

Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002

Rafael Rubio¹, Juan Berenguer², José M. Miró³, Antonio Antela⁴, José Antonio Iribarren⁵, Juan González⁶, Luis Guerra⁷, Santiago Moreno⁴, Julio Arrizabalaga⁵, Buenaventura Clotet⁸, José M. Gatell³, Fernando Laguna⁹, Esteban Martínez³, Francisco Parras⁷, Juan Miguel Santamaría¹⁰, Montserrat Tuset³ y Pompeyo Viciano¹¹ por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y por el Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC)

¹Hospital 12 Octubre (Madrid). ²Hospital Gregorio Marañón (Madrid). ³Hospital Clínic-IDIBAPS (Barcelona). ⁴Hospital Ramón y Cajal (Madrid).

⁵Hospital Donostia (San Sebastián). ⁶Hospital La Paz (Madrid). ⁷Secretaría de Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad (Madrid).

⁸Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona). ⁹Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III (Madrid). ¹⁰Hospital de Basurto (Bilbao).

¹¹Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). España.

OBJETIVO. Efectuar una puesta al día de las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) para los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

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

RESULTADOS. En el momento actual, el TAR con combinaciones de al menos 3 fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección crónica por el VIH. En los pacientes con una infección por VIH sintomática se recomienda iniciar el TAR. En los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4+ / μ l y en la carga viral plasmática (CVP): *a*) en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 cél./ μ l se recomienda iniciar el TAR; *b*) en pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cél./ μ l

en la mayoría de las ocasiones se debe recomendar el inicio de TAR; si bien se podría diferir cuando la cifra de linfocitos CD4+ se mantiene próxima a 350 cél./ μ l y la CVP es baja; *c*) en los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 cél./ μ l se puede diferir el inicio del TAR. El objetivo del TAR es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TAR tiene un papel en la durabilidad de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas en los fracasos del TAR son limitadas por la aparición de resistencias cruzadas. Los estudios genotípicos en estos casos son de utilidad. La toxicidad es un factor limitante del TAR. También se discuten los criterios de TAR de la infección aguda, embarazo y profilaxis postexposición, y el manejo de la coinfección por el VIH y los virus de las hepatitis B y C (VHC y VHB).

CONCLUSIONES. En la actualidad existe una actitud más conservadora para iniciar el TAR que en recomendaciones previas. La cifra de linfocitos CD4+ es el factor de referencia más importante para iniciar el TAR en pacientes asintomáticos. Por otra parte, el número considerable de fármacos disponibles, los métodos de monitorización más sensibles (CVP) y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas sean mucho más individualizadas.

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. VIH. Sida. GESIDA. Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones. Resistencias. Prevención. Coinfección VIH y VHC o VHB.

Correspondencia:

Dr. Rafael Rubio.
Unidad Infección VIH.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. Andalucía, km 5,4.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: rrubio@saludalia.com

Dr. Juan Berenguer.
Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH.
Hospital Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid. España.
Correo electrónico: juaberber@terra.es

Spanish GESIDA/National AIDS Plan Recommendations for Antiretroviral Therapy in HIV-infected Adults in the year 2002

OBJECTIVE. To provide an update of recommendation on antiretroviral treatment (ART) in HIV-infected adults. **METHODS.** These recommendations have been agreed by consensus by a committee of the spanish AIDS Study

Group (GESIDA) and the National AIDS Plan. To do so, advances in the physiopathology of AIDS and the results on efficacy and safety in clinical trials, cohort and pharmacokinetics studies published in biomedical journals or presented at congresses in the last few years have been reviewed. Three levels of evidence have been defined according to the data source: randomized studies (level A), case-control or cohort studies (level B) and expert opinion (level C). Whether to recommend, consider, or not to recommend ART has been established for each situation.

RESULTS. Currently, ART with combinations of at least three drugs constitutes the treatment of choice in chronic HIV infection. In patients with symptomatic HIV infection, initiation of ART is recommended. In asymptomatic patients initiation of ART should be based on the CD4+/ μ L lymphocyte count and on the plasma viral load (PVL): a) in patients with CD4+ lymphocytes < 200 cells/ μ L, initiation of ART is recommended; b) in patients with CD4+ lymphocytes between 200 and 300 cells/ μ L, initiation of ART should, in most cases, be recommended; however, it could be delayed when the CD4+ lymphocyte count remains close to 350 cells/ μ L and the PVL is low, and c) in patients with CD4+ lymphocytes > 350 cells/ μ L, initiation of ART can be delayed. The aim of ART is to achieve an undetectable PVL. Adherence to ART plays a role in the durability of the antiviral response. Because of the development of cross-resistance, the therapeutic options in treatment failure are limited. In these cases, genotypic analysis is useful. Toxicity limits ART. The criteria for ART in acute infection, pregnancy and postexposure prophylaxis and in the management of coinfection with HIV and hepatitis C and B virus are controversial.

CONCLUSIONS. The current approach to initiating ART is more conservative than in previous recommendations. In asymptomatic patients, the CD4+ lymphocyte count is the most important reference factor for initiating ART. Because of the considerable number of drugs available, more sensitive monitoring methods (PVL) and the possibility of determining resistance, therapeutic strategies have become much more individualized.

Key words: Antiretroviral treatment. HIV. AIDS. GESIDA. National AIDS Plan. Recommendations. Resistance. Co-infection HIV and hepatitis C and B virus.

Introducción

El Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) editó por primera vez en junio de 1995¹ sus recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en el adulto, que se han actualizado periódicamente en función de la aparición de nuevos conocimientos sobre la enfermedad, su prevención y su tratamiento. La cuarta y última edición para el adulto se publicó en noviembre de 1997². También se han editado 2 ediciones dedicadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la edad pediátrica. Por otra parte, en mayo de

1996 se reunió por primera vez el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) con el objetivo de elaborar sus recomendaciones sobre el TAR en la infección por el VIH. Tras la publicación de aquellas primeras recomendaciones³, el GESIDA también se comprometió a una revisión continua de las mismas, habiéndose efectuado 3 publicaciones, la última de ellas en el año 2000⁴⁻⁶. Por otra parte, y de forma paralela, a nivel internacional, distintas instituciones y sociedades científicas han ido elaborando y actualizando sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales⁷⁻⁹.

Existen varios motivos para efectuar en el año 2002 una actualización de las guías sobre TAR:

1. Se ha comprobado que la erradicación del VIH no es posible a corto y medio plazo (2-3 años)¹⁰. Asimismo, se ha demostrado que el TAR puede restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección¹¹. Por otra parte, se ha observado que a medio y largo plazo existe una toxicidad crónica del TAR (p. ej., lipodistrofia)¹² y que es difícil mantener la adherencia al mismo¹³. Por todo ello, se ha pasado de una actitud terapéutica precoz a otra más conservadora. En este documento se realizan unas nuevas recomendaciones de cuándo y cómo se debe iniciar el TAR. También se revisa la actitud que se debe tomar en determinadas situaciones de fracaso virológico. Se incluye un apartado nuevo sobre simplificación del TAR.

2. En los últimos 2 años se han realizado notables avances en el conocimiento de las resistencias a fármacos antirretrovirales y su aplicación en la práctica clínica. En el año 2001 GESIDA ha publicado un monográfico sobre resistencias y unas guías de recomendación del uso de las resistencias en la práctica clínica¹⁴. Otra prueba de laboratorio que ha cobrado protagonismo en los últimos 2 años ha sido la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales al cual se le dedica un apartado específico.

3. El conocimiento de las interacciones medicamentosas tiene una gran importancia en el manejo terapéutico de los pacientes con infección por el VIH. Es un campo en continua evolución y en el cual se amplían los conocimientos de una forma rápida. Se han pretendido recoger las interacciones más importantes de los distintos antirretrovirales, aunque la información aparecida en estas guías debe ser complementaria a otras fuentes, incluida la información aportada por la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias.

4. Los efectos secundarios del TAR son frecuentes y los médicos que atiendan a pacientes con infección por el VIH deben conocerlos, con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente. En estas guías se ha realizado una exposición de los efectos adversos más frecuentes y de su manejo.

5. La coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) es frecuente en nuestro país, y constituye una importante causa de morbimortalidad. En los últimos 2 años también han aparecido datos importantes sobre el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC, que han originado la publicación de guías de tratamiento. En este documento se analizan algunos aspectos del manejo del

TAR en pacientes con hepatopatía, como la potencial hepatotoxicidad de estos fármacos y las posibles interacciones con los fármacos antihepatitis C.

6. El TAR en el embarazo y la prevención de la transmisión maternofetal constituye un campo de enorme interés y en el cual se ha acumulado una importante información en los últimos años, habiéndose realizado distintas recomendaciones sobre este tema. En este documento se resumen las recomendaciones realizadas en el año 2001 por GESIDA, la Asociación Española de Pediatría (AEP), el PNS y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁵.

7. La profilaxis postexposición sigue constituyendo un campo de interés y debate. En este documento se recogen las recomendaciones sobre profilaxis ocupacional realizadas por los Centers for Disease Control (CDC) y las recomendaciones sobre profilaxis no ocupacional recogidas en un documento realizado por GESIDA/PNS/CEESCAT¹⁶.

8. Se ha creado un apartado en el que se discute cuál será el futuro papel de nuevas estrategias terapéuticas. Entre ellas se analiza el papel de las interrupciones estructuradas del TAR y de los tratamientos inmunomediados (interleucina 2, inmunizaciones terapéuticas).

En definitiva, el presente documento resulta de la confluencia de las dos iniciativas anteriormente citadas, que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas de TAR entre GESIDA y el PNS del MSC con el fin de unificar los criterios y evitar la multiplicidad de publicaciones que pudiesen confundir a los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de estos pacientes.

Recomendaciones basadas en la evidencia

La evaluación del grado de evidencia científica aportado por un determinado estudio de investigación es esencial para la elaboración de documentos con recomendaciones para la práctica clínica. La jerarquización de la evidencia en función de la solidez del diseño es un concepto anclado en la epidemiología clínica y la bioestadística que se ha ido incorporando en los últimos años en este tipo de documentos y que está ligado a todo el cuerpo de conocimientos propios de la llamada "medicina basada en la evidencia"¹⁷⁻¹⁹.

Para la elaboración de recomendaciones sobre determinadas intervenciones terapéuticas, en este caso el TAR, es fundamental el análisis cuidadoso de ensayos clínicos controlados en los que puedan objetivarse de manera clara los resultados de determinadas intervenciones terapéuticas. Sin embargo, para llevar a cabo esta tarea es imprescindible en ocasiones aprovechar la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de casos y controles²⁰. Por este motivo, y como en las anteriores ediciones de este documento, se han seguido los niveles de recomendación utilizados en la primera edición de las *Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida* que se basan en la procedencia de los datos: *nivel A*, estudios aleatorizados y controlados; *nivel B*, estudios de cohortes o

de casos y controles, y *nivel C*, estudios descriptivos u opinión de expertos.

Consideraciones generales

Tras 15 años de estudios clínicos con antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH, utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o más fármacos, pueden establecerse las siguientes consideraciones:

1. En el momento actual el TAR con combinaciones de al menos 3 fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por el VIH, ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta significativamente la supervivencia, hechos comprobados desde el año 1996²¹⁻³¹.

2. La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el inicio del mismo y en la durabilidad de la respuesta antiviral¹³. Por ello, es imprescindible que se implanten en todos los centros hospitalarios estrategias para mejorar la adherencia y el cumplimiento del TAR de los pacientes infectados por el VIH mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados. Por razones de tolerancia, comodidad para el paciente, cumplimiento del tratamiento y costes económicos, deben intentar alcanzarse los objetivos anteriores con las pautas de TAR mejor toleradas y que mejor se adapten a las necesidades del paciente.

