Con voriconazol + IDV 800 mg c/8h: NRAD. Con IDV/r no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver RTV). Monitorizar estrechamente.</p>	<p>Máx 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol.</p> <p>Con fluconazol NRAD de ninguno.</p> <p>Voriconazol contraindicado (estudio con 400 mg c/12h de RTV: ↓82% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios; estudio con 100 mg c/12h de RTV: ↓39% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios importantes).</p>	<p>Fluconazol: NRAD</p> <p>Voriconazol y SQV+/- RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Se recomienda monitorizar estrechamente.</p> <p>ketoconazol e itraconazol máx 200 mg/día.</p>	<p>No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol, itraconazol, ketoconazol o caspofungina.</p> <p>Con Voriconazol: no hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente (podría aumentar la toxicidad de ambos).</p>	<p>Con FPV/r no sobrepasar 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol.</p> <p>Con voriconazol y FPV+/- RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Se recomienda monitorizar estrechamente.</p>
<u>Estatinas:</u>	<p>Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día).</p>	<p>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 (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día).</p>	<p>Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg c/12h ↓50% pravastatina (probablem NRAD) y ↑x4.5 AUC atorvastatina (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día).</p>	<p>Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable. Pravastatina es segura pero probablemente requiera aumento de dosis (↓47% AUC). Atorvastatina: Asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día.).</p>	<p>Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. FPV aumentó 2,3 veces el AUC de atorvastatina (10 mg/día): asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día).</p>
<u>Etanol:</u>	<p>El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP.</p> <p>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 comprimidos 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.</p>				

<u>Nombre genérico</u>	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	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 prednisona 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.
<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 IP. 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 IP				
<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.

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Otros fármacos	<p><u>Fluticasona inh.</u>: 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 <u>L-tiroxina</u>.</p> <p>IDV puede aumentar 4.4 veces AUC <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h). Con omeprazol espaciar 1h (ausencia de interacción con IDV/r) Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³.</p>	<p><u>Bupropión</u>: RTV puede ↓ Cp bupropion.</p> <p><u>Fluticasona inh.</u>: 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><u>Fluoxetina</u>: se han descrito 3 casos de síndrome serotoninérgico. Algún caso descrito de reducción de eficacia de <u>L-tiroxina</u>.</p> <p>RTV puede aumentar 11 veces AUC <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/72h) y con <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4⁴>2D6⁵, ↑ó↓ Cp si 2C9⁶ y ↓ Cp si CYP1A2⁷ y glucuronidación⁸.</p>	<p><u>Fluticasona inh.</u>: 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><u>Digoxina</u>: ↑49%AUC de digoxina: Monitorizar digoxinemia. SQV puede aumentar 3.1 veces AUC <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>El <u>zumo de pomelo</u> aumenta los niveles de saquinavir.</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³</p>	<p><u>Felodipino</u>: un caso descrito de interacción (edema, mareo, hipotensión) en una mujer que recibía 50 mg/día de metoprolol y 5 mg/día de felodipino. Posible aumento Cp <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/24h) y con <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ ↓ Cp de los que sufren glucuronidación⁸</p>	<p><u>Fluticasona inh.</u>: 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>Posible aumento Cp <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p>Con FPV/r 700/100 mg c/12h se redujo aprox un 50% el AUC de <u>paroxetina</u> (20 mg/día).</p> <p>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	Fosamprenavir
<u>NN</u>	(ver la tabla NN)				
<u>IP</u>					
- IDV		IDV/r: 800/100-200 mg c/12h. En investigación pauta IDV/r: 1200/200 mg c/24 h. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	↑x4-8 AUC SQV. 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 hay datos suficientes sobre ajuste de dosis.
- RTV			SQV/r: 400mg/400 mg BID SQV/r: 1000/100 mg/12 h. En investigación en pacientes naive SQV/r 1500/100-200 mg/24 h (preferiblemente en el desayuno).	RTV 100 ó 200 mg c/12h: ↑30% AUC NFV. Se desaconseja esta asociación.	FPV/r 700/100 mg c/12h (En pacientes <i>naive</i> puede administrarse una vez al día: FPV/r 1400/100-200 mg c/24h. No se recomienda en pacientes pretratados).
- SQV				Se desaconseja esta asociación	Datos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV-CGD/FPV/RTV 1000/700/200 mg c/12h (Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos). No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo
- NFV					No hay datos

AUC: área bajo la curva; **BID:** dos veces al día; **Cp:** concentraciones plasmáticas; **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 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, 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, taxol 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.

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

⁹En 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).

¹⁰Según datos iniciales el midazolam intravenoso podría administrarse junto con los inhibidores de la proteasa reduciendo la dosis y bajo estrecha monitorización clínica (UCI o similar). Sin embargo, el midazolam oral está contraindicado.

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 Recomendación	400/100 mg c/12h Tomar con o sin comida	300/100 mg r/24 h ó 400 mg c/24h Nota: En un estudio se observó que tan sólo un 38% de los pacientes tratados con ATV no potenciado alcanzaron una Cmin>150 ng/mL. Tomar con comida	TPV/r 500/200 mg c/12h Tomar con comida
Presentación comercial	comp 200/100 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.
Semivida de eliminación 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/r 500/200 mg c/12h). 67 µM (TPV/r 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
Efectos Adversos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia GI (diarrea) Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia GI (diarrea) Alteraciones SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor). En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas. 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.

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Fluticasona inh. Fosamprenavir Éxtasis Flecainida Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Astemizol Estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Indinavir Irinotecan Midazolam oral ¹⁰ Omeprazol y afines ⁹ Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Teóricamente y debido a que se administra en combinación con RTV, se recomienda evitar los siguientes fármacos: Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Etravirina Éxtasis Flecainida Fluticasona inh Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Saquinavir Terfenadina Triazolam
<u>Antiácidos</u>	Ausencia de interacción	Espaciar 1-2h (primero ATV)	Espaciar 1-2h (↓25-29% AUC TPV)
<u>Inhibidores de la bomba de protones</u>	Ausencia de interacción	Contraindicado ¹¹	Ausencia de interacción
<u>Antihistamínicos H2</u>	Ausencia de interacción	Espaciar 12h. Emplear preferiblemente ATV/r	No hay datos: probablemente ausencia de interacción
<u>Antimicobact.</u>			
- Rifampicina	Contraindicado	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
<p><u>Antiepilépticos:</u></p> <p>- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital</p>	<p>Un caso descrito de intoxicación con <u>carbamazepina</u> (también podrían ↓Cp LPV: monitorizar niveles de ambos).</p> <p>Con <u>fenitoína</u>, 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.</p> <p>Con <u>lamotrigina</u>: se recomienda duplicar la dosis de lamotrigina.</p> <p>Con <u>ác valproico</u>: datos contradictorios (↓48% niveles valproico en un paciente <i>versus</i> sin cambios en otro estudio en que se comparó niv. de valproico con datos históricos). Precaución.</p>	<p>Posible ↓Cp ATV. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico.</p>	<p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico.</p> <p>Un caso de reducción del 50% en las Cp de <u>fenobarbital</u>.</p>
<p><u>Anticoagulantes orales</u></p>	<p>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, LPV/r ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.</p>		
<p><u>Anticonceptivos orales:</u></p>	<p>↓42% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos</p>	<p>ATV: ↑110% AUC noretindrona. ↑48% AUC etinilestradiol (EE). NRAD. Se recomienda que el anticonceptivo no contenga más de 30 mcg de EE.</p> <p>ATV/r: ↓20% AUC de EE. Precaución. Se recomienda que el anticonceptivo contenga mínimo 35 mcg de EE.</p>	<p>Usar métodos alternativos (↓50% AUC etinilestradiol)</p>

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con <u>fluconazol</u> . Máx 200 mg/día de <u>itraconazol</u> y de <u>ketoconazol</u> . Con <u>voriconazol</u> y LPV/r no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Monitorizar estrechamente.	Ausencia de interacción con <u>fluconazol</u> . Puede administrarse atazanavir no potenciado con <u>ketoconazol</u> junto con una comida ligera sin que se requiera ajuste de dosis. Con ATV/r no exceder 200 mg/día de ketoconazol. Con <u>voriconazol</u> y ATV+/- RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Monitorizar estrechamente. Posaconazol (400 mg/12h) en voluntarios sanos aumentó 3,7 veces el AUC de ATV no potenciado y 2,5 veces el AUC de ATV/r. Se observaron aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina.	Con <u>fluconazol</u> (100 mg c/24h), posible aumento de los niveles plasmáticos de TPV (datos limitados). Monitorizar toxicidad. No se recomienda sobrepasar los 200 mg/día de <u>fluconazol</u> , <u>itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> . Con <u>voriconazol</u> y TPV+/- RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Monitorizar estrechamente.
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. Pravastatina: NRAD Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Fuvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con máximo 10 mg/día).	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. TPV/r 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. 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 comprimidos 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.		

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<i>Inmunosupresores:</i>	<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>	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	No hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresor.
<i>Interferón/ Ribavirina</i>	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP. 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 IP		
<i>Metadona(MT) y otros opiáceos</i>	↓53% AUC MT. Habitualmente NRAD de metadona	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/r y buprenorfina, resuelta tras reducir la dosis del opiáceo.	Metadona: ↓48% isómero activo R-metadona: puede requerir aumento de dosis. 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).

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Otros fármacos	<p><u>Bupropión</u>: LPV/r ↓57% AUC de bupropión.</p> <p><u>Digoxina</u>: ↑81%AUC (0-12h) de una dosis única de 0,5 mg de digoxina, posiblemente por interacción con Pgp intestinal. Precaución con otros fármacos sustrato de Pgp: <u>verapamilo</u>, <u>doxorubicina</u>.</p> <p><u>Ezetimiba</u> 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><u>Fluticasona inh.</u>: 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 <u>L-tiroxina</u>.</p> <p>Posible aumento Cp <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h), <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/72h) y <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p><u>Vinblastina</u>: un caso de interacción grave con LPV/r: tras una dosis de 6 mg/m² de vinblastina el paciente desarrolló pancitopenia de grado 4. Se resolvió reduciendo la dosis a la mitad.</p> <p>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³.</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/r 300/100 mg c/24h. Reducir dosis de <u>diltiazem</u> a la mitad. Posible aumento Cp <u>sildenafil</u> (max 25 mg en un periodo de 48h), <u>varденаfilo</u> (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y <u>tadalafilo</u> (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).</p> <p><u>Fluticasona inh.</u>: 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>Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ y UDP-glucuroniltransferasa 1A1.</p>	<p><u>Bupropión</u>: se reducen las concentraciones a la mitad en presencia de TPV/r.</p> <p><u>Fluticasona inh.</u>: 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><u>Tadalafilo</u>: mínima dosis cuando se utiliza los primeros días del tratamiento con TPV/r. Después de 7-10 días de tratamiento con TPV/r, no es necesario ajustar la dosis de tadalafilo.</p> <p>Aunque con TPV/r se ha visto que predomina el efecto inhibitorio 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	LPV/r 400/100 mg c/12h. 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/r 300/100 mg c/24h	TPV/r 500/200 mg c/12h.
- SQV	SQV 1000 mg c/12h + LPV/R dosis habitual . No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	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 restringir su uso a pacientes naive a IP con CV baja a intermedia. 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.

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 con 600/150 mg c/12h de LPV/r. 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 1400/100-200 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 FPV/r 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/r 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; **I:** Inivrase®; **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, 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 puede aumentar hasta 3 veces el AUC de los siguientes 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, sildenafil, tacrolimus, taxol 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 los inhibidores de la proteasa reduciendo la dosis y bajo estrecha monitorización clínica (UCI o similar). Sin embargo, el midazolam oral está contraindicado.

¹¹ ATV potenciado o no: contraindicado con omeprazol y afines (a pesar de que existe una amplia variabilidad interindividual y se han publicado algunos casos de ausencia de intracción, muchos pacientes pueden presentar reducciones de Cp de ATV hasta niveles subterapéuticos).

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 (3ª parte): DRV/r

Nombre genérico	Darunavir/ritonavir
Nombre comercial	<i>Prezista®</i>
Dosis Recomendación	600/100 mg c/12h (en pacientes pretratados). 800/100 QD (en pacientes sin tratamiento previo) Debe tomarse con alimentos. El tipo de alimento consumido no influye en la exposición a darunavir
Presentación comercial	300 mg comprimidos recubiertos con película
Biodisponibilidad Oral	82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día.
Semivida de eliminación plasmática	15 horas
Cmax	6890 ng/mL
Cmin	3578 ng/mL
Concentración inhibitoria	EC ₅₀ = 0.7 a 5.0 ng/mL
Actividad	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4
Efectos Adversos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Dislipemia leve Erupción cutánea, que suele ser moderada y autolimitada. Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Interacciones	
Asociaciones contraindicadas	Amiodarona Astemizol Cisaprida Deriv. Ergotamina Estatinas (simvastatina y lovastatina) Fenobarbital fenitoína Fluticasona inh. Halofantrina Lidocaína sistémica Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Quinidina Rifampicina Sertindol Terfenadina Triazolam
<u>Antimicobact.</u>	
- Rifampicina	Contraindicado
- Rifabutina (RFB)	RFB 150 mg días alternos
- Clarithromicina	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .
<u>Antiepilépticos:</u>	<u>Carbamazepina</u> (200 mg/12h): ↑45% AUC CBZ, DRV sin cambios. Valorar reducción de dosis de carbamazepina del 25-50%. Se recomienda monitorizar niveles de carbamazepina. <u>Fenobarbital y fenitoína</u> : contraindicados por riesgo de reducción de las Cp de DRV.
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	
<u>Anticoagulantes orales</u>	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir en combinación con ritonavir. Se recomienda monitorizar estrechamente INR.
<u>Anticonceptivos orales:</u>	Etinilestradiol: Se reduce un 44% el AUC de etinilestradiol y un 14 % el AUC de noretindrona. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos.
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	Ketoconazol: + 42% AUC darunavir; AUC de ketoconazol 2 veces mayor: dosis máxima de ketoconazol 200 mg/día. Itraconazol: dosis máxima de itraconazol 200 mg/día. La coadministración de voriconazol y darunavir/ritonavir no ha sido estudiada (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Monitorizar estrechamente.
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. Atorvastatina (↑x4 AUC atorvastatina): se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg al día y aumentar progresivamente en función de la respuesta clínica. Pravastatina: DRV/r no aumentó la exposición a una dosis única de pravastatina, en la mayoría de sujetos, aunque ésta se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo de sujetos. Se recomienda iniciar con dosis bajas de pravastatina e incrementarlas gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado.

Nombre genérico	Darunavir/ Ritonavir
<u>Inmunosupresores:</u>	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Monitorizar estrechamente niveles de inmunosupresor.
<i>Interferón/ Ribavirina</i>	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.
<i>Metadona(MT) y otros opiáceos</i>	No se requiere ajustes inicialmente. Monitorización clínica y ajustar dosis posteriormente en caso necesario, aunque habitualmente no se requiere.
<i>Otros fármacos</i>	<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>Digoxina: Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina.</p> <p>Inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos-H2: no alteran la farmacocinética de DRV/r.</p> <p>Sildenafil: el AUC de sildenafil se multiplica por 4. Dosis inicial: no exceder 25 mg en un periodo de 48h para sildenafil, 2,5 mg en 72h para vardenafilo y 10 mg en 72h para tadalafilo.</p> <p>Inhibidores de la recaptación de serotonina: las AUC sertralina (50 mg/día) y de paroxetina (20 mg/día) se redujeron aprox. un 50% y 40%, respectivamente, tras 7 días de coadministración con DRV/r.</p> <p>En general DRV/r puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4¹</p>

Nombre genérico	Darunavir/ Ritonavir
<u>AN</u>	(ver tabla AN)
<u>NN</u>	(ver tabla NN)
<u>IP</u>	
- <i>IDV</i>	Cuando se utilice en combinación con DRV coadministrado con 100 mg de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la posología de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia.
- <i>SQV</i>	SQV sin cambios. Se reduce el AUC de darunavir aprox 26%. No se recomienda esta combinación.
- <i>NFV</i>	No hay datos
- <i>FPV</i>	No hay datos
- <i>LPV/r</i>	Contraindicado debido a una disminución en la exposición (AUC) de darunavir en un 40% (no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación).
- <i>ATV</i>	NRAD
- <i>RTV</i>	↑ 14 veces AUC DRV. DRV esta indicado solamente en combinación con RTV. Dosis de DRV/r 600/100 mg c/12h en pacientes pretratados y 800/100 mg c/24h en pacientes naive.
- <i>TPV/r</i>	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.

¹ 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, taxol, verapamilo, vincristina y zolpidem.

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. Inhibidores del correceptor CCR5 e inhibidores integrasa

Grupo terapéutico	Inhibidores del correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa
Nombre genérico	Maraviroc ¹	Raltegravir
Nombre comercial	<i>Celsentri</i> ®	<i>Issentres</i> ®
Dosis	150, 300 ó 600 mg BID dependiendo de las interacciones con otros fármacos. 300 mg BID en ausencia de inhibidores o inductores de CYP3A4.	400 mg BID
Recomendación	Puede tomarse con o sin alimentos.	Puede tomarse con o sin alimentos.
Presentación comercial	compr de 150 y de 300 mg	compr de 400 mg
Biodisponibilidad Oral	23-33%	86%
Semivida de eliminación plasmática	14-18 horas	9 horas
C _{max}	0,618 µg/mL	4,5 µM
C _{min}	0,034 µg/mL	142 nM
Concentración inhibitoria	CI90: 2 nM/mL	CI95: 31 nM/mL
Actividad	VIH-1 tropismo R5	VIH-1 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual
Restricción dietética	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos
Metabolización	CYP3A4 (No inductor, ni inhibidor)	Glucuronidación (UGT1A1) (No inductor, ni inhibidor de CYP3A4 ni de UGT1A1)
Efectos Adversos	Náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal Parestesia, disgeusia. Erupción cutánea. Astenia.	Diarrea, náuseas. Cefalea

Nombre genérico	Maraviroc	Raltegravir
Interacciones		
Asociaciones contraindicadas	<i>Hypericum perforatum</i> (Hierba de San Juan)	No se han descrito.
<u>Antimicobact.</u>		
- Rifampicina	Dosis de maraviroc 600 mg c/12h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes. ¹	Rifampicina redujo un 61% la C _{min} de raltegravir y un 40% el AUC. Valorar aumento de dosis de raltegravir a 800 mg c/12h (no es una recomendación formal del laboratorio).
- Rifabutin (RFB)	No hay datos	NRAD
- Claritromicina	Dosis de maraviroc a 150 mg c/12h en combinación con claritromicina o eritromicina.	
<u>Antiepilépticos:</u>		
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Dosis de maraviroc 600 mg c/12h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes. ¹	Valorar aumento de dosis de raltegravir a 800 mg c/12h (no es una recomendación formal del laboratorio).
<u>Anticoagulantes orales</u>	No hay datos	No hay datos
<u>Anticonceptivos orales:</u>	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	Itraconazol y ketoconazol: se recomienda reducir la dosis de maraviroc a 150 mg c/12h. Fluconazol: los estudios farmacocinéticos poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de dosis de maraviroc. Sin embargo, maraviroc 300 mg c/12h debe administrarse con precaución cuando se administre con fluconazol hasta disponer de más datos.	No es de esperar que raltegravir presente interacción importante con los antifúngicos imidazólicos.
<u>Estatinas:</u>	No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con las estatinas.	No es de esperar que raltegravir presente interacción importante con las estatinas.
<u>Inmunosupresores:</u>	No hay datos	Teóricamente con RAL no caben esperar interacciones. Datos iniciales sobre el uso seguro de RAL con sirolimus.
<u>Interferón/ Ribavirina</u>	No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con interferon alfa ni con ribavirina.	Teóricamente RAL no caben esperar interacciones
<u>Metadona(MT) y otros opiáceos</u>	No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con la metadona.	Teóricamente RAL no caben esperar interacciones
<u>Otros fármacos</u>	Cotrimoxazol: ausencia de interacción Midazolam: ausencia de interacción Nefazodona: debido al efecto inhibidor enzimático potente de nefazodona, se recomienda reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	Midazolam: ausencia de interacción. Una interacción con los fármacos utilizados para la disfunción eréctil (sildenafil, vardenafil o tadalafilo) es poco probable.

Nombre genérico	Maraviroc	Raltegravir
<u>AN</u>	(ver tabla AN)	(ver tabla AN)
<u>NN</u>	(ver tabla NN)	(ver tabla NN)
<u>IP</u>		
- RTV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	Ausencia de interacción o clínicamente no significativa
- IDV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	Teóricamente, no es de esperar una interacción importante.
- SQV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	Teóricamente, no es de esperar una interacción importante.
- NFV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	No hay datos
- FPV	No requiere ajuste de dosis.	Teóricamente, no es de esperar una interacción importante.
- LPV/r	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	NRAD
- ATV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	NRAD (Con ATV/r 300/100 mg/24h ↑41% AUC RAL sin toxicidad).
- TPV/r	No requiere ajuste de dosis. Monitorizar transaminasas	NRAD (↓ 24% AUC y 55% Cmin RAL, pero en los estudios BENCHMRK no disminuyó la eficacia)
- DRV/r	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12h)	No es de esperar una interacción importante.

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.

¹En presencia de inhibidores enzimáticos potentes como los IP (excepto TPV/r y FPV/r), antifúngicos imidazólicos (ketoconazol, itraconazol), macrólidos (eritromicina, claritromicina), nefazodona ó telitromicina el efecto inhibidor predomina sobre el efecto inductor enzimático y por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de maraviroc a 150 mg c/12h.

²Fármacos 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, sildenafilo, tacrolimus y trazodona, entre otros.

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 9. 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
C _{max}	4.59 mcg/mL
C _{min}	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
Efectos adversos	Reacciones locales leve-moderadas en el punto de inyección, dolor de cabeza y fiebre.
Interacciones	Escaso riesgo de interacción metabólica. Se ha observado <i>in vitro</i> un efecto sinérgico intenso de enfuvirtide con elvitegravir, lopinavir y darunavir y un efecto sinérgico moderado con efavirenz. Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> con una amplia variedad de isoenzimas hepáticos no han mostrado efecto inhibitorio de T-20 sobre los mismos. Estudios en pacientes no se ha encontrado interacción de T-20 con rifampicina, ETR, RTV y SQV/r. Tampoco se ha observado interacción farmacocinética de T-20 con tacrolimus ni con DRV. En un estudio se observó un aumento de las concentraciones de TPV (↑50% Cmin) y de RTV (↑ volumen de distribución y semivida de eliminación de ambos) en presencia de enfuvirtida, aunque estos resultados no han podido corroborarse en otro estudio. Según un subanálisis del estudio RESIST, no parece que el aumento en las concentraciones plasmáticas de TPV se relacione con un aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

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 10. 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. Intrusión en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Pautas convenientes en número y dosificación de comprimidos, emplear fármacos co-formulados Individualizar tratamiento: Resistencias, 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 cada toma 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 11. 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 y resistencia insulínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ²	Hipersensibilidad	15-30%	Exantema (extensión y gravedad variable) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa ³	Hiperlipemia Resistencia a la insulina (IP clásicos; difícil de separar de los efectos de análogos de timidina) y lipodistrofia	25-50%	Hipertrigliceridemia (especialmente) Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión ⁴	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración

Las distintas manifestaciones de la toxicidad se suelen presentar de forma aislada. Aparecen generalmente en los tres primeros meses de tratamiento, aunque algunas expresiones de la toxicidad mitocondrial (neuropatía, miopatía, acidosis láctica o lipoatrofia) suelen aparecer de forma tardía (meses o años).

1. ABC constituye una excepción, pues su toxicidad está mediada por hipersensibilidad. TDF puede inducir nefrotoxicidad.

2. Efavirenz puede inducir toxicidad neuropsiquiátrica como efecto adverso singular.

3. Indinavir puede causar nefrolitiasis e insuficiencia renal como efectos adversos singulares. Atazanavir no comporta el riesgo de alteraciones metabólicas, como otros IP, pero puede producir hiperbilirrubinemia y nefrolitiasis como efectos adversos singulares.

4. La enfuvirtida (T-20), único representante de esta familia disponible en la actualidad, se administra por vía subcutánea.

Tabla 12. Toxicidad de antirretrovirales por órganos y aparatos

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dosis-dependiente)	Síntomas clínicos de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina <8g/dL ó hay síntomas de anemia) Eritropoyetina recombinante 100 UI/kg, sc ó iv, 3 veces/semana (si se requiere el tratamiento con AZT)
Miopatía	AZT (dosis-dependiente)	Después del primer semestre de tratamiento Síntomas: mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa)	Toxicidad mitocondrial	Suspensión de AZT Si clínica importante, prednisona 1-2 mg/kg/día
Neuropatía periférica	ddl (13-34%) d4T (15-20%) (dosis-dependiente)	Hipoestesia, parestesia o dolor en zona distal de extremidades (especialmente pies) Diagnóstico diferencial con la neuropatía por el propio VIH (aparece en pacientes sin tratamiento e inmunodepresión grave)	Interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal Favorecida por neuropatía previa y factores predisponentes (enolismo, desnutrición, diabetes, etc)	Evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos entre sí o con hidroxiurea Valorar mantener fármacos potencialmente implicados si la clínica no es grave y no hay alternativas razonables Suspender los fármacos implicados si clínica progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años). Si dolor leve: analgésicos habituales. Si dolor moderado-intenso: gabapentina, pregabalina o lamotrigina con o sin benzodiacepinas; si no eficacia, valorar carbamacepina y/o amitriptilina (producen efectos colinérgicos) Si dolor muy intenso o refractario: opiáceos
Toxicidad neuropsíquica	EFV (20-50%) (dosis-dependiente; más prevalente si administración con alimentos)	Durante el primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece. Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos subyacentes, y alteraciones motoras.	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. Valorar benzodiacepinas o neurolépticos si alteraciones del sueño persistentes. Puede intentarse ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético, aunque no está probado

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Exantema y/o hipersensibilidad	No-nucleósidos (más frecuente NVP y ETV) (<20%) Inhibidores de proteasa (más frecuente TPV (8-14%), DRV y FPV (3-5%)) Nucleósidos (más frecuente ABC, 5-8%)	Durante los primeros dos meses de tratamiento Exantema maculo-papular (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 de pacientes con riesgo genético elevado de hipersensibilidad a abacavir (HLA-B*5701)	Comienzo escalonado de dosis de nevirapina. No dar corticoides profilácticos (no evitan el riesgo e incluso lo pueden aumentar) ni antihistamínicos Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha. El exantema por ETV, más frecuente cuando se administra con DRV, raramente obliga a retirar el fármaco Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco. En los casos donde pueda estar implicado ABC y la clínica no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 horas más con una vigilancia estrecha y valorar evolución antes de retirar ABC. 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
Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente AZT, ddI y d4T). No nucleósidos (más frecuente NVP) Inhibidores de proteasa (más frecuente RTV)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre. Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes). Hepatitis clínica (<1%). Factores de riesgo: infección por virus de hepatitis B y C	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos); si IP efecto mixto (toxicidad directa, recuperación inmune si VHB o VHC), rebrote de virus B tras suspender TARV con efecto anti-VHB	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), de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia) o acidosis láctica.