3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral plasmática del ARN del VIH-1 (CVP) constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TAR⁷⁻⁹. Tanto la cifra de linfocitos CD4+ como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas. Ambos tienen valores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad; el primero indica, además, el riesgo que pueden tener los pacientes de desarrollar episodios oportunistas y el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia)^{32,33}.

4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TAR previo debe ser disminuir la CVP por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles, a ser posible medida mediante técnicas ultrasensibles (< 20 a < 50 copias/ml), durante el mayor tiempo posible⁷⁻⁹. En los pacientes pretratados este objetivo es difícil de obtener y si no se consigue debería intentarse mantener la CVP lo más baja posible.

5. La selección de resistencias es probablemente un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral. La supresión absoluta de la replicación viral con el TAR con combinaciones triples es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias⁷⁻⁹. En la actualidad se están introduciendo

métodos genotípicos y fenotípicos para la detección de resistencias que pueden ser muy útiles en varias situaciones clínicas y en especial cuando existe fracaso virológico, aunque son necesarios más estudios para definir su utilidad³⁴. Asimismo, en un futuro próximo y en determinadas situaciones clínicas la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos puede ser de utilidad.

6. En los pacientes con inmunodepresión avanzada, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos CD4+) como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de TAR^{11,35}. Esta recuperación es lenta y al parecer constante mientras el TAR sea efectivo, aunque podría ser más difícil a partir de un determinado grado de deterioro inmunológico y en pacientes de edad avanzada³⁶.

7. En el año 2002 se dispone de un número considerable de fármacos (14 en la Unión Europea) que pertenecen a 3 familias, y de más herramientas para guiar el TAR, por lo que las estrategias terapéuticas son mucho más dinámicas e individualizadas.

8. La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antiviral, limiten o eliminen los efectos secundarios³⁷.

9. Es probable que haya diversas pautas de TAR similares desde el punto de vista de potencia antirretroviral⁷⁻⁹, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico y del paciente, los efectos secundarios, la tolerancia y la adherencia, los tratamientos previos y la posibilidad de resistencias cruzadas, las potenciales interacciones farmacológicas, los costes y la disponibilidad de antirretrovirales. Debe tenerse en cuenta que la gran mayoría de ensayos clínicos realizados han comparado las distintas pautas de TAR desde el punto de vista de su eficacia virológica a corto y medio plazo y no tienen un diseño de equivalencia.

10. En la actualidad existe una actitud más conservadora para iniciar el TAR³⁸, debido fundamentalmente a los efectos secundarios a medio y largo plazo¹², dificultades con la adherencia y riesgo de desarrollo de resistencias¹³. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH con los TAR actuales¹⁰ o de restaurar la respuesta inmunespecífica frente al VIH^{11,39}.

11. La complejidad creciente del TAR implica que el cuidado de los pacientes con infección por el VIH sea llevado a cabo por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados⁴⁰.

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

Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

La evolución clínica, la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son los parámetros usados para tomar decisiones respecto al inicio y cambios en el TAR y para monitorizar la eficacia del mismo. Aunque a continuación se van a tratar

por separado, a la hora de valorar la eficacia del TAR deben considerarse conjuntamente. Las decisiones terapéuticas siempre deben ser individualizadas en cada paciente, y se valorarán según sus circunstancias particulares.

Respuesta clínica

El objetivo último del TAR es evitar la aparición de síntomas y la progresión a sida en los enfermos asintomáticos y evitar el desarrollo de nuevos episodios oportunistas o la muerte en los pacientes con sida. Por lo tanto, la aparición de una infección oportunista (tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis), de síndrome consuntivo asociado al VIH o de una neoplasia relacionada con el sida debe considerarse como un fracaso terapéutico, que en general ha estado precedido de un fracaso inmunológico y virológico.

La única situación que no puede considerarse como fracaso clínico es la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de TAR en los pacientes con inmunodepresión avanzada, con una respuesta virológica adecuada⁴¹⁻⁴⁶. En este período de tiempo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4+, estos linfocitos no son funcionantes desde el punto de vista cualitativo y por tanto no evitan que puedan aparecer nuevas infecciones oportunistas. En caso de que los pacientes tengan infecciones latentes por virus o micobacterias, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente (síndrome de restauración inmunitaria)⁴¹⁻⁴⁶.

Usos clínicos

La presencia de enfermedades relacionadas con la infección por el VIH ayuda a tomar la decisión de iniciar TAR. Por este motivo, en la primera visita se debe valorar en todos los pacientes la existencia de síntomas o signos indicativos de inmunosupresión. La evolución clínica se monitoriza en las visitas sucesivas, ya que podría constituir motivo de cambio de tratamiento. Esta circunstancia, sin embargo, es rara. Como se ha comentado, en la mayoría de ocasiones, el fracaso clínico suele estar precedido por datos evidentes de fracaso virológico e inmunológico.

Periodicidad de los controles

En la práctica asistencial debe efectuarse un control clínico a las 4 semanas y posteriormente cada 3-4 meses, salvo en los pacientes con inmunodepresión avanzada que deberían tener un seguimiento clínico más frecuente, al menos de forma inicial. Los controles biológicos (CVP, linfocitos CD4+) se efectuarán al mismo tiempo que los controles clínicos, cada 3 o 4 meses. Es muy importante valorar la adherencia, la toxicidad y las potenciales interacciones farmacocinéticas del TAR en la primera visita clínica a las 4 semanas y posteriormente en cada control.

Linfocitos CD4+

Otro de los objetivos del TAR es la restauración inmunológica. Existen numerosos estudios que han analizado la cinética de las distintas subpoblaciones celulares en los pacientes que reciben TAR^{11,41,47,48}. El

incremento de los linfocitos CD4+ en las primeras semanas es consecuencia de una redistribución del fenotipo memoria del compartimento linfático para que a partir de los 3-6 meses aumente el fenotipo virgen de origen tímico^{11,35,41,47,48}. Asimismo, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria (p. ej., citomegalovirus), a excepción del VIH, lo que permite suspender las profilaxis de las infecciones oportunistas^{41,47,48}. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4+ hay una disminución de los linfocitos CD8+ y de los marcadores de activación del sistema inmunitario que refleja la disminución de la carga viral del VIH en plasma y tejido linfático^{41,47,48}.

El aumento de la cifra de linfocitos CD4+ es lento, pero constante en el tiempo. No existen datos que permitan definir una respuesta inmunológica adecuada. En general, se admite, basándose en los estudios de cinética celular, que durante el primer año existiría un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/ μ l⁴⁹. La ausencia de respuesta o el empeoramiento inmunológico significativo suele definirse como el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ mayor del 30% de la cifra basal. Esta cifra se ha tomado de forma arbitraria, considerando las variaciones fisiológicas y técnicas de la medición.

En ocasiones, en algunos pacientes se observa una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica al TAR. Existen pacientes que mantienen una cifra estable de linfocitos CD4+ durante períodos más o menos prolongados a pesar de tener una CVP detectable^{50,51} o, en otras ocasiones, la cifra de linfocitos CD4+ disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP es indetectable^{52,53}. En este segundo escenario puede existir una carga viral detectable en tejido linfático debido a que el TAR es subóptimo⁵².

Usos clínicos

El recuento de linfocitos CD4+ se ha vuelto a situar como el criterio más importante para el inicio del TAR. Esta consideración deriva de la evidencia de múltiples cohortes en las que se demuestra que la cifra de linfocitos CD4+ es un predictor más importante de progresión clínica, mortalidad y beneficio del TAR que la CVP. Por este motivo, debe realizarse un recuento de linfocitos CD4+ en la primera visita para adoptar decisiones respecto al inicio de TAR. Por el contrario, la cifra de linfocitos CD4+ es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento. El fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico, y los cambios de TAR suelen estar condicionados por los valores de CVP.

Periodicidad de los controles

En la práctica asistencial debe efectuarse una determinación de linfocitos CD4+ cada 3 o 4 meses en pacientes asintomáticos. Debido a la variabilidad de la técnica (\pm 20%), siempre debe repetirse el recuento de linfocitos CD4+ antes de tomar cualquier decisión terapéutica⁵⁴⁻⁵⁶.

Carga viral plasmática del VIH

El objetivo del TAR es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. La CVP desciende rápidamente (1-2 \log_{10} /ml de plasma) tras

iniciar el TAR y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta⁵⁷⁻⁵⁹. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (< 500/ < 200 copias/ml) suelen alcanzarse tras una mediana de 3-8 semanas⁶⁰. En un estudio reciente, de las personas con CVP inferior a 100.000 copias/ml, el 75% tenían CVP < 200 copias/ml a las 8 semanas de iniciado el tratamiento. En personas que iniciaron TAR con CVP más altas (> 100.000 copias/ml), la mediana para alcanzar < 200 copias/ml fue de 9,2 semanas, lográndolo el 75% en 12,8 semanas⁵⁷. Para conseguir < 20-50 copias/ml se suelen necesitar 4 semanas más^{57,60}. Algunos pacientes, especialmente aquellos que parten con CVP altas, pueden tardar en lograr niveles < 20-50 copias/ml más de 24 semanas⁶¹.

Es importante obtener una CVP menor de 50/20 copias/ml, ya que se ha comprobado que sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático en pacientes cuya CVP se sitúa entre 50 y 500 copias/ml. La duración de la respuesta virológica a 18-24 meses es mucho mayor en los pacientes que logran alcanzar una CVP < 20 copias/ml, frente a aquellos que se mantienen con CVP entre 20 y 500 copias/ml^{58,62}. Sin embargo, no queda claro desde el punto de vista clínico que siempre haya que cambiar el TAR en pacientes con una CVP baja. De hecho, en un estudio reciente⁶³, pequeñas elevaciones temporales (*blips*) de la CVP (50-200 copias/ml) en pacientes con una respuesta virológica completa al TAR no se asociaron a una mayor incidencia de fracaso virológico tras 84 semanas de seguimiento. Algunos estudios han mostrado, sin embargo, un discreto mayor riesgo de fracaso en pacientes que experimentan frecuentes *blips*⁶⁴.

Sólo tienen significado los cambios en la CVP superiores a 3 veces o 0,5 \log_{10} de los niveles basales. Sobre la base de los datos de cinética viral en pacientes con TAR, los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

1. *Respuesta virológica completa.* CVP < 50/20 copias/ml a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes (disminución > 1 \log_{10} /ml) y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.
2. *No respuesta virológica.* Cualquiera de las siguientes situaciones definen la no respuesta virológica: a) disminución inicial < 1 \log_{10} /ml de la CVP a las 4-8 semanas tras el inicio o cambio de TAR; b) incremento de la CVP mayor de 3 veces o > 0,5 \log_{10} /ml con respecto al valor mínimo si no se logró una CVP indetectable (< 50 copias/ml); c) en los pacientes que tras alcanzar una CVP indetectable (< 50 copias/ml) ésta vuelva a ser detectable en 2 determinaciones consecutivas.

Usos clínicos

La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TAR, para definir el fracaso del mismo, y por tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento. Actualmente se admite que la CVP es un criterio secundario para el inicio del TAR, complementario a la cifra de linfocitos CD4+ (v. "Pacientes con TAR previo"). Para la monitorización de la eficacia del TAR se debe utilizar, siempre que sea posible, una técnica ultrasensible

de determinación de CVP. Se debe emplear de forma habitual la misma técnica. Se recomienda confirmar siempre la CVP con una segunda determinación antes de tomar decisiones terapéuticas.