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Toxicidad gastrointestinal	Inhibidores de proteasa sobre todo RTV (a dosis plenas), 40%; IDV, 25%; NFV, 25% ; LPV/r, 25%; SQV, 5% Nucleósidos con menor frecuencia que IP (particularmente AZT y TDF)	Sabor desagradable (RTV suspensión) Molestias digestivas altas (IDV y APV) Diarrea (NFV y LPV/r)	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 ricas en alimentos astringentes o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida). Suspensión del fármaco si molestias persistentes o intensas.
Pancreatitis	Nucleósidos (más frecuente ddl y d4T). Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea, o TDF con ddl.	Generalmente, asintomática. Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea.	Toxicidad mitocondrial	Retirar el fármaco potencialmente implicado.
Insuficiencia renal y tubulopatía	TDF IDV	Elevación leve o moderada de la creatinina con/sin anomalías analíticas de disfunción tubular. No suele acompañarse de clínica.	Alteración tubular proximal (TDF) Nefritis intersticial por cristales (IDV)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Evitar en lo posible coadministración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina. Suspensión del fármaco si el filtrado glomerular <60 mL/min y existen otras alternativas terapéuticas
Nefrolitiasis	IDV ATV	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 del fármaco responsable si dolor intenso. Suspensión definitiva del fármaco responsable si episodios repetidos sin desencadenante evidente. Ajuste de dosis si posibilidad de estudio farmacocinético.

Tabla 13. Evaluación y tratamiento de la dislipemia

Evaluación	Tratamiento
<p>Realizar analítica en ayunas</p> <p>Descartar otras causas de hiperlipemia secundaria</p> <p>Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave.</p>	<p>Objetivo del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentración plasmática de colesterol LDL, según los factores de riesgo: enfermedad coronaria o riesgo equivalente, <100 mg/dL; 2 ó más factores de riesgo, < 130 mg/dL; y, 0-1 factor de riesgo, < 160 mg/dL (JAMA 2001; 285: 2486-2497). - Si triglicéridos >500mg/dL, se tratará la hipertrigliceridemia independientemente la concentración de colesterol-LDL <p>Tratamiento:</p> <p>En primer lugar, medidas generales: dieta (consulta a experto en nutrición), ejercicio físico, abstinencia de tabaco, y sobre todo valoración individualizada de la retirada de IP y/o de los análogos de la timidina.</p> <p>Tratamiento farmacológico (si medidas previas no son eficaces):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o junto a elevación moderada de colesterol-LDL. En caso de hipertrigliceridemia intensa y refractaria puede añadirse ácidos grasos omega-3. - Estatinas si elevación aislada de colesterol-LDL. Utilizar pravastatina o atorvastatina si tratamiento concomitante con IP. En caso de valores de colesterol-LDL persistentemente por encima del objetivo terapéutico, valorar la adición de ezetimiba. - Precaución con la coadministración de fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular)

Tabla 14. Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

Evaluación	Tratamiento
<p>Realizar analítica en ayunas</p> <p>Prueba de tolerancia oral a la glucosa (si glucosa basal alterada)</p> <p>Tratamiento encaminado a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglucemia, cetosis, cetoacidosis, y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macro-vasculares a largo plazo</p>	<p>Valorar individualizadamente la sustitución de análogos de la timidina y otros fármacos implicados</p> <p>Objetivo terapéutico guiado por hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%</p> <p>Consulta con endocrinólogo</p> <p>Antidiabéticos orales. Metformina si sobrepeso u obesidad abdominal. Rosiglitazona si lipoatrofia</p> <p>Insulina en los pacientes con diabetes de inicio e insulinopenia (cetosis o cetoacidosis), pérdida de peso y cuando no sea posible conseguir el objetivo de HbA1c < 7% con antidiabéticos orales.</p> <p>Debería considerarse la administración de 75-150 mg/día de AAS a todos los pacientes con diabetes.</p>

**Tabla 15. Impacto metabólico (lipídico e hidrocarbonado) del TARV.
Familias y fármacos individuales¹**

NN	AN	IP
NVP	3TC / FTC ABC TDF	ATV FPV
EFV	ZDV ddl	ATV/r DRV/r SQV/r
		LPV/r FPV/r
	D4T	IDV/r TPV/r RTV (dosis plenas)

Los datos disponibles de los inhibidores de la fusión (enfuvirtida), inhibidor de la integrasa (raltegravir) y del correceptor CCR5 (maraviroc) sugieren que estos fármacos tienen escaso impacto metabólico (¹Modificada de⁴⁷⁹)

Tabla 16. Evaluación y tratamiento de la alteración de la distribución de la grasa corporal*

Evaluación	Tratamiento
<p>Diagnóstico clínico</p> <p>Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal (según disponibilidad y posibilidades económicas de cada centro)</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso >5% del peso ideal ; el ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal • sustitución de FAR (IP, AN): la retirada de los IP clásicos 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) • fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento). La hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal pero provoca hiperglucemia y otros efectos secundarios. Se han comunicado buenos resultados en la lipoacumulación visceral con tesamorelina (análogo del factor estimulante de la hormona de crecimiento). Los efectos de todos estos fármacos revierten con el cese del mismo y ninguno de ellos tiene indicación para el tratamiento de la lipodistrofia. • cirugía plástica (relleno facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipoacúmulos accesibles): es el único tratamiento actual con resultados inmediatos.

* 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 TARV

Tabla 17. Ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Inhibidores TI, análogos nucleósido			
ABC (abacavir)	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con Cl <50 mL/min (por separado, ajustar dosis adecuadamente)	Dosis habitual. HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente.	IH leve (Child-Pugh 5 a 6): 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de Ziagen® (10 mL c/12h). IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas. Evitar en lo posible su uso.
	<p>≥ 60 Kg</p> <p>Cl ≥60: 400 mg c/24h Cl 30-59: 200 mg c/24h Cl 10-29: 125 mg c/24h Cl <10: 125 mg c/24h</p> <hr/> <p><60 kg</p> <p>Cl ≥60: 250 mg c/24h Cl 30-59: 125 mg c/24h Cl 10-29: 125 mg c/24h Cl <10: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos.</p>	<p>HD/CAPD: 125 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento).</p> <hr/> <p>HD/CAPD: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos tamponados.</p>	<p>Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación. En pacientes cirróticos, no se recomienda el uso de didanosina.</p> <hr/> <p>En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
FTC (emtricitabina)	En comprimidos: CI ≥50: 200 mg c/24h CI 30-49: 200 mg c/48h CI 15-29: 200 mg c/72h CI <15: 200 mg c/96h	HD: 200 mg c/96h; los días de HD administrar post-HD No se ha estudiado en diálisis peritoneal. Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis).
	En solución: CI ≥50: 240 mg c/24h CI 30-49: 120 mg c/24h CI 15-29: 80 mg c/24h CI <15: 60 mg c/24h Truvada®: no administrar a pacientes con CI < 30 mL/min		
d4T (didanosina)	≥ 60 Kg CI ≥50: 40 mg c/12h CI 26-49: 20 mg c/12h CI 10-25: 20 mg c/24h CI <10: 20 mg c/24h	HD: 20 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD	Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática.
	<60 kg CI ≥50: 30 mg c/12h CI 26-49: 15 mg c/12h CI 10-25: 15 mg c/24h CI <10: 15 mg c/24h	HD: 15 mg c/24h; los días de HD administrar post-HD	

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
3TC (lamivudina)	<p>CI \geq 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h CI 30-49: 150 mg c/24h (primera dosis de 150 mg) 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[®] si 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>
ZDV (zidovudina)	<p>Puede acumularse el metabolito glucurónido (GAZT)</p> <p>CI 10-50: 250-300 mg c/12h. CI $<$10: 250-300 mg c/24h.</p> <p>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.</p> <p>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)
Inhibidores TI, análogos nucleótido			
TDF (tenofovir)	<p>CI \geq 50: no requiere ajuste de dosis</p> <p>CI 30-49: 300 mg c/48h</p> <p>CI 10-29: 300 mg c/72 a 96h</p> <p>No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI <10 sin HD</p>	<p>HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)</p>	<p>Dosis habitual</p>
Inhibidores de la TI, no análogos			
EFV (efavirenz)	<p>No requiere ajuste de dosis.</p> <p>Atripla®: en pacientes con CI <50 ml/min, utilizar los principios activos por separado.</p>	<p>HD: no parece necesario ajustar la dosis. Sin embargo, por la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos.</p> <p>CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).</p>	<p>IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC.</p> <p>IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/ monitorizar niveles plasmáticos. 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. En 3 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la Cmin fue 2,5 veces superior a la obtenida en 15 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12kPa.</p> <p>En otro estudio el 31% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 4000 ng/mL, en comparación con un 3% en los coinfectados no cirróticos.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
NVP (nevirapina)	No requiere ajuste de dosis.	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD ó un suplemento de 200 mg post-hemodiálisis.	<p>IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos. En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó 41%.</p> <p>IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad).</p> <p>En el estudio NEVADOSE 66% de los pacientes con un mayor grado de fibrosis (F4; Fibroscan®) presentaron una Cmin de NVP por encima del límite superior de normalidad (>6000 ng/mL). En otro estudio el 50% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 8000 ng/mL, en comparación con un 27% en los coinfectados no cirróticos.</p> <p>Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes sin tratamiento previo con CD4 >250 céls/μL (mujeres) o >400 céls/μL (hombres)</p>
ETR (etravirina)	NRAD	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	<p>IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis</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)
Inhibidores de la proteasa			
		HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	IH moderada (Child-Pugh B 7-9): según un estudio en pacientes coinfectados con VHC con IH leve a moderada, el ATV no potenciado (400 mg/24h) puede no llegar a alcanzar la C_{min} deseada (6/9 pacientes con niveles subterapéuticos).
ATV (atazanavir)	No requiere ajuste de dosis	HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV (reducción del 28% en el AUC de ATV; la eliminación a través de la HD es de sólo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible	IH grave: en 9 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATV/r, la C_{min} fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa. Un estudio en 12 pacientes coinfectados por VHC tratados con ATV/r, el AUC fue solo un 36% superior en los pacientes cirróticos (n=7) Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
	IR leve o moderada: no requiere ajuste de dosis		
DRV (darunavir)	IR grave o en estado terminal: no hay datos. Sin embargo, debido a su limitada eliminación renal, no es de esperar que el aclaramiento total disminuya en pacientes con IR.	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD.	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
FPV (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>FPV (no potenciado): 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. Se recomienda la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> <p>FPV/r (datos limitados): Debe ser utilizado con precaución en pacientes con IH leve a moderada. Valorar ajuste de dosis: IH leve: FPV 700 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h IH moderada: FPV 450 mg c/12h + RTV 100 mg c/24h En IH grave: evitar en lo posible su uso. En un estudio los pacientes cirróticos (n=6) presentaron una C_{min} 2 veces mayor y AUC 43% mayor. En otro estudio, en 2 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la C_{min} fue comparable a la obtenida en 6 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa. Se recomienda la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
IDV (indinavir)	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD.	<p>IDV (no potenciado): IH leve a moderada: 600 mg c/8h. IH grave: no hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p> <p>IDV/r: Algunos pacientes coinfectados con VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/r 400/100 mg C/12h o, incluso IDV/r 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)
LPV/r (lopinavir/r)	No requiere ajuste de dosis	<p>HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis.</p> <p>CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD.</p>	<p>Diferentes estudios indican que la farmacocinética de LPV/r no se modifica de modo importante en presencia de insuficiencia hepática, aunque las concentraciones de RTV son algo mayores.</p> <p>En un estudio 11 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la C_{min} fue comparable a la obtenida en 28 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12 kPa.</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
NFV (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 entre un 49 % y un 69 %, los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad).</p> <p>Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.</p>
RTV (ritonavir)	No requiere ajuste de dosis	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>No usar RTV a dosis plenas por el 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>

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
SQV (saquinavir)	No requiere ajuste de dosis.	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.	IH leve: dosis habitual. IH moderada (SQV+/-RTV): no hay datos. Utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso.
TPV (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.	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. IH leve (Child-Pugh A): dosis habitual. IH moderada o grave (Child-Pugh B y C): contraindicado.
Inhibidores de la fusión			
Enfuvirtide (T-20)	No requiere ajuste de dosis.	HD: No requiere ajuste de dosis (datos limitados)	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
-------------------	---------------------	--	-----------------------------

Inhibidores correceptor CCR5

MVR (maraviroc)	<p>En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 probablemente no requiera ajuste de dosis.</p> <p>Sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con CI <80 ml/min y que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IPs (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina o telitromicina: en estos casos administrar c/24h.</p> <p>En combinación con SQV/r reducir el intervalo a c/24h si CI entre 80 y 50 ml/min, c/48h si CI <50-30 ml/min y c/72h si CI <30 ml/min. (Estos ajustes de dosis se recomiendan basándose en simulaciones farmacocinéticas, sin que su seguridad y eficacia hayan sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización).</p>	No hay datos	<p>Datos de un estudio con dosis únicas de 300 mg MVR. En comparación con los voluntarios con función hepática normal:</p> <p>IH leve: +25% AUC</p> <p>IH moderada: +45% AUC</p> <p>Se desconoce la importancia clínica que estos aumentos pueden suponer.</p> <p>Se han descrito casos de hepatotoxicidad precedidos de una reacción alérgica sistémica.</p>
-----------------	---	--------------	---

Inhibidores de la Integrasa

RTG (raltegravir)	No requiere ajuste de dosis	No hay datos. Dado que se desconoce su posible eliminación a través de la HD, se recomienda dosificar post- HD.	<p>IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis.</p> <p>IH grave: no hay estudios. Utilizar con precaución.</p>
-------------------	-----------------------------	---	--

AN: análogos de nucleósidos; ANT: análogos de nucleótidos, CH: cirrosis hepática; CI: 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 18. Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA*	Paso a través de placenta (Cociente RN/madre)	Carcinogenicidad (animales)	Teratogenicidad (animales)
Zidovudina	<u>C</u>	0,85	Sí	<u>Si</u>
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	0,95-0-99	Sí	No
Emtricitabina	B	0,4-0,5	No	No
Saquinavir	B	Mínimo	No	No
Indinavir	C	Mínimo	Sí	No
Ritonavir	B	Mínimo	Sí	No
Nelfinavir	B	Mínimo/Variable	Sí	No
Fosamprenavir	C	¿?	Sí	No
Amprenavir	C	Mínimo/Variable	Sí	No
Lopinavir	C	0,2+/-0,13	Sí	No
Atazanavir	B	Mínimo/Variable	Sí	No
Tipranavir	C	¿?	No completado	No
Darunavir	B	¿?	No	No
Nevirapina	B	1	Sí	No
Efavirenz	D	1	Sí	Si
Etravirina	B	¿?	No completado	No
Enfuvirtida	B	¿?	No realizado	No
Maraviroc	B	¿?	No	No
Raltegravir	C	Ratas (1,5-2,5) Conejos (0,02)	No completado	No

Tabla 19. Recomendaciones de profilaxis postexposición

PPE recomendada si:		
Exposición a:	Tipo exposición	Fuente
Sangre u otros fluidos potencialmente infectivos	Penetración SC o IM con aguja IM/IV o sistema IV	VIH+, o desconocido pero con factores de riesgo
	Accidente percutáneo con instrumento cortante o aguja IM/SC o sutura Contacto > 15min con mucosas o piel no intacta.	VIH+
Secreciones Genitales	Sexo anal o vaginal	VIH+, o desconocido pero con factores de riesgo
	Sexo oral receptivo con eyaculación	VIH+
UDVP	Intercambio de jeringuilla o agujas	VIH+
Régimen terapéutico:		
TDF/FTC o AZT+3TC + IP/r Alternativas*: TDF/FTC o AZT+3TC + EFV AZT+3TC+TDF		

* En casos de intolerancia o imposibilidad de usar TARV basados en IP/r

Tabla 20a.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4. Coste mensual (PVL+IVA en euros año 2008) en función de la pauta seleccionada.