Periodicidad de los controles

Es conveniente efectuar una determinación de CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TAR, como medida de la adherencia y para comprobar que existe una respuesta virológica. Posteriormente debe realizarse esta determinación cada 3-4 meses. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o tras ser vacunado (p. ej., vacuna antigripal o frente a la hepatitis B) pueden existir rebrotes transitorios de la CVP, por lo que si se dan estos hechos, se recomienda un nuevo análisis tras unas semanas⁶⁵.

Niveles plasmáticos de fármacos

Algunos estudios han demostrado la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y su eficacia o el desarrollo de toxicidad relacionada con éstos. Por este motivo, se ha sugerido que la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales podría ser útil para aumentar su eficacia virológica o disminuir su toxicidad⁶⁶.

Debe reconocerse que la monitorización de los niveles terapéuticos de fármacos tiene en la actualidad importantes limitaciones. En primer lugar, la medición de niveles plasmáticos se limita por el momento a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN) y a los inhibidores de la proteasa (IP). La medición de la forma activa intracelular (trifosfato) de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) presenta una variabilidad interpaciente e intrapaciente tan amplia que la invalida para el uso clínico. Aun en el caso de los NN y los IP, las variaciones interindividuales e, incluso, intraindividuales, influidas por diversos factores (interacciones con otros medicamentos, comidas, niveles de α_1 -glicoproteína, variaciones de las isoformas del citocromo P-450, etc.), dificultan la interpretación de las mediciones. Por otro lado, los datos que correlacionan niveles plasmáticos y eficacia derivan fundamentalmente de los estudios de desarrollo de los fármacos, utilizados en monoterapia^{67,68}. Los estudios realizados con regímenes de combinación han mostrado resultados dispares variando con factores diversos que incluyen, entre otros, línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos (distintos IP o NN) o, en el caso de los IP, potenciación con ritonavir⁶⁷⁻⁷⁴. En cuanto a los estudios de toxicidad, se ha demostrado que existe una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios (alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias de ritonavir, alteraciones renales de indinavir, hepatotoxicidad de nevirapina o alteraciones del sistema nervioso central de efavirenz), pero no con otros (exantema por NN o hiperlipemia y algunas alteraciones de la forma corporal secundarias a IP)⁷⁵⁻⁷⁷.

Se han realizado pocos estudios que hayan valorado de modo prospectivo la utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales. En uno de ellos (estudio ATHENA), el grupo de pacientes en los que se adoptaron decisiones basadas en la medición de los

niveles de nelfinavir e indinavir, tuvo menor toxicidad y mejor control virológico que el grupo de pacientes en los que no se realizó esta medición⁷⁸. En el estudio Pharmadapt, por el contrario, tomar decisiones basándose en los estudios de resistencia genotípicos y en la medición de niveles de fármacos no mostró beneficios respecto a utilizar sólo los estudios de resistencias⁷⁹.

Una de las aproximaciones más recientes en la búsqueda de parámetros que ayuden a predecir el éxito terapéutico de un TAR es la combinación de estudios de resistencias y estudios farmacocinéticos. El cociente inhibitorio es la variable que relaciona la concentración del fármaco (C_{min}) con la sensibilidad viral. El objetivo teórico del cociente inhibitorio es integrar ambas informaciones en un parámetro único que nos ayude a predecir una respuesta adecuada. Puede expresarse de diferentes maneras, pero la más habitual es el cociente de la C_{min}/CI_{50} (corregido por la unión a proteínas del fármaco) del aislado del propio paciente. El cociente inhibitorio requiere la realización del estudio fenotípico. Presenta la ventaja de un tratamiento mucho más individualizado y el inconveniente de que requiere técnicas laboriosas y caras. El cociente inhibitorio se ha mostrado útil principalmente en algunos IP⁸⁰⁻⁸².

Usos clínicos

No existen todavía datos que apoyen el uso sistemático en la práctica clínica de la monitorización de los niveles plasmáticos de NN o de IP en pacientes con TAR de inicio o de rescate. Podría, sin embargo, considerarse su uso en algunas situaciones concretas para evitar toxicidad relacionada con altos niveles de fármacos (indinavir, efavirenz) o para detectar interacciones negativas y difícilmente predecibles entre algunos fármacos (IP y NN), fundamentalmente en tratamientos de rescate.

Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

Selección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Las tasas de mutación para los retrovirus se estiman entre 10^{-4} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido y copia de la cadena de nucleótidos⁸³⁻⁸⁵. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4+ infectados que replican activamente es de alrededor de un día, y la vida media del virus en plasma se estima en 6 h⁸⁶⁻⁸⁹. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa del VIH y de la rápida renovación de la población viral produce una acumulación de una gran cantidad de variantes en la población viral que son denominadas cuasiespecies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} , dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos infectados⁹⁰.

Las mutaciones que confieren resistencias existen previamente en estas cuasiespecies, pero permanecen a niveles bajos en la población viral global hasta que surge la presión selectiva del TAR⁸⁸. Así pues, el tratamiento con fármacos antirretrovirales llevará a la aparición de variantes resistentes como población predominante en semanas o meses si el tratamiento no llega a suprimir de forma absoluta la replicación viral⁹¹⁻⁹⁴.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia: para cada fármaco existen unas llamadas "principales", cuya aparición está estrechamente ligada a la aparición de la resistencia en sí y que disminuyen la eficiencia biológica del virus (*fitness*), y otras "secundarias" que en menor medida también pueden contribuir a las resistencias y que en general modifican de forma positiva la *fitness* viral.

Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

La aparición de variantes resistentes puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas³⁴. Las técnicas genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas que son dianas de la acción de los fármacos (transcriptasa inversa y proteasa), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la mayoría de la población viral en presencia de concentraciones crecientes de los distintos fármacos. Ambas comparten ciertas limitaciones: por un lado, las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayor parte de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyen el 20% de la población viral; por otro, existen limitaciones técnicas que hacen difícil obtener resultados fiables cuando el nivel de CVP se sitúa por debajo de 1.000 copias/ml de ARN de VIH³⁴. Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TAR⁹⁵ y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente será sustituida a las pocas semanas por una sensible. Es importante interpretar el resultado de las pruebas de resistencias teniendo presente la historia previa de terapia antirretroviral.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen cada una ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí³⁴. Las técnicas genotípicas son más sencillas de realizar, más accesibles para la mayor parte de los laboratorios, más rápidas y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que un cambio en la sensibilidad hacia un fármaco concreto sea detectable en los ensayos fenotípicos. La mayor limitación de las técnicas genotípicas estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación, especialmente para algunos fármacos⁹⁶. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere un conocimiento previo por parte del clínico de las consecuencias habituales que tienen las mutaciones detectadas sobre la eficacia de distintos fármacos. Las técnicas fenotípicas tienen las ventajas de informar del efecto neto de la suma de distintas mutaciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a todos los fármacos antirretrovirales, hayan sido utilizados o no. Proporcionan, por tanto, información sobre las resistencias a los fármacos que recibe el paciente y sobre resistencias cruzadas a otros no usados. Existe una buena correlación entre los dos métodos existentes en la actualidad⁹⁷. Las mayores desventajas de las pruebas fenotípicas son su coste, su limitada disponibilidad y la mayor demora en la obtención de resultados. En este sentido, una de las compañías que comercializa una de las técnicas fenotípicas ha desarrollado el fenotipo virtual⁹⁸, obtenido desde una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Al indicar las mutaciones genotípicas que tiene una determinada muestra el ordenador indica su fenotipo teórico. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos⁹⁸.

En la bibliografía existen numerosos trabajos que han estudiado en los países desarrollados la frecuencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda y crónica por el VIH antes de recibir TAR. Sin embargo, para saber si estos datos tienen implicaciones terapéuticas en un país determinado es muy importante que se analicen los datos locales. En España se han realizado varios estudios en ambos escenarios⁹⁹⁻¹⁰¹. Existe un bajo nivel de mutaciones asociadas a resistencias primarias a AN, limitado todavía a un escaso número de pacientes y de fármacos, por lo que no parece necesaria la realización de estudios de resistencia antes de instaurar un TAR. Respecto a los NN y a los IP, no existen estudios publicados o comunicados, aunque datos preliminares de estudios en marcha parecen indicar que la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencias primarias a estos grupos de fármacos en España no superan de momento el 5%.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

En los pacientes con infección aguda por el VIH, la transmisión de cepas resistentes se ha acompañado de una respuesta virológica subóptima al TAR^{99,102}. En los pacientes con una infección crónica, se ha documentado desde hace años que existe una correlación entre la aparición de resistencias y la progresión clínica, demostrándose inicialmente que la aparición de resistencias a zidovudina (AZT) confiere un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte en pacientes tratados con este fármaco, independientemente de otros factores¹⁰³⁻¹⁰⁵. Con la aplicación de la CVP en la monitorización de los pacientes con infección por VIH, la relación entre aparición de resistencias y fracaso virológico se ha hecho más clara, aunque este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos: mientras que es muy claro para los inhibidores de la transcriptasa inversa, existen datos discordantes con los IP con los que se ha producido fracaso virológico sin evidencia de resistencias¹⁰⁶. Estos casos pueden tener dos interpretaciones. Por un lado, se ha observado que muchos de estos pacientes tienen niveles plasmáticos bajos de los IP y por tanto debe mejorarse el perfil farmacocinético de los IP combinándolos con ritonavir. Por otro lado, recientemente se ha descrito el fenómeno de resistencia celular al describirse la existencia de bombas de expulsión de los fármacos antirretrovirales en la membrana celular de los linfocitos y otras células. Se han descrito el MDRP-1 (glicoproteína-P) para los IP¹⁰⁵ y la MDRP-4 para los AN¹⁰⁷. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Los resultados de algunos estudios retrospectivos aportan datos preliminares que apoyan el uso de la determinación de resistencias en determinados contextos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Recientemente se han comunicado los resultados de varios estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico de los pacientes en TAR (tabla 1)^{108,111-120}. En ellos se compara la eficacia del cambio del TAR cuando se realiza sobre la base de las pruebas de resistencias (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con/sin consejo de expertos o sobre la base de la historia previa de fármacos antirretrovirales recibidos y/o a la experiencia

TABLA 1. Estudios prospectivos del uso de pruebas de resistencias

Estudio	Diseño	Número de pacientes	Duración (semanas)	Porcentaje de pacientes en primer fracaso terapéutico	Cambio en CVP log copias/ml	Porcentaje de pacientes con CVP < 400 copias/ml
VIRADAPT	GT frente a PCH	108	24	-40	-1,15 frente a -0,67 (p = 0,05)	32 frente a 14* (p = 0,067)
GART	GT frente a PCH	153	12	-50	-0,94 frente a -0,47 (p = 0,003)	34 frente a 22
ARGENTA	GT frente a PCH	74	12	-50	No disponible	27 frente a 12** (p = 0,02)
		174	24	-50	No disponible	21 frente a 17** (p = NS)
HAVANA	GT frente a PCH***	326	24	23	-1,1 frente a -0,8 (p = 0,02)	57 frente a 42 (p < 0,01)
VIRA 3001	FT frente a PCH	274	16	100	-1,23 frente a -0,87 (p = 0,004)	45 frente a 34 (p = 0,099)
CCTG575	FT frente a PCH	256	24	-80	-0,71 frente a -0,69 (p = NS)	48 frente a 48**
NARVAL	GT frente a FT frente a PCH***	541	12	-30	-0,94 frente a -0,93	41 frente a 33
					frente a -0,75	frente a 34
					(p = NS)	(p = NS)

*Límite de detección: 200 copias/ml. **Límite de detección: 500 copias/ml. ***Los estudios de resistencias eran interpretados por expertos. GT: genotipo; FT: fenotipo; PCH: práctica clínica habitual.

clínica de los médicos. Algunos estudios comparan dos métodos entre sí^{119,120}. Un metaanálisis de los primeros 6 estudios comunicados mostró que la utilización de los estudios genotípicos de resistencias para diseñar un TAR de rescate se asociaba con un control virológico, a los 3 y 6 meses, significativamente mayor que las decisiones adoptadas con el estándar de tratamiento¹²¹. Curiosamente, estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon métodos fenotípicos con el manejo estándar del TAR¹²¹. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se ha comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{119,120}. Se precisan nuevos estudios para aclarar cuál es el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TAR.

En las mujeres embarazadas, existe una clara relación entre el nivel de CVP y el riesgo de transmisión vertical¹²². Además, recientemente se ha observado que las mujeres embarazadas con cepas de VIH resistentes a la AZT tienen 5 veces más riesgo de transmisión vertical del VIH y este factor es independiente de la CVP¹²³.

Usos clínicos

El estudio de resistencias tiene utilidad para el manejo terapéutico óptimo de los pacientes, y también tiene un

TABLA 2. Indicaciones de pruebas de resistencias a fármacos antirretrovirales en la práctica clínica

A) Pacientes sin TAR previo
Infección aguda por el VIH (recomendar si se decide iniciar TAR)
Mujeres embarazadas (considerar)
Profilaxis postexposición (considerar en caso índice)
B) Pacientes pretratados
Fracaso del tratamiento previo
Recomendar entre primer y tercer fracaso
Considerar a partir del cuarto fracaso

beneficio para la comunidad, en términos de salud pública, al incidir directamente en una mejor utilización del TAR y así probablemente disminuir la aparición de resistencias potencialmente transmisibles.

En la actualidad se considera indicada una incorporación selectiva de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial (tabla 2). Este comité de acuerdo con las recomendaciones previas de GESIDA y del PNS^{14,124} ha valorado la realización de los estudios de resistencias en los siguientes escenarios:

A) Pacientes sin TAR previo: A.1, recomendar en la infección aguda por el VIH en los pacientes que vayan a recibir TAR; A.2, considerar en la profilaxis postexposición (PPE) ocupacional en el caso fuente; y A.3, considerar en todas las mujeres embarazadas.

B) Paciente con TAR: recomendar entre el primer y tercer fracaso y considerar a partir del cuarto.

Infección aguda por el VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, aunque puede pasar desapercibida puesto que se puede confundir con otros procesos virales leves adquiridos en la comunidad^{125,126}. Es por ello que debe sospecharse en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH y que tenga síntomas compatibles. Como en esta fase aún no hay anticuerpos (período ventana) debe determinarse la CVP del ARN del VIH-1 en plasma o, si no se puede realizar, efectuar la determinación del antígeno p24¹²⁷. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH-1 en plasma es del 100% y del 97%, respectivamente¹²⁷; los escasos falsos positivos por esta técnica suelen tener CVP baja (< 10.000 copias/ml). La sensibilidad y la especificidad de la antigenemia p24 en plasma es del 89% y del 100%, respectivamente¹²⁷. En general, la CVP del ARN del VIH-1 en plasma de estos pacientes está muy elevada y de magnitud mayor de 5 o 6 log₁₀/ml. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer unas 2 semanas después de la infección y la seroconversión se detecta 1-2 semanas después del inicio de los síntomas con las pruebas de ELISA actuales¹²⁸. Por el contrario, se puede detectar el ARN del VIH-1 en plasma la semana previa al inicio de los síntomas. En todos estos casos debe confirmarse la infección por el VIH-1 mediante *Western blot*. En la fase inicial el *Western blot* puede ser negativo o mostrar sólo alguna banda (indeterminado), por lo que debe repetirse unas semanas más tarde. El cuadro clínico de la primoinfección se suele presentar como un síndrome parecido al de la mononucleosis o una meningoencefalitis viral. La presencia de fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias se observa con más frecuencia en los pacientes con una primoinfección por el VIH-1¹²⁸. No deben confundirse los casos con primoinfección sintomática por el VIH con los seroconvertidores recientes, que son aquellos pacientes con una seroconversión documentada en los 6 meses previos.

En la actualidad existen numerosos grupos que han tratado estos pacientes con un TAR que incluye 2 AN y 1 IP. Con otras combinaciones sin IP existe poca experiencia. La elevadísima CVP de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa hacen poco recomendables combinaciones que no incluyan IP por el riesgo de desarrollo de resistencias que podría condicionar futuras opciones terapéuticas. La respuesta virológica e inmunológica a corto y medio plazo ha sido muy buena en todos los casos, sin haberse determinado el impacto clínico a medio o largo plazo de esta estrategia terapéutica (evidencias A con variables intermedias de medida, y evidencias B mediante cohortes), aunque algún estudio indica que la progresión clínica e inmunológica a corto y

medio plazo es menor en los pacientes tratados¹²⁶. Por ello, el TAR de la primoinfección por VIH es muy controvertido. Las ventajas teóricas de iniciar el TAR en la fase aguda son: acortar la sintomatología, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas, y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4+) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{126,129-132}, lo que podría permitir desde el punto de vista teórico el control inmunológico de la infección por el VIH sin necesidad de TAR. Sin embargo, la inmunidad específica frente al VIH sólo se ha restaurado cuando el TAR se ha administrado en los primeros días de la infección aguda, antes de la seroconversión¹³³. Un estudio piloto que incluyó 8 pacientes que iniciaron el TAR durante la primera semana de inicio de los síntomas, mostró posteriormente un buen control a corto y medio plazo de la infección por el VIH en ausencia de TAR en cinco de ellos. Este fenómeno también se ha observado en modelos animales¹³⁴, donde el TAR de la infección aguda por SIV permitió tras varias interrupciones del mismo el control inmunológico de la infección sin TAR. Sin embargo, si el TAR se inicia inmediatamente después de la seroconversión, los resultados no son tan buenos. En un estudio piloto con 12 pacientes que recibieron TAR en los primeros 3 meses desde el inicio de los síntomas, sólo cuatro de ellos tuvieron un adecuado control inmunológico de la infección tras 3 ciclos de interrupciones del TAR¹³⁵. Otras estrategias como la administración de TAR y de vacunas terapéuticas con el fin de restaurar la respuesta proliferativa VIH específica se están evaluando en la actualidad¹³⁶. La limitación más importante de este enfoque es la demostración de que el TAR precoz no consigue la erradicación del VIH¹²⁶, ya que no evita la integración del ADN proviral y, por tanto, si las estrategias inmunológicas no funcionan, el TAR deberá ser indefinido. Además, se desconoce el nivel de CVP (*set point*) que tendrán a los 6 meses los pacientes tratados precozmente y por tanto podemos estar tratando a pacientes que hubieran resultado no progresores. Finalmente, como el TAR es indefinido deben tenerse en cuenta los problemas de adherencia, aparición de resistencias y toxicidad crónica. En este sentido, hay que destacar que estudios recientes han observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses es similar a la de los pacientes con una infección crónica por el VIH¹³⁷⁻¹³⁹.

Recomendaciones. Este comité considera que no existen suficientes evidencias científicas en la bibliografía para recomendar en la práctica clínica el TAR a los pacientes con una infección aguda por el VIH, a no ser que existan manifestaciones clínicas graves durante la fase sintomática o que el paciente desee el TAR una vez se le hayan explicado sus ventajas e inconvenientes y no se haya producido la seroconversión (*nivel C*). En los pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios de TAR a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, este comité recomienda que estos pacientes se incluyan en ensayos clínicos o protocolos de estudio. En el caso de que un paciente inicie TAR, se recomienda al menos tratamiento

triple con IP y determinar resistencias genotípicas por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes.

Infección crónica por el VIH

Pacientes sin TAR previo

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

Cuándo iniciar el TAR

El TAR triple con o sin IP ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH al ser las distintas combinaciones lo suficientemente potentes para reducir a límites indetectables la carga viral en plasma y tejido linfático de forma duradera y permitir restaurar al menos parcialmente el sistema inmunológico^{11,29,30} (v. "Linfocitos CD4+"). Estos resultados tan espectaculares, que en pacientes en una fase precoz de la infección crónica pueden llegar "casi" a normalizar su sistema inmunitario, han sido oscurecidos por la toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia al TAR, la aparición de resistencias y la limitación de futuras opciones terapéuticas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida^{13,34}. Por todas estas razones, las recomendaciones de TAR son actualmente más conservadoras. En espera de tener combinaciones más activas y seguras, este comité recomienda valorar el riesgo que tienen los pacientes de progresar a sida a corto y medio plazo para decidir si debe iniciarse el TAR.

Evaluación del riesgo de progresión. La CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH^{140,141}. Aunque se ha descrito que las mujeres pueden tener unos niveles más bajos de CVP que los varones, estas diferencias desaparecen en los pacientes inmunodeprimidos^{142,143}.

Existe evidencia basada en ensayos clínicos y estudios observacionales que apoyan el inicio del TAR en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 cél./ μ l. En cambio, no existen ensayos aleatorizados en pacientes con linfocitos CD4+ > 200 cél./ μ l que indiquen cuál es el mejor momento para iniciar el TAR. Sin embargo, y a pesar de sus limitaciones, existen estudios de cohortes observacionales, con pacientes tratados o no, que pueden ayudar a la hora de decidir el inicio del TAR en personas infectadas por el VIH asintomáticas.

Riesgo de progresión en pacientes no tratados. Los estudios observacionales en pacientes no tratados han puesto de manifiesto la importancia de la CVP y de los linfocitos CD4+ como marcadores pronósticos de progresión a sida. El estudio MACS apoya el inicio del TAR cuando los linfocitos CD4+ son inferiores a 200 cél./ μ l, ya que el riesgo de progresión a sida es alto a los 3 años, variando del 14,3 al 85,5% en función de la CVP. El riesgo de progresión a sida es del 38,5% en pacientes con linfocitos CD4+ entre 201-350 cél./ μ l

comparado con el 14,3% en pacientes con más de 350 cél./ μ l. Una evaluación de 231 pacientes con linfocitos CD4+ entre 201 y 350 cél./ μ l demuestra que el riesgo de progresión a sida a los 3 años es muy bajo (4,1%) si la CVP medida por PCR es inferior a 20.000 copias/ml, mientras que el riesgo aumenta si la CVP se encuentra entre 20.001-55.000 copias/ml (36,4%) o si es mayor de 55.000 copias/ml (64,4%). Asimismo, en pacientes con linfocitos CD4+ por encima de 350 cél./ μ l el riesgo de progresión es bajo si la CVP es inferior a 20.000 copias/ml, aumentando al 14,8% si la CVP está entre 20.001 y 55.000 copias/ml y al 39,6% si está por encima de 55.000 copias/ml (CVP medida por PCR)⁸. Aunque los estudios observacionales en pacientes no tratados no pueden valorar los efectos de la terapia ni el momento óptimo para iniciarla, aportan información valiosa sobre el riesgo de progresión en ausencia de terapia.

El debate actual se centra en torno a cuál debe ser el criterio a utilizar para decidir el inicio del TAR y cuál es el momento óptimo para ello. Globalmente, los artículos y comunicaciones pueden agruparse en torno a aquellas que defienden un inicio más precoz y las que sugieren la conveniencia de un comienzo más tardío. Debe entenderse, en cualquier caso, que la definición de precoz o tardío es totalmente arbitraria y ha variado con el tiempo. En la actualidad, el límite entre precoz y tardío se ha situado en 350 linfocitos CD4+/ μ l (en otros tiempos el límite se situó en 500 cél./ μ l). Los datos del estudio MACS han constituido la base para establecer el punto de corte en 350 cél./ μ l. En general, los pacientes con linfocitos CD4+ por encima de esta cifra tienen un riesgo de progresión clínica significativamente más bajo que los que tienen cifras inferiores. Debe recordarse, sin embargo, que los pacientes con cifras más próximas a 200 cél./ μ l y con CVP baja tienen también un riesgo de progresión muy bajo.