Pautas preferentes				EFV	LPV/r (2)	FPV/r (2)	ATV/r (1)	SQV/r (2)
				275,63	416,02	376,29	477,42	362,84
A	B		A+B					
3TC/FTC 153,24	TDF	300,25	453,49	729,12	869,51	829,78	930,91	816,33
	ABC	234,72	387,96	663,59	803,98	764,25	865,38	750,8
	Truvada®		450,04	725,67	866,06	826,33	927,46	812,88
	Kivexa®		369,76	645,39	785,78	746,05	847,18	732,6
Pautas alternativas								
3TC/FTC 153,24	Combivir®		302,03	577,66	718,05	678,32	779,45	664,87
	AZT Retrovir ® 300 mg	171,12	324,36	599,99	740,38	700,65	801,78	687,2
	AZT Combinopharm® 300 mg	123,04	276,28	551,91	692,3	652,57	753,7	639,12
	ddI 400 mg	160,56	313,8	589,43	729,82	690,09	791,22	676,64
	d4T 40 mg	162,57	315,81	591,44	731,83	692,1	793,23	678,65

(1): c/24h; (2) c/12h.

Tabla 20b.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4. Coste mensual (PVL+IVA en euros año 2008) en función de la pauta seleccionada.

Pautas alternati- vas				NVP	LPV/r (1)	FPV/r (1)	ATV (1)	FPV (2)
				207,68	416,02	376,29	463,2	329,57
A	B		A+B					
3TC/FTC 153,24	TDF	300,25	453,49	661,17	869,51	829,78	916,69	783,06
	ABC	234,72	387,96	595,64	803,98	764,25	851,16	717,53
	Truvada®		450,04	657,72	866,06	826,33	913,24	779,61
	Kivexa®		369,76	577,44	785,78	746,05	832,96	699,33
	Combivir®		302,03	509,71	718,05	678,32	765,23	631,6
3TC/FTC 153,24	AZT Retrovir ® 300 mg	171,12	324,36	532,04	740,38	700,65	787,56	653,93
	AZT Combinopharm® 300 mg	123,04	276,28	483,96	692,3	652,57	739,48	605,85
	ddI 400 mg	160,56	313,8	521,48	729,82	690,09	777	643,37
	d4T 40 mg	162,57	315,81	523,49	731,83	692,1	779,01	645,38

(1): c/24h; (2) c/12h.

Tabla 20c.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 4. Coste mensual (PVL+IVA en euros año 2008) en función de la pauta seleccionada.

Pautas en caso de no poder usar IPs o NN

A	B		A+B
	Trizivir ®		509,93
	Combivir®		302,03
3TC/FTC	AZT Retrovir ® 300 mg	171,12	324,36
153,24	AZT Combinopharm® 300 mg	123,04	276,28

ABC	TDF	MRV
234,72	300,25	816
	810,18	
536,75		1118,03
559,08		1140,36
511		1092,28

Tabla 210. 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
Análogos de nucleósido y nucleótido									
Abacavir	ZIAGEN	300 MG 60 COMP	234,72	3,91	60	234,72		234,72	ABC 300 mg/12h
Didanosina	VIDEX	400 MG 30 CAPS	160,56	5,35	30	160,56		160,56	ddI 400 mg/24h
Didanosina	VIDEX	250 MG 30 CAPS	100,34	3,34	30	100,34		100,34	ddI 250 mg/24h
Emtricitabina	EMTRIVA	200 MG 30 CAPS	153,24	5,11	30	153,24		153,24	FTC 200 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
Lamivudina	EPIVIR	300 MG 30 COMP	153,24	5,11	30	153,24		153,24	3TC 300 mg/24h
Tenofovir	VIREAD	245 MG 30 COMP	300,25	10,00	30	300,25		300,25	TDF 300 mg/24h
Zidovudina	RETROVIR	300 MG 60 COMP	171,12	2,85	60	171,12		171,12	AZT 300 mg/12h
Zidovudina	ZIDOVUDINA COMBINOPHARM	300 MG 300 CAPS	615,18	2,05	60	123,04		123,04	AZT 300 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
Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación									
Abacavir+ Lamivudina	KIVEXA	600/300 MG 30 COMP	369,76	12,33	30	369,77		369,76	Kivexa 1c/24h
Emtricitabina+ Tenofovir	TRUVADA	200/245 MG 30 COMP	450,04	15,00	30	450,04		450,04	Truvada 1c/24h
Zidovudina+ Lamivudina	COMBIVIR	150/300 MG 60 COMP	302,03	5,03	60	302,03		302,03	Combivir 1c/12h
Zidovudina+ Lamivudina+ Abacavir	TRIZIVIR	300/150/300 MG 60 COMP	509,93	8,50	60	509,93		509,93	TZV 1c/12h
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos									
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
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos									
Efavirenz + Emtricitabina+ Tenofovir	ATRIPLA	600 MG 200 MG 245 MG COMP	729,12	24.30	30	729,12		729,12	Atripla 1c/24h

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
<i>Inhibidores de la proteasa</i>									
Atazanavir	REYATAZ	200 MG 60 CAPS	454,05	7,57	60	454,05		454,05	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
Darunavir	PREZISTA	300 MG 120 COMP	686,40	5,72	120	686,40	46,72	733,12	DRV/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
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
Saquinavir	INVIRASE	500 MG 120 COMP	316,11	2,63	120	316,12	46,72	362,84	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

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
<i>Inhibidores de la fusión</i>									
Enfuvirtida	FUZEON	90 MG/ML 60 VIALES	1586,38	26,44	60	1586,37		1586,37	T20 90 mg/12h
<i>Inhibidores de la unión</i>									
Maraviroc	CESENTRI	150 Y 300 MG COMP	816,00	13,6	60	816		816	MVC 300 (ó 150) mg/12 h
<i>Inhibidores de la integrasa</i>									
Raltegravir	ISENTRESS	400 MG 60 COMP	842,40	14,04	60	842,40		842,40	RAL 400 mg/12h

BIBLIOGRAFIA

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. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Accesible en: <http://www.gesida.seimc.org/> (Último acceso 15 09 08) 2008.
3. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300(5):555-570.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible en: www.AIDSinfo.nih.gov (último acceso 17.09.08)
5. Guyatt G, Rennie D. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Chicago: AMA Press; 2002.
6. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32(6):851-854.
7. 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.
8. 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.
9. Knobel H, Polo R, Escobar I, (Coordinadores). Recomendaciones Gesida / SEFH / PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008). http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf
10. 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)
11. Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(2):212-220.
12. Panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov/> Último acceso: 15.09.08
13. 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.
14. 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.
15. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-30.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Requiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999; 113(10):375-8.
22. 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.
23. 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.
24. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczar 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3):438-440.
31. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3):431-437.
32. Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, De LA, Pagano G et al. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis* 2007; 45(5):650-653.
33. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS* 2007; 21(13):1711-1715.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med* 2005; 13(3):96-100.
42. 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.

43. 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.
44. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(5):483-493.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Macias J, Palomares JC, Mira JA, Torres MJ, Garcia-Garcia JA, Rodriguez JM et al. Transient rebounds of HIV plasma viremia are associated with the emergence of drug resistance mutations in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2005; 51(3):195-200.
50. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(3):699-704.
51. 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.
52. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001; 15 Suppl 5:171-81.
53. 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.
54. 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.
55. 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):111-5.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, Collier A, Feinberg J, Ribaud H et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naive, human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3):918-923.
61. 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.
62. 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.
63. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(2):290-1.
64. 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.
65. Gutierrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernandez I, Ramos J et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(5):594-600.
66. 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.

67. 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.
68. Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, Anton R, Masia M, Borrás J et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis* 2005; 41(11):1648-1653.
69. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(9):4171-5.
70. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998; 148(4):1667-86.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267(5197):483-9.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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. *Top HIV Med* 2006; 14(3):125-130.
79. 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.
80. Qari SH, Respess 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Wensing AM, van de 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.
87. 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.
88. 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.
89. Palacios R, Viciano I, Pérez de Pedro I, De la TJ, Ropero F, Fernández S et al. Prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en la provincia de Málaga. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; (en prensa).
90. Sánchez Oñoro M., Lopez MJ, Santana MA, Andes JM, Campelo FA. Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre los años 2002-2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(7):437-440.
91. 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.

92. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis* 2005; 41(9):1324-1325.
93. Peuchant O, Thiebaut R, Capdepon S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22(12):1417-1423.
94. Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 2008; 5(7):e158.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 42(3):387-396.
108. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358(6):568-579.
109. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7):1111-1118.
110. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors--central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20(1):111-126.
111. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185(4):621-628.
112. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, Bates M, Williamson DW, McCune JM et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006; 194(7):926-930.
113. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4):591-595.
114. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, Limoli K, Toma J, Wrin T et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(2):566-575.

115. Reeves J, Han D, Wilkin T, Wrin T, Kuritzkes DR, Petropoulos C et al. Enhanced Version of the Trofile HIV Co-receptor Tropism Assay Predicts Emergence of CXCR4 Use in ACTG5211 Vicriviroc Trial Samples. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts Abstract 869
116. Stekler J, Collier A. Treatment of primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4(1):81-87.
117. 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.
118. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1452-1458.
119. 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.
120. 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 Infec Microbiol Clin* 2004; 22(10):643-659.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: to treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(1):4-10.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Kinloch-de LS. Treatment of acute HIV-1 infection: is it coming of age? *J Infect Dis* 2006; 194(6):721-724.
133. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Treppe 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]
134. 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.
135. 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 Infec Microbiol Clin* 2006; 24(4):238-244.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Streeck H, Jessen H, Alter G, Teigen N, Waring MT, Jessen A et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2006; 194(6):734-739.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Steingrover R, Bezemer D, Fernandez Garcia E, Kroon F, de Wolf F, Prins M et al. Early treatment of primary HIV-1 infection lowers the viral set point. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 Abstract 124LB
148. Koegl C, Wolf E, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J et al. No Benefit from Early Treatment in Primary HIV-Infection? 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 (Abstract 125LB)
149. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Deveau C, Boufassa F et al. CD4 T-cell Count Increase during HAART Initiated in Primary Infection In Transient after-Long term HAART Interruption. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 (Abstract 347)
150. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de LS, Phillips AN. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther* 2007; 12(2):189-193.
151. Stekler J, Holte S, Maenza J, Stevens C, Collier A. Clinical outcomes of ART initiated during primary HIV infection. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 (Abstract 346)
152. Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, Gill J, Porter K, and the CASCADE Collaboration. The Effect of ART of Different Durations in Primary HIV Infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 697)
153. Prazuck T, Lafeuillade A, Hocqueloux L, Viard JP, Avettand V, Rouzoux C. Can HAART Initiation at Early Acute HIV Infection Benefit the Immune-virology Outcome Despite Subsequent Treatment Cessation? The ANRS Reservoirs Study Group. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 695)
154. Desquilbet L, Hoen B, Goujard C, Deveau C, Warszawski J, Meyer L et al. Early Short-course HAART Initiated at the Time of Primary HIV Infection Provides No Sustained Benefit in Terms of Time to CD4 Decline below 350/mm³: Results of a Propensity Analysis within the ANRS PRIMO Cohort. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 694)
155. Fox J, Scriba TJ, Robinson N, Weber JN, Phillips RE, Fidler S. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific T helper responses fail to predict CD4+ T cell decline following short-course treatment at primary HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 2008; 152(3):532-537.
156. Kaufmann DE, Lichtenfeld 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.
157. Miro JM, Plana M, Garcia F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M et al. Structured Treatment Interruptions in Patients Receiving HAART within 90 days after onset of Primary HIV-1 Infection Symptoms: Spontaneous Control of Viremia in only one Third of Cases after Four Cycles Off Therapy. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract ThOrB1437]
158. 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.
159. 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.
160. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Lauglin M, Krzywick 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.
161. 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.