Respuesta virológica e inmunológica en función del momento del inicio del TAR. Otros estudios apoyan la idea de que no existen diferencias en la respuesta cuando el tratamiento se inicia con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cél./ μ l o cuando éstos son superiores a 350 cél./ μ l. En general, la mayoría de los estudios que han examinado la respuesta virológica y/o inmunológica en ambos puntos de corte concluyen que no existen diferencias apreciables durante el período de seguimiento. El estudio ICONA es un estudio observacional, de cohortes, italiano, que tiene como objetivo comparar la respuesta inmunológica y virológica al TAR en pacientes sin terapia previa en relación con la situación inmunológica basal. Se incluyeron 1.421 pacientes con infección crónica y una mediana basal de linfocitos CD4+ de 272 cél./ μ l y una mediana de CVP de 4,84 log₁₀. No se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunológica ni virológica entre los pacientes que tenían unos linfocitos CD4+ > 350 cél./ μ l y los que tenían entre 200 y 350 cél./ μ l¹⁴⁴.

En otro estudio se examina la correlación entre la respuesta virológica al TAR y los linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyeron 3.226 pacientes sin terapia previa que iniciaron TAR y fueron seguidos durante una mediana de 119 semanas. El 85% alcanzaron CVP indetectable (< 500 copias/ml) en la semana 32. No se observó ninguna

TABLA 3. Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH

Linfocitos CD4 (cél./ μ l)	Pacientes asintomáticos
< 200	Recomendar siempre
200-350	Recomendar en la mayoría de las ocasiones*
> 350	Diferir

*En general, en los pacientes con linfocitos CD4 + entre 200 y 350 μ l se debe recomendar el inicio de TAR. Sin embargo, en determinadas circunstancias puede diferirse: cuando los linfocitos CD4 se mantienen de manera estable en una cifra más próxima a 350 μ l y tienen una carga viral baja (aproximadamente inferior a 10.000 copias/ml por la técnica b-ADN o inferior a 20.000 copias/ml por reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).

Nota: En los pacientes con una infección por VIH sintomática (eventos B y C de la clasificación de los Centers for Disease Control) se recomienda iniciar el TAR en todos los casos.

diferencia en alcanzar una CVP indetectable en la semana 32, en relación con los linfocitos CD4+ o las CVP basales. El fracaso virológico no se correlacionó con menores cifras de linfocitos CD4+ o mayor CVP basal. Sin embargo, los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml tuvieron una respuesta virológica más lenta¹⁴⁵.

Respuesta clínica (progresión a sida y mortalidad) en función del momento del inicio del TAR. En otros estudios se evalúa la tasa de progresión y/o muerte en función de la situación inmunológica y/o virológica previa al inicio del TAR. En un estudio canadiense se examinó la tasa de progresión de la enfermedad en relación con los linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyeron 1.219 pacientes sin terapia previa, que iniciaron triple terapia entre agosto de 1996 y septiembre de 1999. Los pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 50 μ l y aquellos que tenían entre 50 y 199 μ l tuvieron una probabilidad de morir de 6,67 y 3,41 veces mayor, respectivamente, que los pacientes con más de 200 linfocitos CD4+/ μ l. Los linfocitos CD4+ fueron el único factor pronóstico independiente de progresión a sida o muerte. Los pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/ml (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems) tuvieron una mejor supervivencia pero sólo en el estudio univariante, no en el multivariante¹⁴⁶.

En un estudio realizado en Estados Unidos que incluyó a 5.110 pacientes se analizó el riesgo de muerte en función de la cifra de linfocitos CD4+ más próxima al inicio del TAR con 2 o 3 fármacos. El riesgo de muerte resultó significativamente más elevado (más de 2 veces) en los que iniciaron el TAR con menos de 200 linfocitos CD4+/ μ l respecto a los que empezaron con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500 μ l; también hubo un aumento (no significativo estadísticamente) del riesgo de muerte (casi el doble) en aquellos que iniciaron tratamiento con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 μ l. También observaron que los pacientes con sida, una vez ajustados los linfocitos CD4+, tenían un riesgo relativo de muerte de 2,6 respecto a aquellos sin sida, y que los pacientes tratados con 2 fármacos tenían una mortalidad 1,5 veces más elevada que aquellos tratados con 3 fármacos una vez controlados otros factores¹⁴⁷.

El análisis de la cohorte de la Johns Hopkins University pretende determinar si la CVP y los linfocitos

CD4+ previos al inicio del TAR se correlacionan con la progresión a sida o muerte. Se comparó un grupo de pacientes que iniciaron TAR (n = 530) frente a los que no la recibieron (n = 484). La media de seguimiento de la cohorte fue de 22 meses. Cuando los linfocitos CD4 eran inferiores a 200 μ l los pacientes que recibieron TAR tuvieron un menor riesgo de progresión clínica o muerte. Por encima de 200 linfocitos CD4+/ μ l no hubo diferencias significativas en cuanto a progresión clínica o muerte entre ambos grupos. En los pacientes que recibieron TAR, los niveles de CVP basal no se correlacionaron con la progresión de la enfermedad en ninguno de los estratos de linfocitos CD4+. En un análisis multivariante, los linfocitos CD4+ por debajo de 200 μ l fue el mejor predictor de progresión¹⁴⁸.

En otro estudio se analizan conjuntamente varias cohortes, entre ellas la suiza, la de Amsterdam, la Chorus de Estados Unidos y otras. En total se incluyeron 12.040 pacientes con infección VIH. El riesgo de progresión a sida o muerte no difiere cuando el TAR se comienza con CD4+ > 350 μ l o entre 200 y 349 μ l. El riesgo de progresión es significativamente mayor en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 μ l. Los pacientes con una CVP de más de 100.000 copias/ml también tienen un riesgo mayor de progresión¹⁴⁹.

Los datos de estos estudios observacionales sugieren:

1. El inicio del tratamiento debe poner más énfasis en la cifra de linfocitos CD4+ que en la CVP. Hay que tener en cuenta que la depleción de linfocitos CD4+ es más rápida con niveles más altos de CVP, por lo que debería controlarse más estrechamente a los pacientes con CVP elevadas. La CVP puede ayudar a decidir en determinadas situaciones, especialmente cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 μ l.

2. En pacientes con linfocitos CD4+ por debajo de 200 μ l es claro el beneficio clínico de recibir TAR. Esperar hasta que los linfocitos CD4+ estén por debajo de 200 μ l puede exponer a los pacientes al riesgo de enfermedades oportunistas.

3. No se ha observado una clara diferencia en la respuesta inmunológica y/o virológica ni clínica entre los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 μ l y aquellos que lo inician cuando los linfocitos CD4 son superiores a 350 μ l. En algún estudio se ha observado una mayor tendencia a la progresión en los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 μ l.

Recomendaciones. La decisión de inicio de un TAR debe basarse en tres elementos: la sintomatología, el recuento de linfocitos CD4+ y la CVP.

En los pacientes con una *infección por VIH sintomática* (eventos B y C de la clasificación de los CDC)¹⁵⁰ se recomienda iniciar el TAR en todos los casos (*nivel A*). Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el TAR puede diferirse unas semanas si las circunstancias clínicas lo aconsejan.

En los pacientes con una *infección por VIH asintomática* el inicio del TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4+/ μ l y en la CVP (tabla 3):

1. En pacientes con linfocitos CD4+ < 200 cél./µl se recomienda iniciar el TAR (*nivel A*).

2. En los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cél./µl se debe recomendar el inicio de TAR en la mayoría de las ocasiones (*niveles B y C*). No obstante, se podría diferir en aquellos con recuentos de linfocitos CD4+ que se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 cél./µl y con CVP baja (aproximadamente inferior a 10.000 copias/ml por la técnica b-ADN o inferior a 20.000 copias/ml por PCR).

3. En los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 cél./µl puede diferirse el inicio del TAR (*niveles B y C*).

El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente teniendo en cuenta las consideraciones previas. Antes de tomar esta decisión deben efectuarse, al menos, 2 determinaciones de linfocitos CD4+ y de CVP, para confirmar los resultados. Además, debe prepararse al paciente para el inicio del TAR, discutiendo con él las distintas opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico a su estilo de vida y valorando el riesgo de mala adherencia¹³.

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

En el momento actual, el TAR con combinaciones de al menos 3 fármacos que incluyan 2 AN y 1/2 IP o 1 NN, o bien 3 AN constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH (tablas 4 y 5)⁷⁻⁹. Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP < 50 a < 20 copias/ml en el 50-60% de los casos a las 48 semanas^{7-9,151}.

La elección de un régimen antirretroviral determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes, que deben tener en cuenta aspectos relacionados con grado de inmunosupresión y CVP basal del paciente, adherencia, complejidad de la posología, restricciones alimentarias que puede comportar, tipo de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, potenciales interacciones farmacocinéticas y futuras opciones terapéuticas que se reservan en caso de fracaso terapéutico.

Respecto a las distintas combinaciones de TAR, este comité quiere hacer varias puntualizaciones.

Primera, en los pacientes con inmunodepresión avanzada (linfocitos CD4+ < 50 cél./µl), las combinaciones con 2 AN e IP son aquellas con las que se tiene una mayor experiencia²⁴⁻²⁶. El TAR que incluye IP ha reducido la mortalidad y la incidencia de las infecciones oportunistas en los pacientes con sida^{28,30} y ha demostrado que es posible la restauración del sistema inmunológico, pudiéndose retirar con seguridad las profilaxis de las infecciones oportunistas en esos pacientes^{11,41,47}. En los estudios con 2 AN y 1 NN (Atlantic y DMP-006)^{152,153} o 3 AN (CNA-3005)¹⁵⁴ se incluyeron pacientes menos inmunodeprimidos. De hecho, sólo el ensayo DMP-006¹⁵² incluyó pacientes con linfocitos CD4+ entre 50 y 100 cél./µl, pero la mediana de linfocitos CD4+ de los casos incluidos fue de 345 cél./µl. En un subestudio de este ensayo clínico realizado en un número pequeño de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ entre 50 y 100 cél./µl, se observó un aumento de la cifra absoluta de linfocitos CD4+ a las 48 semanas similar a la de las ramas

TABLA 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral recomendadas en pacientes con infección crónica por VIH no tratados previamente

2 AN + 1 o 2 IP 2 AN + 1 NN 3 AN
1. En pacientes con CVP > 100.000 copias/ml (por Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic System o su equivalente con otras técnicas) no se recomienda el uso de 3 AN y existe poca experiencia para recomendar nevirapina
2. En pacientes muy inmunodeprimidos (CD4 < 100) cél./µl existe poca experiencia para recomendar la combinación de 3 AN o la de 2 AN y 1 NN
3. En la combinación de 3 AN uno de ellos debe ser abacavir

AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; CVP: carga viral plasmática.

TABLA 5. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa

Dos análogos de nucleósidos	Tercer fármaco
Combinaciones posibles	
Estavudina + didanosina	Abacavir
Estavudina + lamivudina	Efavirenz
Didanosina + lamivudina	Indinavir
Zidovudina + didanosina	Nelfinavir
Zidovudina + lamivudina	Nevirapina
Zidovudina + zalcitabina	Ritonavir
	Ritonavir + amprenavir
	Ritonavir + indinavir
	Ritonavir + lopinavir
	Ritonavir + saquinavir
Combinaciones no recomendadas	
Estavudina + zidovudina	Saquinavir-CGD
Zalcitabina + estavudina	
Zalcitabina + didanosina	
Zalcitabina + lamivudina	

- Los fármacos y combinaciones listados en esta tabla siguen un orden alfabético y no de preferencia
- Para la elección de una pauta concreta debe tenerse en cuenta que los niveles de evidencia no son los mismos para las distintas combinaciones (v. texto)
- En pacientes con CVP > 100.000 copias/ml (por Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic System o su equivalente con otras técnicas) no se recomienda el uso de 3 AN y existe poca experiencia para recomendar nevirapina
- En pacientes muy inmunodeprimidos (CD4 < 100) existe poca experiencia para recomendar la combinación de 3 AN o la de 2 AN y 1 NN

AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; CVP: carga viral plasmática.

con un IP¹⁵⁵. Es probable que la restauración inmunológica sea posible con combinaciones que no incluyan IP, pero aún existen pocos estudios publicados en este sentido. Recientemente se ha realizado un estudio de cohortes en el que se compara la eficacia de una pauta con IP frente a otra con efavirenz en pacientes sin terapia previa y con linfocitos CD4+ < 100 cél./µl. No hubo diferencias entre los 2 grupos en relación con la respuesta virológica, inmunológica o clínica¹⁵⁶.

Segunda, existe menos experiencia en la práctica clínica con las combinaciones con 3 AN y hay datos que indican

TABLA 6. Ventajas e inconvenientes de las combinaciones del tratamiento antirretroviral

Combinaciones de antirretrovirales	Ventajas	Inconvenientes
2 AN + 1/2 IP	Combinación con mayor tiempo de experiencia Eficacia clínica demostrada	Posología compleja Interacciones farmacocinéticas Dificulta futuros tratamientos con IP Toxicidad limitante a medio y largo plazo
2 AN + 1 NN	Permite diferir IP Posología sencilla	Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave Interacciones farmacocinéticas Invalida futuros tratamientos con NN
3 AN	Permite diferir IP y NN Posología sencilla	Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave Menor potencia que las otras combinaciones en pacientes con CVP elevadas Limita futuros tratamientos con AN

AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos;
 NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos;
 IP: inhibidores de la proteasa.

que probablemente sean menos eficaces que los otros regímenes cuando los pacientes tienen CVP muy elevadas^{153,154}.

Tercera, existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las 3 familias (AN, NN e IP); aunque este TAR puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable en este escenario⁷⁻⁹. Lo mismo ocurre con las pautas de TAR de 2 IP solamente⁷⁻⁹.

Cuarta, aunque en algún ensayo clínico la combinación de 1 NN y 1 IP ha demostrado una eficacia similar al TAR triple con IP¹⁵², los estudios son escasos para recomendar este TAR doble.

Recomendaciones. Como terapia de inicio pueden utilizarse 2 AN + 1 o 2 IP, 2 AN + 1 NN o 3 AN (*nivel A*), aunque deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

1. En pacientes con CVP > 100.000 copias/ml (por Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems o su equivalente con otras técnicas) no se recomienda el uso de 3 AN y existe poca experiencia para recomendar nevirapina.

2. En pacientes muy inmunodeprimidos (linfocitos CD4+ < 100 cél./μl) existe poca experiencia para recomendar la combinación de 3 AN o la de 2 AN y 1 NN.

3. Cuando se utilizan 3 AN, uno de ellos debe ser abacavir (tablas 4-6).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Están comercializados en España 6 AN: AZT, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y abacavir. Sus principales características se describen en la tabla 7^{8,157-159}. La combinación de 2 AN está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples⁷⁻⁹. El comité considera que las combinaciones de elección son AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + ddI y d4T + 3TC ya que han demostrado su eficacia desde hace años en muchos ensayos clínicos (tabla 5). Aunque no existe todavía suficiente información, si se utiliza abacavir como uno de los 2 AN que forman la base de la terapia triple, y no como tercer nucleósido, podría combinarse teóricamente de igual forma con AZT, ddI, 3TC o d4T, aunque existen más datos de su combinación con AZT y con 3TC¹⁵⁴. En cualquier caso, la elección final debe individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco y la situación clínica y preferencias del paciente (tabla 7). Podría facilitar la adherencia la asociación de AZT y 3TC en una misma presentación comercial¹⁶⁰. Las combinaciones de AZT + ddC o ddI + 3TC pueden ser una alternativa en algunos casos, aunque en el primer caso debe tenerse en cuenta la potencial neurotoxicidad del ddC y en el segundo la escasa información clínica que existe. El comité considera que no deben administrarse las combinaciones de AZT con d4T por antagonismo y de ddC con ddI, d4T o 3TC por su neurotoxicidad sinérgica en las dos primeras combinaciones y por falta de datos en la tercera (tabla 5)^{7-9,157-159}.

En general, los AN deben administrarse 2 veces al día, excepto la ddI que se administra una vez al día. Recientemente se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento la presentación de 3TC 300 mg para su administración una vez al día. Por otra parte, en un estudio reciente en fase 3 se ha demostrado que la formulación de liberación prolongada de d4T, 1 vez al día, es tan eficaz y de tolerancia similar a la formulación estándar de d4T, 2 veces al día, ambas en combinación con 3TC y efavirenz¹⁶¹.

El tenofovir en un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido que se administra una vez al día a una dosis de 300 mg y que será comercializado en los próximos meses en nuestro país. En la fecha en que se emiten estas recomendaciones no existen datos de su uso en pacientes sin terapia previa, aunque existen ensayos clínicos en fase 3 que se están realizando en este contexto (tabla 7).

Recomendaciones. Las combinaciones de AN de elección para formar parte de regímenes triples o cuádruples de inicio son AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + ddI y d4T + 3TC (*nivel A*). Las combinaciones de AZT + ddC o ddI + 3TC o abacavir + 1 AN pueden ser una alternativa en algunas ocasiones, aunque debe tenerse en cuenta la potencial neurotoxicidad del ddC con la primera combinación y la escasa información clínica que existe con las dos últimas. No se recomiendan las siguientes combinaciones: AZT + d4T, ddC + ddI, ddC + d4T y ddC + 3TC.

Combinaciones de TAR con tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

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

El CNA3005 es un estudio controlado con placebo, doble ciego y de equivalencia en el que se comparó AZT + 3TC + abacavir frente a AZT + 3TC + indinavir. La principal conclusión fue que ambos regímenes eran equivalentes en lo que se refiere a alcanzar una CVP < 400 copias/ml. Sin embargo, en el grupo con CVP > 100.000 copias/ml (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems), el régimen basado en abacavir era inferior al de indinavir en la supresión de la CVP por debajo de 50 copias/ml¹⁵⁴. El estudio CNA3014 es un estudio abierto que comparó la eficacia y tolerancia de abacavir (n = 169) frente a indinavir (n = 173) combinados con la asociación de AZT y 3TC en una misma presentación comercial¹⁶². Se alcanzó CVP indetectable en un porcentaje similar de pacientes, incluso entre aquellos con CVP basal > 100.000 copias/ml. Al año de seguimiento, el 59% (abacavir) frente al 48% (indinavir) lograron una CVP < 50 copias/ml en el análisis por intención de tratamiento (p = NS). Una ventaja añadida de la combinación de AZT + 3TC + abacavir es que existe una presentación comercial con la asociación de los 3 fármacos que permite su administración en forma de un comprimido 2 veces al día (tabla 7).

En el estudio ATLANTIC, un ensayo clínico abierto sin diseño de equivalencia, en el que se incluyeron 298 pacientes previamente no tratados con una mediana de linfocitos CD4 de 406 cél./ μ l y una mediana de CVP de 4,2 log₁₀. La combinación de d4T + ddI y 3TC no demostró diferencias de eficacia antiviral frente a las pautas de d4T + ddI + nevirapina y d4T + ddI + indinavir. La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas (análisis de intención de tratar) fue de 40, 49 y 49%. En un análisis en tratamiento los pacientes con la pauta de d4T + ddI + 3TC tuvieron una respuesta significativamente inferior (67, 82 y 91%, respectivamente)¹⁵³. Asimismo, la eficacia de los 3 AN fue menor que las otras combinaciones cuando la CVP era superior a 58.519 copias/ml (42, 56 y 80%, respectivamente) (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems)^{153, 154}.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Sólo 2 NN están comercializados en España: nevirapina y efavirenz. Sus principales características se describen en la tabla 8^{8,157-159}. Ambos fármacos son inductores del citocromo P-450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. El efavirenz se administra una vez al día (3 cápsulas de 200 mg). La nevirapina se recomienda administrarla de la siguiente forma: 1 comprimido de 200 mg al día durante 14 días y posteriormente 1 comprimido de 200 mg 2 veces al día. Existen estudios que apoyan el uso de nevirapina 1 vez al día (2 comprimidos de 200 mg), aunque esta forma no está todavía autorizada por las agencias reguladoras^{153,163,164}. Estos fármacos deben utilizarse en combinaciones potentes, ya que si no se consigue una supresión completa de la CVP pueden aparecer mutaciones que originan resistencia cruzada a todos los fármacos de esta familia³⁴. La delavirdina es un inhibidor del citocromo P-450 y debe

administrarse 3 veces al día^{8,157-159}. Los resultados preliminares con AZT y 3TC en pacientes sin TAR previo son equiparables a las otras combinaciones⁷⁻⁹. Sin embargo, existe poca experiencia clínica y no está comercializada en España.

La nevirapina ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TAR previo¹⁶⁵. Se han publicado 2 estudios que comparan regímenes de TAR con nevirapina frente a regímenes con IP: indinavir (ATLANTIC) y nelfinavir (COMBINE)^{153,164}. Ambos incluyeron un número relativamente bajo de pacientes con CVP elevadas, lo que impide conocer la eficacia de nevirapina frente a IP en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml. No obstante, en el estudio Combine no se observaron diferencias entre nevirapina y nelfinavir en un subgrupo pequeño de pacientes con CVP > 100.000 copias/ml (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems). En un trabajo que analiza los datos de diversos estudios con nevirapina en pacientes sin TAR previo, se encuentra que 82 de 99 (83%) pacientes con CVP > 100.000 copias/ml alcanzaron CVP indetectable a los 6 meses¹⁶⁶.

El efavirenz, combinado con AZT y 3TC ha demostrado mayor eficacia virológica (a 48 y 144 semanas) que indinavir, AZT y 3TC (estudio DMP-006)^{152,167}. El efavirenz ha demostrado eficacia en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems)¹⁵⁴ o gravemente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4+/ μ l)¹⁵⁵ y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP¹⁶⁸. Las combinaciones de efavirenz con d4T y ddI o con d4T y 3TC tienen una actividad similar¹⁶⁹. Este fármaco está contraindicado durante el embarazo⁸.

La eficacia comparativa entre pautas con NN y pautas con IP se ha estudiado también en varios estudios de cohortes. En dos de ellos se ha demostrado una mejor respuesta virológica (aunque no inmunológica) en los pacientes tratados con efavirenz^{170,171}. En un tercer estudio con un gran número de pacientes, la eficacia virológica inicial resultó similar entre las pautas con IP y las pautas con NN. Sin embargo, se observó que el riesgo de fracaso virológico era menor en los regímenes que contenían IP¹⁷². En un meta-análisis de 23 ensayos clínicos y más de 3.200 pacientes se observó una eficacia similar entre las posibles 3 pautas de inicio (3 AN, pautas con IP o pautas con NN). A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 46% en las pautas con IP, del 51% en las pautas con NN y del 45% en las pautas con 3 AN. La recuperación inmunológica fue similar en los 3 grupos. El número de pastillas diarias fue un parámetro relacionado negativamente con la posibilidad de alcanzar CVP indetectable¹⁵¹.