162. Miro JM, Plana M, Garcia F, Ortiz GM, Maleno MJ, Sued O et al. Low-dose daily IL-2 combined with structured treatment interruptions did not increase the HIV-1-specific T-cell responses in patients receiving HAART with 90 days after onset primary HIV-1 infection symptoms. XV International AIDS Conference. Bangkok (Thailand). July 11-16, 2004. Abstract WePeB5690
163. Adalid-Peralta L, Godot V, Colin C, Krzysiek R, Tran T, Poignard P et al. Stimulation of the primary anti-HIV antibody response by IFN-alpha in patients with acute HIV-1 infection. *J Leukoc Biol* 2008; 83(4):1060-1067.
164. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziexic J et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000; 14:619-622.
165. Rizzardi 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.
166. Markowitz M, Vaida F, Little S, Hare C, Balfour H, Ferguson E et al. An Open-label Randomized Trial to Determine the Virologic and Immunologic Effects of 4-Weeks of Cyclosporine A Given in Combination with ART during Acute and Early Infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 698c)
167. 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.
168. 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.
169. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9(1):27-32.
170. 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.
171. Emery S, Kelleher AD, Workman C, Puls RL, Bloch M, Baker D et al. Influence of IFNgamma co-expression on the safety and antiviral efficacy of recombinant fowlpox virus HIV therapeutic vaccines following interruption of antiretroviral therapy. *Hum Vaccin* 2007; 3(6):260-267.
172. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N et al. Randomized, Placebo-controlled, Phase1/2a 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]
173. 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.
174. 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.
175. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146(2):87-95.
176. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372(9635):293-299.
177. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46(1):72-77.
178. 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.
179. 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.
180. The SMART Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197(8):1133-1144.
181. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22(7):841-848.
182. d'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Bonnet F, DeWit S et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS defining malignancies: results from the D:A:D study. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 [abstract 84]
183. Marin B, Thiébaud R, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucci M, Bucher H et al. Association between CD4 and HIV RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 (Abstract WEPEB019)
184. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2283-2296.

185. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC et al. Changes in the risk of death after HIV sero-conversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300(1):51-59.
186. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21(9):1185-1197.
187. Brañas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2008; 121(9):820-824.
188. 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.
189. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(2):183-192.
190. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370(9585):407-413.
191. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts \geq 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):27-35.
192. Gazzard BG on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2008). Accesible en: <http://www.bhiva.org/files/file1030835.pdf> (Acceso 16 09 08) 2008.
193. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20(16):2051-2064.
194. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peebles 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
195. 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-naive patients. *J Infect Dis* 2004; 190(2):280-284.
196. 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-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(4):343-350.
197. 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
198. Ribaldo 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
199. Pulido F, Arribas J, Moreno S, Gatell J, Vendrell B, Serrano O et al. Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. (Abstract P9)
200. Sierra Madero J, Villasis A, Mendez P, Mosqueda JL, Torres I, Gutierrez F et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naive, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200/mm³ in Mexico. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract TUAB0104)
201. Gulick RM, Ribaldo 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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

205. 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
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Ribaud HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial antiretroviral AIDS regimens. *N Engl J Med* 2007; 357(10):1056-1057.
210. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. *Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 8ª Edición. 8ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 2004.
211. Peiperl L, Volberding P. HIV InSite Knowledge Base. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>
212. 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.
213. 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.
214. McColl D, Margot N, Chuang SM, Chen SS, Miller M. Final week 144 resistance analysis of study 934: No K65R detected and lower frequency of M184V on tenofovir Df + emtricitabine + efavirenz compared to combivir + efavirenz. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 P3.1/08
215. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.
216. 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.
217. 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.
218. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C et al. Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):139-147.
219. 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.
220. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Miralles P, Ribas V et al. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomized non-inferiority clinical trial, GESIDA 3903. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 (Abstract H-363)
221. 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.
222. Campbell T, Smeaton L, De Gruttola V, (for ACTG A5175 study group). PEARLS (ACTG A5175): a multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs. co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract ----)
223. Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to enofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 774)
224. Smith K, Fine D, Patel P, et al. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract LBPE1138)
225. Sax P, Tierney C, Collier A, et al. ACTG 5202: shorter time to virologic failure with ABC/3TC than TDF/FTC in treatment-naive subjects with HIV RNA >100,000. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract THAB0303)
226. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371(9622):1417-1426.
227. The SMART-INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22(14):F17-F24.

228. Cutrell A, Hernandez J, Yeo J, et al. Is abacavir-containing combination antiretroviral therapy associated with myocardial infarction? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract Abstract WEAB0106)
229. 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.
230. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T et al. Once-daily fosamprenavir boosted with either 100mg or 200mg of ritonavir and combined with abacavir /lamivudine: 48-week safety and efficacy results from COL100758. 11th European AIDS Conference /EACS.Madrid, Spain, October 24-27, 2007 Abstract P5.7/01
231. Elion R, DeJesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2008; 9(3):152-163.
232. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.
233. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005; 19(2):213-215.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abreira 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.
238. 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)
239. Bartlett JA, Johnson 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]
240. 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]
241. 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.
242. Ferrer E, Podzamczar D, Gatell J, Sanchez P, Domingo P, Puig T et al. Trizivir plus tenofovir in adult HIV-naive patients: 96 week results of a prospective, one-arm pilot study. 11th European AIDS Conference/ EACS. October 24-27, 2007. Madrid, Spain. P 7.3/13
243. Moyle G, Nelson M, Higgs C, et al. A randomized open label comparative study of combivir+efavirenz (2 class triple therapy) versus trizivir +tenofovir (single class quadruple therapy) in initial therapy for HIV-1 infection. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., 2004. Abstract H-1131
244. 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.
245. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naive persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001; 2(4):317-22.
246. 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.
247. 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-naive, HIV-infected patients. *eJIAS* <http://www.medscape.com/viewarticle/528558> (acceso 23.12.07)

248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Chavanet P, Avellaneda C et al. Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir, and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN Study. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 Abstract 503
252. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, Calabresi A, Izzo I, Carosi G et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7):1127-1129.
253. 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.
254. Gathe J, Podzamczek 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]
255. 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.
256. 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.
257. Wohl D, Lancaster T, DeJesus E, Sloan L, Sension M, Liao Q et al. Determination of body composition changes by total body DEXA after 48 weeks of treatment with once-daily fosamprenavir (FPV) boosted with two different doses of ritonavir(r) plus abacavir (ABC)/lamivudine(3TC): COL100758. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 (Abstract TUPEB080)
258. Ruane PJ, Luber AD, Wire MB, Lou Y, Shelton MJ, Lancaster CT et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(2):560-565.
259. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, ndrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22(12):1389-1397.
260. Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, et al. Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 (Abstract PS1/4)
261. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and Safety of Atazanavir, With or Without Ritonavir, as Part of Once-Daily Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Antiretroviral-Naïve Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007.
262. Gathe J, da Silva B, Loutfy M, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs twice daily, co-administered with tenofovir DF + emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 775)
263. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372(9639):646-655.
264. Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine / lamivudine), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 (abstract WESS104)
265. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Miserachs N et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(7):241-245.
266. 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.

267. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 Suppl 1:S36-S43.
268. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev* 2008; 10(2):67-84.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(4):439-446.
273. Yerly S, von W, V, Ledergerber B, Boni J, Schupbach J, Burgisser P et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS* 2007; 21(16):2223-2229.
274. 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.
275. de Mendoza C., Rodriguez C, Garcia F, Eiros JM, Ruiz L, Caballero E et al. Prevalence of X4 tropic viruses in patients recently infected with HIV-1 and lack of association with transmission of drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(4):698-704.
276. SPREAD Programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS* 2008; 22(5):625-635.
277. 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-naïve individuals. *AIDS* 2001; 15(18):2379-84.
278. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3):447-452.
279. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356(2):135-147.
280. Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, Moisi DD, Ntemgwa M, Frankel F et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS* 2006; 20(9):F9-13.
281. Poveda E, de MC, Parkin N, Choe S, Garcia-Gasco P, Corral A et al. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *AIDS* 2008; 22(5):611-616.
282. 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.
283. 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.
284. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(5):553-558.
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. 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.
289. 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.

290. 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.
291. 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.
292. 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
293. 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 nº 651
294. 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.
295. Vora S, Marcelin AG, Gunthard HF, Flandre P, Hirsch HH, Masquelier B et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS* 2006; 20(1):35-40.
296. Marcelin AG, Flandre P, de MC, Roquebert B, Peytavin G, Valer L et al. Clinical validation of saquinavir/ritonavir genotypic resistance score in protease-inhibitor-experienced patients. *Antivir Ther* 2007; 12(2):247-252.
297. King MS, Rode R, Cohen-Codar I, Calvez V, Marcelin AG, Hanna GJ et al. Predictive genotypic algorithm for virologic response to lopinavir-ritonavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9):3067-3074.
298. Winters B, Van der Borgh K, van Craenenbroeck E, et al. Darunavir phenotype predicts response better than genotype. 5th European HIV Drug Resistance Workshop 2007, Cascais, Portugal.
299. Naeger LK, Struble KA. Food and Drug Administration analysis of tipranavir clinical resistance in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *AIDS* 2007; 21(2):179-185.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47(2):266-285.
305. 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
306. 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.
307. 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]
308. 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]
309. 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.
310. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res* 1999; 27(1):348-52.
311. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47(5):712-722.
312. 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.

313. Turner D, Schapiro JM, Brenner BG, Wainberg MA. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naive patients. *Antivir Ther* 2004; 9(3):301-314.
314. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friberg 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.
315. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med* 2008; 16(1):62-68.
316. Weinheimer S, Discotto L, Friberg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9):3816-3824.
317. 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)
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. Scherer J, Boucher CA, Baxter JD, Schapiro JM, Kohlbrenner VM, Hall BD. Improving the prediction of virologic response to tipranavir: the development of a tipranavir weighted mutation score. 6th European HIV Drug Resistance Workshop March 2008, Budapest, Hungary Abstract 94
324. 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.
325. De MS, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(6):2314-2321.
326. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369(9568):1169-1178.
327. Pozniak A, Jayaweera D, Hoy J, de Meyer S, De Paepe E, Tomaka F et al. Efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients at 96 weeks in the POWER 1 and 2 trials. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 Abstract P7.2/07
328. 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
329. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9581):49-58.
330. De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, van Baelen B, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to darunavir: analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and DUET-2. 17th HIV Drug Resistance Workshop, Junio 2008, Sitges España Poster 31
331. Parking N, Stawiski E, Chappay C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 Abstract 607
332. Picchio G, Vangeneugden T, van Baelen B, Lefebvre E, Miralles D, de Bethune MP. Prior utilization or resistance to amprenavir at screening has minimal effect on the 48-week response to darunavir/r in the POWER 1, 2 and 3 studies. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 Abstract 609
333. Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimoch PJ, Cohen CJ, Greenberg RN et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS* 2007; 21(6):F1-10.

334. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9581):39-48.
335. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9581):29-38.
336. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G. 48-week pooled analysis of DUET-1 and DUET-2: the impact of baseline characteristics on virological response to etravirine (TMC125; ETR). 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. Abstract TUPE0047
337. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2007. *Top HIV Med* 2007; 15(4):119-125.
338. Benhamida J, Chappey C, Coakley E, Parkin NT. Monogram HIV-1 Genotype Algorithms for Prediction of Etravirine Susceptibility: Novel Mutations and Weighting Factors Identified Through Correlations to Phenotype. 17th HIV Drug Resistance Workshop, Junio 2008, Sitges España Abstract 130
339. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliro 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.
340. 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.
341. 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]
342. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(4):404-412.
343. Ribera E, Moreno S, Viciano P, Echevarria S, Flores J, Frances A et al. Recomendaciones españolas para el uso adecuado de la enfuvirtida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2):131-142.
344. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11):4721-4732.
345. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1429-1441.
346. Ashmuth D, Goodrich J, Cooper D, et al. CD4+ cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract TUPE0050)
347. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AIM, Lampiris H et al. Subgroup Analyses of Maraviroc in Previously Treated R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1442-1455.
348. Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 Abstract H-715
349. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet* 2007; 369(9569):1235-1236.
350. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359(4):339-354.
351. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359(4):355-365.
352. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Lepout 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.

357. Katlama C, Dominguez S, Gourlain 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.
358. 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.
359. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2):296-304.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection--time to think hard. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1319-1321.
366. 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.
367. 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
368. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Gonzalez-Garcia J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy vs Lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. Ninety six week results of a randomized, controlled, open label clinical trial (OK04 study). 11th European AIDS Conference/ EACS.October 24-27, 2007.Madrid, Spain. PS 3/1
369. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 22(2):F1-F9.
370. Pulido F, Arribas J, Gonzalez-Garcia J, López Aldegue J, et al. Risk factors for loss of virological suppression at 48 weeks in patients receiving Lopinavir/ritonavir monotherapy in 2 clinical trials comparing LPV/r monotherapy vs triple therapy with LPV/r (OK and OK04 trials). 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections.Los Angeles, 2007 Abstract 513
371. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008; 198(2):234-240.
372. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA* 2006; 296(7):806-814.
373. 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]
374. Katlama C, Stazewsky 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]
375. Negro 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.
376. Ruiz L, Negro 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.
377. Negro 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.
378. 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.