No existen ensayos clínicos que hayan comparado los NN entre sí, aunque los resultados de estudios de cohortes sugieren que la eficacia virológica de efavirenz es superior a la de nevirapina, en particular en pacientes con CVP elevadas¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Recomendaciones. En cuanto a la elección del tipo de NN, este comité no tiene ninguna preferencia en los pacientes con una CVP < 100.000 copias/ml (por Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems o su equivalente con otras técnicas) y la elección final depende de los factores farmacológicos de cada fármaco, de sus efectos

TABLA 7. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Zalcitabina (ddC)
Nombre comercial	Retrovir® Combivir®** Trizivir®**	Videx®	Hivid®
Dosis recomendada	250-300 mg b.i.d.	< 60 kg: 250 mg q.d. o 125 mg b.i.d. > 60 kg: 400 mg q.d. o 200 mg b.i.d.	0,75 mg t.i.d.
Presentaciones comerciales	Cápsulas 100, 250 mg y comprimidos 300 mg Solución oral 10 mg/ml Vial i.v. (10 mg/ml)	Comprimidos 25, 50, 100, 150 y 200 mg Cápsulas entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg Solución oral 5 y 10 mg/ml	Comprimidos 0,75 mg
Biodisponibilidad oral	60-70 %	30-40 % Espaciar 2 h con algunos fármacos ^a	85 % Espaciar 2 h con antiácidos e isoniacida
Vida media en suero	1,1 h	1,6 h	1,2 h
Vida media intracelular	3 h	25 h	3 h
C _{máx}	1,8 µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)
CI ₅₀	0,061 µg/ml (0,23 µM)	0,116 µg/ml (0,49 µM)	0,0004-0,04 µg/ml (0,0019-0,19 µM)
Penetración en LCR	50-85 %	20 %	20 %
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Restricción dietética	No	Sí	No
Metabolización	Glucuronconjugación hepática	Hepática 50 %	Hepática 5-10 %
Excreción	Renal (15 % inalterado)	Renal (50 % inalterado)	Renal (70 % inalterado) y fecal < 10 %
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	C
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento transaminasas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b
Interacciones Asociaciones contraindicadas	d4T	ddC	ddI, 3TC Disulfiram Metronidazol Pentamidina i.v. Vincristina

Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ^d
Zerit [®]	Epivir [®] Combivir ^{®**} Trizivir ^{®***}	Ziagen [®] **Trizivir [®]	Viread [®]
< 60 kg: 30 mg b.i.d. > 60 kg: 40 mg b.i.d.	150 mg b.i.d. 300 mg q.d.	300 mg b.i.d.	300 mg q.d.
Cápsulas 15, 20, 30 y 40 mg Solución oral 1 mg/ml	Comprimidos 150 mg Comprimidos 300 mg Solución oral 10 mg/ml	Comprimidos 300 mg Solución oral 20 mg/ml	Comprimidos 300 mg (medicamento extranjero)
85 %	85 %	83 %	40 % (profármaco con alimentos)
1 h	3-6 h	1,5 h	10-14 h (profármaco con alimentos)
3,5 h	12 h	3,3 h	12-15 h (en linfocitos activados) 33-50 h (en el resto de linfocitos)
0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	3,0 µg/ml (10,7 µM)	362 ng/ml (1,2 µM)
0,002-0,9 µg/ml (0,0089-4 µM)	0,002-0,3 µg/ml (0,0087-1,308 µM)	0,07-1,04 µg/ml (0,26-3,7 µM)	< 3 ng/ml (< 0,01 µM)
40 %	10 %	27-33 %	No se dispone de datos
VIH-1,2	VIH-1,2, VHB	VIH-1,2	VIH-1,2, VHB
No	No	No	Administrar junto con alimentos
Hepática 50 %		Glucronoconjugación hepática Alcohol deshidrogenasa	Metabolismo sistémico escaso TDF (profármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas
Renal (50 % inalterado)	Renal (70 % inalterado)	Renal 83 % (2 % inalterado y 81 % metabolitos)	70-80 % renal inalterado
C	C	C	No se dispone de datos
Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b	(Toxicidad mínima) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b	Hipersensibilidad (3 %) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^b	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria
AZT	ddC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	No se han descrito hasta el momento	No se han descrito hasta el momento

(Continúa)

TABLA 7. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Zalcitabina (ddC)
Interacciones			
Inmunosupresores	<i>In vitro</i> , el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de abacavir, ddI y tenofovir de forma dosis-dependiente. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo <i>in vitro</i> con AZT y d4T. Se desconoce su significado clínico		
Interferón/ribavirina	Ribavirina ^d ha mostrado inhibir <i>in vitro</i> la fosforilación intracelular de AZT y d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral. Con el interferón β (Avonex [®] , Rebif [®] , Betaferon [®]) se han descrito aumentos de 3 veces en la vida media de AZT y con interferón α (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 interferón β. Con interferón α la interacción es menor y probablemente no requiera ajuste de dosis. Estudios <i>in vitro</i> han mostrado sinergia entre AZT e interferón α frente a la inhibición del VIH		
Metadona (MT)	Puede ↑ Cp AZT	↓ 41 % AUC ddI (↑ dosis ddI en comprimidos tamponados o usar cápsulas entéricas)	No hay datos
Otros	Ganciclovir: ↑ riesgo toxicidad hematológica Probenecid: evitar o reducir el 50 % AZT	Ribavirina <i>in vitro</i> ↑ Cp ddI. Monitorizar pancreatitis y toxicidad mitocondrial (se han descrito casos aunque no se ha probado que sea por este mecanismo)	Nefrotóxicos: posible ↑ Cp ddC Doxorubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de ddC. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral

*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).

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

^bReacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

^cCabe 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.

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

adversos e interacciones (niveles A y B). Sin embargo, en los pacientes con una CVP > 100.000 copias/ml los datos que existen con nevirapina o delavirdina y 2 AN son aún escasos para recomendarlos en estas situaciones, debiéndose considerar el efavirenz el NN de primera elección (niveles A y B).

Inhibidores de la proteasa

Seis IP están comercializados en España: saquinavir (en 2 formulaciones de gelatina dura y blanda), indinavir, ritonavir (en 2 formulaciones líquida y de gelatina blanda), nelfinavir, amprenavir y lopinavir. Sus principales características están descritas en la tabla 9^{8,157-159}. Los IP son inhibidores del citocromo P-450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. Deben administrarse de 2 a 3 veces al día y en algunas ocasiones en ayunas y el número de comprimidos es elevado, lo que dificulta la adherencia. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con 2 AN y son las combinaciones triples con las que se tiene mayor experiencia (5-6 años)^{24,25}. Este comité no recomienda la administración de indinavir 2 veces al día en ayunas (1.200 mg/12 h) debido a la peor respuesta virológica que cuando se administra 3 veces al día¹⁷⁶. Por el contrario, nelfinavir se puede administrar 2 veces al día con las comidas ya que estudios con una pauta de 1.250 mg 2 veces al día es equivalente a la administración de 750 mg 3 veces al día¹⁷⁷. La elección final del IP dependerá de los factores farmacológicos individuales y de los

señalados en la tabla 9⁸, aunque este comité considera que indinavir, lopinavir/ritonavir y nelfinavir son los IP de elección en pacientes sin terapia previa. El ritonavir es el IP que peor se tolera¹⁷⁸. En la actualidad no se recomienda el saquinavir en su formulación de gelatina dura como único IP, por su baja biodisponibilidad y menor eficacia clínica que el resto de los IP¹⁷⁹. Con respecto al saquinavir en gelatina blanda, datos preliminares del estudio CHEESE¹⁸⁰ indican que este fármaco en combinación con AZT y 3TC tiene una actividad virológica e inmunológica a las 48 semanas similar al TAR con AZT, 3TC e indinavir. Sin embargo, la actividad de esta pauta con saquinavir en gelatina blanda debería confirmarse en otros estudios para poder recomendar este IP. Además, el elevado número de cápsulas que hay que tomar (6 cada 8 h) puede contribuir negativamente en la adherencia del paciente, por lo que este comité no lo recomienda como pauta de inicio. El amprenavir es un IP que debe administrarse 2 veces al día y en su formulación actual los pacientes deben tomar 8 comprimidos de 150 mg cada 12 h, lo que probablemente limite la adherencia. Por este motivo, este comité tampoco lo recomienda en pautas de inicio (tabla 9)^{8,181}.

Combinaciones de TAR que incluyan 2 IP. Los TAR que incluyen 2 IP se están utilizando cada vez con más frecuencia. Hoy día el motivo principal de administrar 2 IP es mejorar el perfil farmacocinético de uno de los dos mediante la combinación con dosis bajas de ritonavir,

Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ^c
<p><i>In vitro</i>, el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de abacavir, ddI y tenofovir de forma dosis-dependiente. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo <i>in vitro</i> con AZT y d4T. Se desconoce su significado clínico</p>			
<p>Ribavirina^d ha mostrado inhibir <i>in vitro</i> la fosforilación intracelular de AZT y d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral. Con el interferón β (Avonex[®], Rebif[®], Betaferon[®]) se han descrito aumentos de 3 veces en la vida media de AZT y con interferón α (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 interferón β. Con interferón α la interacción es menor y probablemente no requiera ajuste de dosis. Estudios <i>in vitro</i> han mostrado sinergia entre AZT e interferón α frente a la inhibición del VIH</p>			
↓ 27 % AUC d4T, NRAD	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero ↑ MT	Interacción poco probable
Doxorubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral	Nefrotóxicos: posible ↑ Cp 3TC	Clorpromacina, disulfiram e isoniacida ↑ Cp de ambos	Didanosina: ↑ 40 % AUC ddI. Sin cambios tenofovir. Se desconoce su importancia clínica (no parece que aumente la toxicidad de ddI) Nefrotóxicos y/o fármacos que inhiben o compiten por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos por aumento de concentraciones plasmáticas. Probenecid podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir

AUC: área bajo la curva; b.i.d.: *bis in diem* (2 veces al día); Cp: concentración plasmática; NRAD: no requiere ajuste de dosis; q.d.: *quaque diem* (1 vez al día); t.i.d.: *tres in diem* (3 veces al día).

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.

aunque también pueden combinarse 2 IP a dosis plenas para tener una mayor potencia antiviral^{18,157-159}. La utilización de pequeñas dosis de ritonavir (100 o 200 mg), el IP que tiene mayor efecto inhibidor del citocromo P-450, inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético (tabla 9). La combinación de 2 IP puede reducir el número de comprimidos y utilizar una posología de 1 o 2 veces al día con las comidas, lo cual puede favorecer la adherencia al TAR. Además, mejora el cociente C_{min}/CI_{50} del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Estas combinaciones con 2 IP presentan el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad. En la tabla 9 se indican las combinaciones más importantes de IP con sus dosis basadas en la mayoría de las ocasiones en estudios farmacocinéticos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en general existe poca experiencia clínica de la eficacia y tolerancia a medio y largo plazo con un TAR que incluya estas combinaciones de 2 IP.

La combinación de saquinavir en formulación de gelatina dura y ritonavir (400 mg de ambos IP cada 12 h) es con la que se tiene mayor experiencia clínica. Recientemente se ha presentado un ensayo clínico, en pacientes sin terapia previa, que comparara saquinavir en cápsulas de gelatina blanda con ritonavir (1.600 mg/100 mg) una vez al día frente a efavirenz (600 mg una vez al día), ambos combinados con 2 AN. Según un análisis por intención de tratamiento, la proporción de pacientes que tienen una CVP < 50 copias/ml a las 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo de efavirenz que en el de saquinavir/ritonavir (81% frente a

60%), reflejando que el segundo grupo tuvo mayor proporción de efectos adversos. Sin embargo, en un análisis durante el tratamiento (*on-treatment*) la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue similar en ambos grupos (90% frente a 81%)¹⁸².