379. 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.
380. 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.
381. Negredo E, Miró O, Garrabou G, et al. Lopinavir-ritonavir plus nevirapine as a strategy to improve nucleoside-related mitochondrial toxicity in chronically treated HIV-infected patients: 48 week follow-up of MULTINEKA study. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract THPE0157)
382. de Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, et al. Risk of hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4 count. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 Abstract H-1064
383. Wolf E, Koegl C, Theobald T, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 H-1063
384. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasirowski J et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007; 12(3):325-333.
385. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006; 20(17):2233-2236.
386. Kesselring A, Wit F, Gras L, et al. Incidence of nevirapine-associated hypersensitivity reactions is different in patients with prior treatment experience compared to treatment-naïve patients The ATHENA cohort study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 MOPEB008
387. 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.
388. 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.
389. 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.
390. 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
391. 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.
392. Mallolas J, Pich J, Penaranda M, Domingo P, Knobel H, Pedrol E et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2008; 22(3):377-384.
393. d'Ettorre G, Zaffiri L, Ceccarelli G, Andreotti M, Massetti AP, Vella S et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: four years of follow-up. *HIV Clin Trials* 2007; 8(3):182-188.
394. 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.
395. 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.
396. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21(3):367-369.
397. 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.
398. 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.
399. Martinez E, Gatell JM. Considerations on the effectiveness of nevirapine in protease inhibitor-based regimen simplification. *AIDS* 2007; 21(13):1829-1830.
400. Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, Costagliola D. Switch from a first virologically effective protease inhibitor-containing regimen to a regimen containing efavirenz, nevirapine or abacavir. *AIDS* 2006; 20(16):2099-2106.

401. 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.
402. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, van WE, Antunes F, Leen C et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1484-1492.
403. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir (LPV/r) to boosted atazanavir (ATV/r) in patients with virologic suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the AZATIP study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract WEPEB117LB
404. Rubio R, Carmena J, Asensi V, Echevarria S, et al. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real life conditions: final 1 year results of GESIDA 44/04 SIMPATAZ study. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract TUPE0111)
405. Moyle G, Girard JM, Andrade J, et al. Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective ReAL study. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract no: A-072-0080-04171)
406. 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.
407. Negro 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.
408. Barrios A, Rendon A, Negro 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.
409. Moyle G, Fisher M, Reilly C, and the SWEET study group. A randomized comparison of the safety of continued zidovudine plus lamivudine (Combivir, CBV) versus switching to tenofovir DF plus emtricitabine (Truvada, TVD) each plus efavirenz (EFV) in stable HIV-infected persons: results of a planned 24-week analysis. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract WEPEB028
410. Martínez E, Ribera E, Pulido F, et al. Early improvement of limb fat content in patients switching from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD): a 24 week interim analysis of the RECOMB Trial. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abs. MOPDB102)
411. Valantin MA, de truchis P, Bittar R, et al. Switching NRTI backbone to tenofovir plus emtricitabine (Truvada TVD) promptly improves triglycerides and LDL-cholesterol levels in dyslipidemic HIV patients: The TOTEM randomised study. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract THPE0156)
412. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, Ribera E, Roca V, et al. Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract WESS102.
413. DeJesus E, Young B, Fisher A, et al. Virologic suppression is maintained after change to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen (EFV/FTC/TDF) vs. continuation of current antiretroviral therapy: study 073- results of 24-week interim efficacy analyses. 11th European AIDS Conference /EACS.Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (Abstract LBPS7/6)
414. Towner W, Klein D, Follansbee S, et al. Pilot study of switching enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 positive patients well controlled on an enfuvirtide based regimen. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract TUPE0115)
415. Pollard RB. Can HIV infection be treated successfully with a once-daily regimen? *AIDS Read* 2002; 12(11):489-8, 500, 508.
416. Barrios A, Negro 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. 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.

421. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. Art. No.: CD001442. DOI: 10.1002/14651858.CD001442.pub2.
422. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006; 3(11):e438.
423. 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.
424. 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.
425. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: the SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(10):1166-1175.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):942-944.
432. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med* 2007; 146(8):564-573.
433. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R et al. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2783.
434. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4(2):65-72.
435. Maggiolo F, Airoldi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C et al. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in N. *HIV Clin Trials* 2007; 8(5):282-292.
436. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 3:S272-S278.
437. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, MacArthur RD et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008; 22(1):75-82.
438. 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.
439. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):285-297.
440. 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.
441. 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.
442. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The toxicity of zidovudine (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.
443. 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.
444. 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.
445. 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.

446. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 (Abstract WESS101)
447. Knobel H, Miro JM, Mahillo B, Domingo P, Rivero A, Ribera E et al. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(2):1276-1281.
448. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(4):591-593.
449. 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.
450. 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.
451. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18(17):2277-2284.
452. Reisler RB, Murphy RL, Redfield RR, Parker RA. Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(2):159-166.
453. 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.
454. 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.
455. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipoatrophy. *Int J Clin Pract* 2007; 61(6):999-1014.
456. 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.
457. Dear Health Care Professional Letter. "Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine)". Boehringer Ingelheim, February 2004
458. de Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negro E et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9(4):221-226.
459. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S90-S97.
460. Pineda JA, Palacios R, Rivero A, bdel-Kader L, Marquez M, Cano P et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):1016-1017.
461. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macias J, Camacho A et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2006; 7(6):319-323.
462. 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(4):336-43.
463. Journot V, Chene G, De CN, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis* 2006; 42(12):1790-1799.
464. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40(8):1194-1198.
465. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21(10):1273-1281.
466. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.
467. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007; 8(3):164-172.
468. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22(2):99-103.
469. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.
470. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20(16):2043-2050.

471. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2095-2106.
472. 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.
473. Hicks C, Cahn P, Ward D, Lazzarin A, Jelaska A, Drulak M et al. Tripranavir/r maintains long term virological suppression in highly treatment experienced patients –Three year follow-up RESIST. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 (Abstract P7.3/25)
474. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(2):161-167.
475. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 Suppl 1:S19-S26.
476. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther* 2008; 5:5.
477. About M, Elgalib A, Kulasegaram R, Peters B. Insulin resistance and HIV infection: a review. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3):463-472.
478. 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.
479. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De WS, Guaraldi G, Katlama C et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008; 9(2):72-81.
480. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8(6):381-390.
481. Moyle G, Fisher M, and the SWEET study group. Switching from Combivir to Truvada preserved limb fat: results of a DEXA sub-study of a 48-week randomized study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 938)
482. Polo R, Galindo MJ, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(2):96-117.
483. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005; 19(13):1375-1383.
484. De WS, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1224-1229.
485. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45(1):111-119.
486. Blumer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22(2):227-236.
487. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM HM, Farrar CT, Frontera W, et al. Effects of a NRTI, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function on muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*
488. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1723-1735.
489. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Phippard A, Cohen D, Scharfstein DO et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(3):338-341.
490. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360(9347):1747-1748.
491. 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.
492. Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, Pisacreta M, Codemo R, Pelucchi M et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):195-199.
493. Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect* 2008; 57(1):16-32.

494. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Ston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21(9):1137-1145.
495. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 118(2):e29-e35.
496. SMART latDSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22(14):F17-F24.
497. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet* 2008; 371(9622):1413.
498. Lichtenstein K, Buckner K, Armon C, Tedaldi E, Chmiel J, Wood K et al. Low CD4 count is an important risk factor for cardiovascular disease in the HIV Outpatient Study (HOPS) in U.S. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract THPE0236)
499. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.
500. Falutz J, Allas S, Mamputu JC, Potvin D, Kotler D, Somero M et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS* 2008; 22(14):1719-1728.
501. 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.
502. Lo J, You SM, Canavan B, Liebau J, Beltrani G, Koutkia P et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(5):509-519.
503. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly-lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004; 5(2):82-87.
504. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):108-114.
505. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E et al. Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(3):286-292.
506. Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007; 9(4):237-245.
507. Dear Health Care Provider. Important Change in SUSTIVA® (efavirenz) Package Insert . Change from Pregnancy Category C to D. Bristol-Myers Squibb Company. March 2005
508. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(2):115-123.
509. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9(2):65-71.
510. Schöller-Gyüre M, Debroye C, Aharchi F, Woodfall B, Peeters M, Vandermeulen K et al. No effect of TMC125 on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. abstract P277
511. Hsu A, Granneman R, Bertz R. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:275-291.
512. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):52-60.
513. Vourvahis M, Dumond J, Patterson K, Rezk N, Tien H, Li J et al. Effects of tipranavir/ritonavir (TPV/r) on the activity of cytochrome p450 (CYP) enzymes 1A2, 2C9, and 2D6 in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 [abstract 52]
514. Celsentri® (Maraviroc). Pfizer Limited. Sandwich, Kent, Reino Unido. Septiembre 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/H-811-PI-es.pdf>. [Con acceso: 26/11/2007].
515. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007; 67(15):2277-2288.
516. Raltegravir. Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire, Reino Unido. Diciembre 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/isentress/H-860-PI-es.pdf>. [Acceso: 13/5/2008]
517. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs* 2008; 68(1):131-138.
518. Evering TH, Markowitz M. Raltegravir (MK-0518): an integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43(12):865-877.
519. 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.

520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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
524. 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
525. Peytavin G, Marcelin A, Rouault A, Bonmarchand M, Ait-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
526. 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
527. 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
528. 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
529. 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
530. Staszewski S, Khaykin P, Rottmann C, Müller A, Dauer B, Gute P et al. Efficacy and safety of a boosted double protease inhibitor monoclass regimen containing fosamprenavir, atazanavir and ritonavir without the addition of other drug classes in anti-retroviral therapy-experienced patients. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, Ireland , 17-20 Nov.2005. Abstract PE7.9/10
531. Kurowski M, Breske A, Lehmann S, Kruse G, Eskoetter H. Plasma concentrations of atazanavir in HIV patients treated with regimens including nevirapine. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. [abstract P276]
532. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, Davis J, Mack R, Sekar V. An open, randomised, 2-way crossover study to investigate the effect of darunavir/ritonavir on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 [abstract 55]
533. Anderson MS, Kakuda NT, Miller JL, Simonts M, Miller D, Hanley W et al. Pharmacokinetic evaluation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract TUPDB02
534. Schöller-Gyüre M, Woodfall B, Bollen S, Peeters M, Vandermeulen K, Hoetelmans R et al. Pharmacokinetics of Amprenavir and TMC125 in HIV-Infected Volunteers Receiving TMC125 with Fosamprenavir/Ritonavir. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 abstract A-370
535. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem T, Desmet M, Kost JT et al. Minimal Effect of Ritonavir and Efavirenz on the Pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 abstract A-373
536. Wenning LA, Hanley H, Stone J, Moreau A, Kost JT, Mangin E et al. Effect of tipranavir + ritonavir on pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 abstract A-374
537. Long K, Soulie C, Schneider L, Ghosn J, Piketti C, Boue F et al. Therapeutic drug monitoring of raltegravir (MK-0518) in experienced HIV-infected patients. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 abstract PS4/6
538. Gonzalez de RD, Calcagno A, Bonora S, Ladetto L, D'Avolio A, Sciandra M et al. Unexpected drug-drug interaction between tipranavir/ritonavir and enfuvirtide. *AIDS* 2006; 20(15):1977-1979.
539. Iwamoto M, Wenning LA, Mistry GC, Petry AS, Liou SY, Ghosh K et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. *Clin Infect Dis* 2008; 47(1):137-140.
540. King JR, Kakuda TN, Paul S, Tse MM, Acosta EP, Becker SL. Pharmacokinetics of saquinavir with atazanavir or low-dose ritonavir administered once daily (ASPIRE I) or twice daily (ASPIRE II) in seronegative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(2):201-208.

541. Ofotokun I, Acosta EP, Lennox JL, Pan Y, Easley KA. Pharmacokinetics of an indinavir-ritonavir-fosamprenavir regimen in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2008; 28(1):74-81.
542. Pham PA, Flexner C, Parsons T, Vasist L, Fuchs E, Carson K et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between atazanavir and lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(2):201-205.
543. Sekar VJ, De PM, Marien K, Peeters M, Lefebvre E, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and efavirenz in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2007; 12(4):509-514.
544. Winston A, Mallon PW, Satchell C, MacRae K, Williams KM, Schutz M et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in antiretroviral therapy to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1475-1483.
545. Raffi F, Battegay M, Rusconi S, Opravil M, Blick G, Steigbigel RT et al. Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: sub-analysis from RESIST. *AIDS* 2007; 21(14):1977-1980.
546. Kurowski M, Walli RK, Breske A, Kruse G, Stocker H, Banik N et al. Fosamprenavir/ritonavir plus tenofovir does not affect amprenavir pharmacokinetics: no effect of tenofovir. *AIDS* 2007; 21(10):1368-1370.
547. Sekar VJ, Lefebvre E, Marien K, De PM, Vangeneugden T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interaction between darunavir and saquinavir in HIV-negative volunteers. *Ther Drug Monit* 2007; 29(6):795-801.
548. Peytavin G, Chazallon C, Descamps D, Capitant C, Katlama C, Pialoux G et al. Pharmacokinetic, safety and efficacy of two dual PI regimens (FPV/r bid/ATV qd and SQV/ATV/r qd) for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-1 subjects: a randomized pilot study (ANRS 127). 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008 [Abstract P39]
549. Moltó J, Llibre JM, Valle M, Miranda C, Cedeño S, Pérez Alvarez N et al. The effect of nevirapine on the steady-state through concentrations of atazanavir/ritonavir. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008 [Abstract P20]
550. Rhame F, Long M, Acosta E. RAL-KAL: Pharmacokinetics of coadministered Raltegravir and Lopinavir-Ritonavir in healthy adults. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008
551. Ng J, Klein C, Xiong J, Chiu YL, Doan T, Rolle C et al. Lopinavir/Ritonavir 500/125 mg Twice-daily + Efavirenz Approximate the Pharmacokinetic Exposure of LPV/r 400/100 mg Twice-daily Administered Alone in Healthy Adult Subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts [abstract 765]
552. Khanlou H, Allavena C, Billaud E, McKellar M, Reliquet V. Development of hepatic cytolysis after switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients treated with tipranavir/ritonavir. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract A-072-0082-07276)
553. Kumar PN, Cooper DA, Steigbigel R, Zhao J, Teppler H, Nguyen BY et al. Efficacy of Raltegravir, an HIV Integrase Inhibitor, in Combination with Regimens Containing Enfuvirtide, Darunavir, or Tipranavir in Patients with Triple-class Resistant Virus: Combined Results from BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (abstract P7.2/06)
554. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T. Once-Daily Fosamprenavir Boosted with Either 100mg or 200mg of Ritonavir and Combined with Abacavir/Lamivudine: 48-Week Safety and Efficacy Results from COL100758. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (abstract P5.7/01)
555. Davis Jr C, Gilliam b, Amoroso A, Redfield R, Piliero P, MacGregor T. Lack of Pharmacokinetic Interaction of Tenofovir and Emtricitabine on Nevirapine. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (abstract P4.1/03)
556. Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Ridgway C, Tweedy S, Ndongo N et al. An Open, Randomized, Two Period, Crossover Study in 2 Cohorts to Investigate the Effect of Steady State TMC125 and the Combination of TMC125 / Darunavir / Ritonavir on the Steady State Pharmacokinetics of Oral Maraviroc in Healthy Subjects. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (abstract P4.3/02)
557. Curran A, López R, Deig E, Falcó V, Crespo M, Villar del Saz S et al. Saquinavir/ritonavir 1500/100: A Good Option for a Once-Daily Treatment. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 (abstract P4.1/11)
558. Haas D, Koletar S, Laughlin L, Kendall M, Suckow C, Gerber J et al. Hepatic Transaminase Elevations and Gastrointestinal Intolerance when HIV-negative Healthy Volunteers on Rifampin add Twice-daily Atazanavir (300 mg)/Ritonavir (100 mg): ACTG Protocol A5213. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts [abstract 766b]
559. Tansuphasawadikul S, Saito W, Kim J, Phonrat B, Dhitavat J, Chamnanchan S et al. Outcomes in HIV-infected patients on antiretroviral therapy with tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007; 38(6):1053-1060.
560. Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, van UP, van CR, Boeree MJ et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS* 2008; 22(8):931-935.
561. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, Soriano A, Lopez-Pua Y, Blanco JL et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Med* 2007; 8(2):131-134.

562. Division of Tuberculosis Elimination. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB. CDC. Prevention Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis (May 2008). Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm [con acceso: 19 Septiembre 2008]
563. Patel K, Patel A, Naik E, Ranjan R, Patel J, Tash K et al. TB co-infection treated at onset of therapy does not affect long-term risk of treatment failure among HIV-1 patients initiating efavirenz-based combination antiretroviral treatment. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract MOAB103
564. Iwamoto M, Wenning LA, Liou SY, Kost JT, Mangin E, Strohmaier KM et al. Rifampin modestly reduces plasma levels of MK-0518. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. abstract P299
565. 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.
566. 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.
567. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS* 2006; 20(5):783-784.
568. 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
569. Scholler-Gyure M, van den BW, Kakuda TN, Woodfall B, de SG, Vanaken H et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(3):322-329.
570. van Heeswijk R, Hoetelmans R, Aharchi F, Stevens M, Peeters M, Williams P et al. The Pharmacokinetic Interaction between Atorvastatin and TMC278, a Next Generation Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), in HIV-negative Volunteers. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 [abstract P4.3/04]
571. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, De Smedt G, Woodfall B, Bollen S, Peeters M et al. Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin in HIV-negative volunteers. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 July, 2007 Abstract WEPEA106
572. 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
573. 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
574. 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
575. Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir : clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(2):137-168.
576. 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.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. 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.

584. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6):1190-1195.
585. Sekar V, De Paep E, De Marez T, De Pauw M, Vangeneugden T, Lefebvre E et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114, a new protease inhibitor, and the selective serotonin reuptake inhibitors, paroxetine and sertraline. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. abstract P295
586. Durant J, Dellamonica P, Garraffo R, Baakili A, Rouyrre N, MacGregor T et al. The effect of Tipranavir/Ritonavir on the pharmacokinetics of Tadalafil in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 61
587. Kaeser B, Zandt H, Deraet M, Bour F, Laudamy A, Schmitt C et al. Ritonavir boosted saquinavir-ketoconazole drug-drug interaction. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 abstract A-1426
588. Zhang J, Chung E, Eley T, Yones C, Persson A, Xu X et al. Effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and 17-deacetyl norgestimate in healthy female subjects. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 abstract A-1415
589. Anderson MS, Wenning LA, Moreau A, Kost JT, Bieberdorf FA, Stone JA et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 abstract A-1425
590. Intelence® (Etravirina). Tibotec Therapeutics, Division of Ortho Biotech Products, L.P., Raritan, NJ, January 2008. Disponible en: http://www.intelence-info.com/intelence/assets/pdf/INTELENCE_PI.pdf [con acceso: 1/09/2008]
591. Agarwala S, Gray K, Nettes R, Wang Y, Persson A, Bertz R. Lack of pharmacokinetic interaction between atazanavir, ritonavir and fluconazole dosed to steady-state in healthy subjects. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2-30, 2006 abstract A-382
592. Back D, Sekar V, Hoetelmans RM. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther* 2008; 13(1):1-13.
593. Cance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G et al. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007; 91(2-3):269-278.
594. Chiu YL, Klein CE, Woodward WC, King KR, Naylor C, Awni W et al. Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21(4):247-251.
595. Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett D, Jr., Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008; 28(1):42-50.
596. Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, Hanley WD, Lu P, Rhoton A et al. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(2):209-214.
597. Ji P, Damle B, Xie J, Unger SE, Grasela DM, Kaul S. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and carbamazepine after multiple-dose administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(8):948-956.
598. Knoll BM, Vento S, Temesgen Z. Etravirine. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(1):23-33.
599. Koo HL, Hamill RJ, Andrade RA. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(6):e77-e79.
600. Lubner AD, Brower R, Kim D, Silverman R, Peloquin CA, Frank I. Steady-state pharmacokinetics of once-daily fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20 mg omeprazole in healthy volunteers. *HIV Med* 2007; 8(7):457-464.
601. Negro E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; 20(17):2159-2164.
602. Van der Lee MJ, Blenke AA, Rongen GA, Verwey-van Wissen CP, Koopmans PP, Pharo C et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):4098-4104.
603. Sekar VJ, Lefebvre E, De PE, De MT, De PM, Parys W et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir boosted with ritonavir and omeprazole or ranitidine in human immunodeficiency virus-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):958-961.
604. Sekar V, Kestens D, Spinosa-Guzman S, De PM, De PE, Vangeneugden T et al. The effect of different meal types on the pharmacokinetics of darunavir (TMC114)/ritonavir in HIV-negative healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(4):479-484.
605. Sekar VJ, Lefebvre E, De MT, Spinosa-Guzman S, De PM, De PE et al. Pharmacokinetics of darunavir (TMC114) and atazanavir during coadministration in HIV-negative, healthy volunteers. *Drugs R D* 2007; 8(4):241-248.
606. Hoetelmans RM, Marien K, De PM, Hill A, Peeters M, Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5):655-661.
607. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Sekar V, Woodfall B, de SG, Lefebvre E et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther* 2007; 12(5):789-796.

608. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De PE, De PM, Vangeneugden T, Lefebvre E et al. Darunavir/ritonavir pharmacokinetics following coadministration with clarithromycin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(1):60-65.
609. Sekar VJ, Lefebvre E, De PM, Vangeneugden T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and ketoconazole following co-administration in HIV-healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(2):215-221.
610. Sekar V, Lefebvre E, De MT, De PM, De PE, Vangeneugden T et al. Effect of repeated doses of darunavir plus low-dose ritonavir on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy male subjects: phase I randomized, open-label, two-way crossover study. *Clin Drug Investig* 2008; 28(8):479-485.
611. Sekar VJ, Lefebvre E, Guzman SS, Felicione E, De PM, Vangeneugden T et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther* 2008; 13(4):563-569.
612. Corona G, Vaccher E, Sandron S, Sartor I, Tirelli U, Innocenti F et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(4):601-606.
613. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(1):69-75.
614. Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrtman SJ, Horner JM. Exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone in a child receiving lopinavir/ritonavir. *Ann Pharmacother* 2007; 41(7):1306-1309.
615. Pessanha TM, Campos JM, Barros AC, Pone MV, Garrido JR, Pone SM. Iatrogenic Cushing's syndrome in a adolescent with AIDS on ritonavir and inhaled fluticasone. Case report and literature review. *AIDS* 2007; 21(4):529-532.
616. Bonora S, Calcagno A, Fontana S, D'Avolio A, Siccardi M, Gobbi F et al. Clinically significant drug interaction between tipranavir-ritonavir and phenobarbital in an HIV-infected subject. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12):1654-1655.
617. Spak CW, Dhanireddy S, Kosel BW. Clinical interaction between efavirenz and phenytoin. *AIDS* 2008; 22(1):164-165.
618. Tappouni HL, Rublein JC, Donovan BJ, Hollowell SB, Tien HC, Min SS et al. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(5):422-428.
619. Moreno A, Barcena R, Quereda C, Casado JL, Perez-Elias MJ, Fortun J et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. *AIDS* 2008; 22(4):547-548.
620. Sekar V, Tomaka F, Lavreys L, Meyvisch P, Bleys C, Da Pawn M et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir in combination with low-dose ritonavir (DRV/r) and carbamazepine. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract A-072-0082-08423)
621. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Van Solingen-Ristea RM, Onkelinx J, De Smedt G, Peeters M et al. No clinically relevant effect of etravirine on digoxin pharmacokinetics in HIV-negative volunteers. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008 [Abstract P22]
622. Vfend® (voriconazol). Información técnica del producto. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Revisado: 26/10/2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/H-387-Pl-es.pdf> [Acceso: 19 Septiembre 2008].
623. Ciraci E, Villani P, Stano F, Cusato M, Heichen M, Monno L et al. Efficacy and safety of TDM-assisted combination therapy with voriconazole plus efavirenz in AIDS patients with cryptococcosis. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008 [Abstract P18]
624. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Bollen S, De Smedt G, Woodfall B, Peeters et al. No Pharmacokinetic Interaction between TMC125 and Paroxetine in HIV-negative Volunteers. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 [abstract P4.3/01]
625. Moton A, Ma L, Krishna G, Martinho M, Seigberling M, McLeod J. Pharmacokinetics of the Antifungal Triazole Posaconazole and the NRTI Efavirenz when Coadministered in Healthy Adult Volunteers. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 [abstract P4.3/05]
626. Lavrut T, Garraffo F, Ferrando S, Durant J, Lavignon M, Sabo J et al. Effect of Tipranavir/ritonavir (TPV/r) Treatment on the Steady-state Pharmacokinetics of Bupropion in Healthy Volunteers. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 [abstract P4.3/03]
627. Guaraldi G, Cocchi S, Ciuffi S, Motta A, Pinetti D, Codeluppi M et al. Different Dose Adjustments of Immunosuppressants are Necessary after Initiating Boosted or Unboosted First Protease Inhibitors Regimen Post-liver Transplantation. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24-27, 2007 [abstract P4.2/04]
628. Moreno A, Quereda C, Muriel A, Pérez-Elias M, Casado J, Dronda F et al. Does the Choice of NRTI Have a Significant Influence on the Outcome of pegIFN plus Ribavirin among HIV/HCV-co-infected Patients? 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts [abstract 1075]
629. Mira J, López-Cortés L, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de los Santos Gil I et al. Efficacy of Pegylated Interferon + Ribavirin Treatment in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Abacavir + Lamivudine or Tenofovir + either Lamivudine or Emtricitabine as Nucleoside Analogue Backbone. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (abstract 1074)

630. Goanzález-García JJ, Berenguer J, Condes E, Quereda C, Labarga P, Laguno M et al. The Use of TDF+ 3TC/ FTC Is Associated with an Improved Response to Pegylated Interferon + Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving HAART: The Gesida 50/06 Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts [abstract 1076]
631. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, Davis J. An open, parallel group study to compare the pharmacokinetics, safety and toleration of a single oral dose of Maraviroc in subjects with mild and moderate hepatic impairment with subjects with normal hepatic function. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 8
632. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoramo D et al. Pharmacokinetics of Atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 2
633. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, Martin-Carbonero L et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195(7):973-979.
634. 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]
635. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Calvez V, Bricaire F, Costagliola D et al. High indinavir plasma concentrations in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C virus treated with low doses of indinavir and ritonavir (400/100 mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2003; 17(7):1108-1110.
636. Breilh D, Guinguene S, de Ledinghen V, Toutain J, Pellegrin JL, Trimoulet P et al. Pharmacokinetics of Boosted PI and NNRTI in HCV/HIV-co-infected Patients. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 abstract 946]
637. Chen L, Sabo JP, Philip E, Mao Y, Norris SH, MacGregor TR et al. Steady-state disposition of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir when coadministered with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(7):2436-2444.
638. Damle B, Hewlett D, Jr., Hsyu PH, Becker M, Petersen A. Pharmacokinetics of nelfinavir in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(11):1241-1249.
639. 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 coinfecting patients in the hepado-se 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]
640. Dominguez S, Benhamou Y, Katlama C, Peytavin G. Nevirapine plasma concentrations in HIV/HCV and HIV infected patients, a case control study: NEVADOSE. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006. Abstract 21
641. Dragovic G, Smith CJ, Jevtovic D, Grbovic L, Ypole M. The impact of HCV/HIV co-infection on nevirapine plasma concentration in a cohort of patients in Belgrade. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 4
642. Gatti F, Nasta P, Loregian A, Pagni S, Matti A, Prestini K et al. Influence of liver cirrhosis on atazanavir pharmacokinetics. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. Abstract Num.
643. Gatti F, Nasta P, Matti A, Loregian A, Pagni S, Prestini K et al. Pharmacokinetics of atazanavir in HIV-1-HCV co-infected patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract WEPEB008
644. Gatti F, Matti A, Nasta P, Loregian A, Pagni S, Boldrin C et al. Dosing fosamprenavir in cirrhotic patients: possible role of TDM. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. Abstract núm
645. Gatti F, Pagni S, Nasta P, Boldrin C, Matti A, Loregian A et al. Potential role of TDM in dosing protease inhibitors in HIV-HCV co-infected patients with or without cirrhosis. 25th International Congress of Chemotherapy. Munich, March 31 - April 3, 2007. Abstract Núm.
646. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS* 2000; 14(8):1062-1064.
647. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S et al. A pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *J Antimicrob Chemother* 2008.
648. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczech LA, Amorosa V et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS* 2008; 22(15):1919-1927.
649. 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]
650. Hermida Donate JM, Quereda C, Moreno A, Hernandez B, Rodriguez MA, Dronda F et al. Efficacy and safety of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract MOPEB060

651. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9):1931-1933.
652. 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.
653. Katsounas A, Frank A, Klinker H, Langmann P. Efavirenz-therapy in HIV-patients with underlying liver disease: importance of continuous TDM of EFV. *Eur J Med Res* 2007; 12(8):331-336.
654. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11):1115-1124.
655. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(7):665-682.
656. Lavrut T, Héripert 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]
657. Mallolas J, Perez-Elias MJ, Ortega E, Gutiérrez F, Felizarta F, Bleiber G et al. Fosamprenavir / ritonavir dose adjustment for patients with mild and moderate hepatic impairment (APV10017). 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 1
658. 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]
659. Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, Meraviglia P, Villani P, Khoo SH et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with or without cirrhosis. *Ther Drug Monit* 2008; 30(3):306-313.
660. Molto J, Valle M, Blanco A, Negro E, Delavarga M, Miranda C et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV and hepatitis C virus co-infected patients without liver function impairment: influence of liver fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(1):85-92.
661. Molto J, Negro E, Kaeser B, Gel S, Abt M, Becker M et al. Nelfinavir pharmacokinetics in patients with HIV mono- and HIV-HCV co-infection. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 9
662. Morello J, García-Gascó P, Blanco F, Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Maida I et al. Higher plasma levels of Tipranavir in patients with more significant liver fibrosis and risk of liver toxicity. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007 abstract 35
663. 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.
664. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3):265-274.
665. Pereira SA, Caixas U, Branco T, Germano I, Lampreia F, Papoila AL et al. Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis. *Br J Clin Pharmacol* 2008.
666. Pineda JA, Santos J, Rivero A, bdel-Kader L, Palacios R, Camacho A et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(4):925-932.
667. Regazzi M, Maserati R, Villani P, Cusato M, Zucchi P, Briganti E et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2):643-649.
668. Regazzi M, Tinelli C, Villani P, Cusato M, De Silvestri A, Zucchi P et al. Predictability of individual Nelfinavir concentrations at different time points for total systemic exposure in HIV and HIV/HCV co-infected patients, with and without cirrhosis. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005. Abstract 61
669. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, De Smedt G, Woodfall B, Berckmans C, Peeters M et al. Pharmacokinetics of TMC125 in HIV-negative volunteers with mild and moderate hepatic impairment. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 Abstract A-1428
670. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De Paepe E, Stevens T, Tomaka F, De Pauw M et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with impaired hepatic function. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 Abstract TUPDB05
671. Spagnuolo V, Gentilini G, De BA, Galli L, Uberti-Foppa C, Soldarini A et al. Liver function parameters in HIV/HCV co-infected patients treated with amprenavir and ritonavir and correlation with plasma levels. *New Microbiol* 2007; 30(3):279-282.
672. 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.

673. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I et al. Enfuvirtide does not require dose-adjustment in patients with chronic renal failure: the results of a pharmacokinetic study on enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired renal function (NP17586). 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 Abstract núm
674. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B et al. Single-dose pharmacokinetics of atazanavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4):821-6.
675. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):174-181.
676. Crespo M, Pou L, Esteban JI, Falco V, Ribera E, López R et al. Early monitoring of ribavirin serum concentration is not useful to optimize hepatitis C virus treatment in HIV-coinfected patients. *Antiviral Ther* 2007; 12(8):1217-1223.
677. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8):e79-e80.
678. 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.
679. Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(5):1663-1669.
680. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Girón JA. Higher rate of failure to pegylated-interferon plus ribavirin in HIV+ patients with chronic hepatitis C receiving abacavir. *Antivir Ther* 2008; 13:428-437.
681. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18(15):2039-2045.
682. García García JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón González J, González Serrano M, Merino D et al. Natural History of Compensated Hepatitis C Virus-related Cirrhosis in HIV-infected Patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 1059)
683. Lopez-Dieguez, Gesida 37/03-FIPSE 36465/03 Study Group. Factors Associated with Survival and First Hepatic Decompensation in a Large Prospective Cohort of HIV/HCV-co-infected Patients with Liver Cirrhosis. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 1057)
684. Macias J, Mira JA, Lopez-Cortes LF, Santos I, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006; 11(7):839-846.
685. Merchant N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006; 20(1):49-57.
686. 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.
687. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46(3):622-630.
688. Tuyama A, Hong F, Mosen A, Chen P, Chen B, Fiel I et al. HIV Entry and Replication in Stellate Cells Promotes Cellular Activation and Fibrogenesis: Implications for Hepatic Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 57)
689. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 2008; 22(12):1399-1410.
690. Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(4):379-386.
691. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(3):342-346.
692. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S132-S139.
693. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S56-S64.
694. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville, MD: US Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 1996.
695. 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.
696. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Comberoux 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.

697. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):588-593.
698. McGovern BH, Birch C, Zaman MT, Bica I, Stone D, Quirk JR et al. Managing symptomatic drug-induced liver injury in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: a role for interferon. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10):1386-1392.
699. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196(5):670-676.
700. 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.
701. 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.
702. Schaad HJ, Petty BG, Grasele 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.
703. 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.
704. 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]
705. 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.
706. 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.
707. 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.
708. 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.
709. 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.
710. 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.
711. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S et al. Spontaneous Viral Clearance, Viral Load, and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) in HIV-Infected Patients with Anti-HCV Antibodies in Europe. *J Infect Dis* (in Press)
712. Shores NJ, Maida I, Soriano V, Nunez M. Sexual transmission is associated with spontaneous HCV clearance in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2008; 49(3):323-328.
713. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS* 2006; 20(2):233-240.
714. Gotz HM, van DG, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de ZO. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19(9):969-974.
715. Santantonio T, Fasano M. Therapy of acute hepatitis C: a review of literature. *Curr Pharm Des* 2008; 14(17):1686-1689.
716. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1452-1457.
717. Vogel M, Nattermann J, Baumgarten A, Klausen G, Bieniek B, Schewe K et al. Pegylated interferon-alpha for the treatment of sexually transmitted acute hepatitis C in HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2006; 11(8):1097-1101.
718. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21(9):1073-1089.
719. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1:17-24.
720. 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.

721. 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 Ribavir trial). *Antivir Ther* 2003; 8(L4).
722. Mira JA, Lopez Cortes LF, Barreiro P, Tural C, Torres Tortosa M, de los Santos I et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* (en prensa)
723. Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(1):123-125.
724. van BF, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40(6):1421-1425.
725. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfected with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189(7):1185-1192.
726. Schildgen O, Schewe CK, Vogel M, Daumer M, Kaiser R, Weitner L et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS* 2004; 18(17):2325-2327.
727. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006; 166(1):49-56.
728. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003; 63(22):2413-2424.
729. Thio CL, Locarnini S. Treatment of HIV/HBV coinfection: clinical and virologic issues. *AIDS Rev* 2007; 9(1):40-53.
730. Ramos B, Nunez M, Martin-Carbonero L, Sheldon J, Rios P, Labarga P et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(5):557-561.
731. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006; 20(6):863-870.
732. Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 2003; 46(3):182-189.
733. 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.
734. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356(25):2614-2621.
735. Jain MK, Zoellner CL. Entecavir can select for M184V of HIV-1: a case of an HIV/hepatitis B (HBV) naive patient treated for chronic HBV. *AIDS* 2007; 21(17):2365-2366.
736. 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 Retrovirology* 1995; 8(5):506-10.
737. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachia A et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283(9):1167-1174.
738. Polo R, Iribarren JA, de José MI, Muñoz Gállego E, (Coordinadores). Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, el Grupo de estudio de Sida, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Asociación Española de Pediatría para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (diciembre 2007). Accesible en: <http://www.gesida.seimc.org/> (Ultimo acceso 15.09.08)
739. Public Health Service Task Force. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, July, 8, 2008. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Consulta : 15/09/2008.
740. 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.
741. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1879-1891.
742. 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.
743. 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.
744. 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.

745. 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.
746. 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.
747. Cunningham CK, Chaix ML, Rekecawicz 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.
748. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecawicz 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.
749. 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]
750. 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]
751. 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.
752. 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.
753. Warszawski J, Tubiana R, Le CJ, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22(2):289-299.
754. 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.
755. 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.
756. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2008. Accesible en: www.apregistry.com.
757. 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.
758. 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]
759. 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.
760. 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.
761. 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.
762. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006; 20(6):805-812.
763. 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.
764. 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.
765. New York State Department of Health. HIV prophylaxis following occupational exposure. New York (NY): New York State Department of Health; 2008 Jan.22. Disponible en: <http://www.hivguidelines.org> (Consulta 28.09.08)
766. Moyle G, Higgs C, Teague A, Mandalia S, Nelson M, Johnson M et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11(1):73-78.
767. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2007; 21(14):1899-1907.

768. 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.
769. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, Respass RA, Orelin 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.
770. Polo R, Aguirrebengoa K, Vives N, (Coordinadores). Recomendaciones del SPNS, Gesida, CEESCAT, SEIP y AEP sobre profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños. Ministerio Sanidad y Consumo 2008
771. 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.
772. 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.
773. 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.
774. 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.
775. Panel de expertos de SNPS GCSyA, Coordinadores: Polo R AKVN. Recomendaciones de la SPNS, Gesida, AEP, CEEISCAT sobre la profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños. Ministerio Sanidad y Consumo, 2008
776. 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.
777. 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.
778. 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.
779. 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.
780. 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.
781. Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, LaPierre N, MacLeod J, Harrigan R et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing highly active antiretroviral therapy (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(4):418-425.
782. 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.
783. 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.
784. Ananworanich J, Hirschel B. Intermittent therapy for the treatment of chronic HIV infection. *AIDS* 2007; 21(2):123-134.
785. 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]
786. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebku P, Samor T, Mahanontharit A et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):594-600.
787. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9527):1981-1989.
788. Jacobson JM, Turner BJ, Abrutyn E. Trials that matter: CD4+ T-lymphocyte count-guided interruption of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 2007; 146(9):682-683.
789. 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
790. Olmo M, Podzamczar D, Peñaranda M, Gutiérrez F, Nubió J, Romeu J et al. PBMC and plasma genotypic resistance during a CD4-guided HAART interruption randomized study. 96-week follow-up. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 (abstract P3.4/04)

791. Olmo M, Podzamczar D, Peñaranda M, Gutiérrez F, Nubió J, Romeu J et al. A randomized trial of CD4-guided haart interruption in patients receiving mostly NRTI-based regimens: 96-week results. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 (Abstract P7.6/02)
792. Pogany K, van V, I, Prins JM, Nieuwkerk PT, van dE, I, Kauffmann RH et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm³: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRISTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(4):395-400.
793. Ruiz L, Paredes R, Gomez G, Romeu J, Domingo P, Perez-Alvarez N et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21(2):169-178.
794. Skiest DJ, Su Z, Havlir DV, Robertson KR, Coombs RW, Cain P et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: a prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. *J Infect Dis* 2007; 195(10):1426-1436.
795. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: Results of the Staccato trial. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abtract 102
796. Kuller L, SMART Study Group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 139)
797. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F, Gayet-Ageron A, Burger F, Mach F et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 140)
798. 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.
799. 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.
800. 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.
801. Molina J, Levy Y, Hamonic S, Fournier I, Bentata M, Beck-Wirth G et al. Intermittent interleukin-2 therapy to defer antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.Chicago, 2007 (Abstract H-718)
802. Kahn JO, Cherg 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.
803. 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.
804. 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.
805. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni GP, 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(18):F49-F54.
806. Pozniak A, Morales-Ramirez J, Mohap L, et al. 48-week primary analysis of trial TMC278-C204: TMC278 demonstrates potent and sustained efficacy in ART-naïve patients. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections.Los Angeles, 2007 (abstract 144LB)
807. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008; 82(2):764-774.
808. Zolopa A, Mullen M, Berger D, Ruane P, Hawkins T, Zhong L et al. The HIV Integrase Inhibitor GS-9137 Demonstrates Potent Antiretroviral Activity in Treatment-experienced Patients. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections.Los Angeles, 2007 (Abstract 143LB)
809. Gulick RM, Su Z, Flexner C, Hughes MD, Skolnik PR, Wilkin TJ et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-Infected, treatment-experienced patients: AIDS clinical trials group 5211. *J Infect Dis* 2007; 196(2):304-312.
810. Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, Hoffmann C, Antunes F, Angel J et al. Late virologic breakthrough in treatment-naive patients on a regimen of Combivir + Vicriviroc. 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 Abstract 161LB

811. Zingman B, Suleiman J, DeJesus E, Slim J, McCarthy M, Lee E et al. Vicriviroc, a Next Generation CCR5 Antagonist, Exhibits Potent, Sustained Suppression of Viral Replication in Treatment-experienced Adults: VICTOR-E1 48-week Results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts (Abstract 39LB)
812. McCallister S, Doto J, Allaway G, Martin DE. Multiple dosing of the novel HIV-1 maturation inhibitor bevirimat: aggregate adverse event (AE) and laboratory data from four short-term studies. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 (abstract WEPEA110)