Lopinavir y ritonavir es la primera asociación a dosis fijas de 2 IP; su posología es de 3 comprimidos (400 mg/100 mg) cada 12 h. Recientemente se ha realizado un estudio con 38 pacientes sin tratamiento previo comparando la dosis estándar de lopinavir/ritonavir (400/100 mg) cada 12 h frente a una dosis de una vez al día (800/200 mg) en combinación con d4T y 3TC. Aunque la eficacia y seguridad de ambos regímenes fue comparable a las 48 semanas, las concentraciones valle de lopinavir/ritonavir una vez al día fueron más bajas y más variables que las del grupo en que se administraba 2 veces al día (cociente inhibitorio de 40 frente a 84, respectivamente), por lo que de momento no se recomienda su administración una vez al día¹⁸³. Hasta la fecha no se han publicado estudios que comparen la eficacia entre pautas de IP potenciados con ritonavir.

Comparaciones entre IP. Existen pocos ensayos clínicos que comparen 2 IP. El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el que se incluyeron 653 pacientes sin TAR previo que fueron tratados con d4T + 3TC con lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 veces al día; n = 326) o nelfinavir (750 mg 3 veces al día; n = 327). En un análisis por intención de tratamiento

TABLA 8. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos

Nombre comercial	Viramune®	Nevirapina	Rescriptor®	Delavirdina	Efavirenz (EFV)
Dosis recomendada	200 mg q.d. × 14 días seguidas de 200 mg b.i.d.	400 mg t.i.d. o 600 mg b.i.d.	400 mg t.i.d. o 600 mg b.i.d.	600 mg q.d.	600 mg q.d.
Presentaciones comerciales	Comprimidos 200 mg	Comprimidos 100 mg (programa acceso expandido)	Comprimidos 100 mg (programa acceso expandido)	Comprimidos 100 mg (programa acceso expandido)	Cápsulas 50, 100 y 200 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	> 85% (requiere medio ácido; retrasar > 1 h antiácidos y ddl)	> 85% (requiere medio ácido; retrasar > 1 h antiácidos y ddl)	> 85% (requiere medio ácido; retrasar > 1 h antiácidos y ddl)	66% (aumenta con comida con contenido graso)
C _{max}	200 mg/24 h: 3,6 µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24 h: 4,5 µg/ml (17 µM)	19,3 µg/ml (35 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)	
C _{min}	1,9 µg/ml (7,13 µM)	8,29 µg/ml (15 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)	
CI ₅₀	0,0026-0,026 µg/ml (0,01-0,1 µM)	0,00276-0,016 µg/ml (0,005-0,03 µM)	(CI ₅₀) ^{95%} : 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM)		
Actividad	VIH-1	VIH-1	VIH-1	VIH-1	
Niveles de LCR	45%	0,4%	69%		
Vida media plasmática	25-30 h	6 h	40-50 h		
Restricción dietética	No	No	No		
Metabolización	Hepática CYP3A4 (inducción)	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)		
Excreción	Renal 80 % Heces 10 %	Renal 51 % Heces 44 %	Renal 34 % Heces 16-61 %		
Seguridad embarazo (FDA)	C	C	C		
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y hepatitis aguda	Exantema Cefalea	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos		

Interacciones

Asociaciones contraindicadas

Anticonceptivos orales
Ketoconazol
Rifampicina
Saqunavir^a

Antihistamínicos H₂
Astemizol
Estatinas (excepto pravastatina)
Carbamacepina
Cisaprida
Derivados de ergotamina
Fenitoína
Fenobarbital
Ketoconazol
Midazolam
Omeprazol
Pimozida
Rifabutina
Rifampicina
Terfenadina
Triazolam

Anticonceptivos orales
Astemizol
Cisaprida
Claritromicina
Derivados de ergotamina
Midazolam
Pimozida
Saqunavir (como único IP)
Terfenadina
Triazolam

Antimicobacterianos
Rifampicina
En evaluación a las dosis habituales (resultados iniciales buenos aunque se requieren más datos antes de recomendarlo en la práctica clínica)

Contraindicado

↓ 25 % AUC EFV. Valorar ↑ dosis EFV a 800 mg/día EFV en función del peso y situación clínica. Rifampicina NRAD

Rifabutina

Contraindicado

450-600 mg/día rifabutina o 600 mg 2-3 veces/semana

Claritromicina

NRAD

↑ 100 % AUC claritromicina. Monitorizar toxicidad y ajustar dosis si insuficiencia renal

↓ 39 % AUC claritromicina. No recomendado. Se puede usar azitromicina como alternativa

Antiepilépticos
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital

Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico

Posible reducción importante Cp DLV
Monitorizar niveles de antiepiléptico

Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico

Anticonceptivos orales

↓ 19 % AUC etimilestradiol. Utilizar métodos alternativos

Probablemente la interacción no tenga importancia clínica

↑ 37 % AUC etimilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos

Estatinas

Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, monitorizar eficacia estatina.
Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable

Atorvastatina, lovastatina, fluvastatina y simvastatina contraindicadas.
Con pravastatina interacción poco probable

Con atorvastatina, lovastatina, fluvastatina y simvastatina, monitorizar eficacia/toxicidad de la estatina.
Con pravastatina interacción poco probable

Inmunosupresores

Posible ↓ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia del inmunosupresor

Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor

Posible ↓ Cp (aunque también podría ↑ Cp) ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia-toxicidad del inmunosupresor

Interferón/ribavirina

Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los nucleósidos. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (p. ej., ha mostrado ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los nucleósidos. Se recomienda una monitorización más estrecha de los efectos secundarios a nivel de SNC con la combinación de efavirenz e interferón

Metadona

Posible síndrome abstinencia
Puede requerir ↑ dosis MT del 8^º-10^º día

Teóricamente podría ↑ Cp MT

Posible síndrome abstinencia
Puede requerir ↑ dosis MT del 8^º-10^º día

(Continúa)

realizado en la semana 60 se observó una mejor respuesta virológica en los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir que en los tratados con nelfinavir (CVP < 50 copias/ml en 64 y 52%, respectivamente, $p = 0,001$)¹⁸⁴. En otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 284 pacientes (119 sin tratamiento previo) se comparó la eficacia y seguridad de indinavir (800 mg, 3 veces al día), ritonavir (600 mg, 2 veces al día) y la combinación de ritonavir (400 mg, 2 veces al día) y saquinavir (400 mg, 2 veces al día) todos ellos en asociación con 2 AN¹⁸⁵. A las 24 semanas la proporción de pacientes sin tratamiento previo que tenían CVP < 200 copias/ml, según un análisis por intención de tratar, fue 63% (indinavir), 57% (ritonavir) y 89% (ritonavir + saquinavir), ($p < 0,01$)¹⁸⁵.

Recomendaciones. En pacientes sin TAR previo, algunos estudios han demostrado que la administración de IP (lopinavir, saquinavir) potenciado con ritonavir tiene ventajas de eficacia respecto a los IP no potenciados (*nivel A*). La potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados. En caso de optar por un IP no potenciado con ritonavir las alternativas serían nelfinavir e indinavir.

Pacientes con TAR previo

Los motivos habituales de cambio de TAR son el fracaso terapéutico, la intolerancia o toxicidad aguda y la falta de adherencia. En los últimos años han cobrado importancia las estrategias de simplificación del TAR en pacientes con CVP indetectable a los que, por efectos secundarios o para mejorar la adherencia, se les cambia de una pauta con IP por otra sin IP. Otros motivos de cambio de TAR que se han explorado en ensayos clínicos incluyen la estrategia de inducción-mantenimiento en donde, tras una fase de inicio con una pauta intensa, se cambia a una pauta menos potente y tolerable; y la intensificación de regímenes que no han alcanzado el objetivo de CVP indetectable o de regímenes subóptimos (doble terapia), aun a pesar de haber llegado a CVP indetectable.

Fracaso terapéutico del TAR

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los criterios para cada uno de estos tipos de fracaso se han descrito en el apartado "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral". El fracaso virológico es un fenómeno muy frecuente tras el primer TAR. Según estudios observacionales, desarrollan fracaso virológico entre el 20 y el 63% de los pacientes que inician su primer TAR dependiendo de la duración del seguimiento y de si habían recibido o no tratamiento previo^{49,186,187}. La información procedente de ensayos clínicos indica que aproximadamente la mitad de los pacientes que inician su primer TAR persisten con CVP detectable a las 24 semanas sin que existan diferencias significativas entre las distintas pautas terapéuticas 2 AN + 1 NN, 2 AN + 1 IP o 3 AN¹⁵¹.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico.

Los factores que influyen en el fracaso del tratamiento dependen del paciente, del fármaco y del virus.

Factores que dependen del paciente. La adherencia al tratamiento es el más importante, pues de ella depende en gran medida el mantenimiento de la eficacia antiviral⁷. La adherencia se ha identificado como un excelente predictor de la respuesta terapéutica, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes¹⁸⁸⁻¹⁹³. Por este motivo, debemos facilitar el cumplimiento del tratamiento prescribiendo pautas que posibiliten tomar medicación 1 o 2 veces al día, que lleven pocos comprimidos, que no interfieran con la vida normal ni exijan restricciones alimentarias, que se toleren bien y que produzcan pocos efectos adversos. Los grupos que suelen requerir intervenciones especiales para mejorar la adherencia son los jóvenes, los consumidores de droga, los que padecen trastornos psicológicos o psiquiátricos y aquellos que inevitablemente necesitan tomar pautas complejas^{194,195}.

Factores que dependen del fármaco. En este apartado hay que considerar aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entre los primeros se encuentran los problemas de absorción y de interacciones medicamentosas que pueden producir bajas concentraciones plasmáticas de los fármacos comprometiendo su eficacia antiviral¹⁹⁶. Desde el punto de vista de la farmacodinamia hay que mencionar el antagonismo entre AZT y d4T por interferencia en la fosforilización intracelular. Se han publicado estudios que sugieren que el efecto antiviral del d4T puede reducirse cuando se administra junto con o después de AZT¹⁹⁷⁻¹⁹⁹, aunque dichos trabajos se han cuestionado alegando ausencia de estándares en los complejos métodos de laboratorio utilizados^{200,201}. Recientemente han cobrado interés como mecanismo potencial de fracaso virológico las bombas transportadoras de fármacos que pueden expulsar a los antirretrovirales fuera de las células o de potenciales santuarios como el sistema nervioso central (SNC). Se han descrito el MDRP-1 (glicoproteína-P) para los IP¹⁰⁷ y la MDRP-4 para los AN²⁰²; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Factores que dependen del virus. Entre éstos destaca el desarrollo de resistencias por mutaciones en los genes que codifican la transcriptasa inversa y la proteasa y que resultan de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH, su gran diversidad y la presión farmacológica anti-VIH. Como otros virus de ARN, el VIH comete errores al replicarse, lo que unido a su extraordinaria tasa de replicación hace que en un momento dado existan en cada paciente multitud de variantes virales (cuasiespecies) y que entre ellas puedan darse todas las mutaciones posibles que confieren resistencia a los fármacos³⁴. Cuando se administra un fármaco antirretroviral se seleccionan los virus menos sensibles a su acción y con el tiempo llegan a ser la población predominante, comprometiendo la eficacia del fármaco³⁴.

Otro factor dependiente del virus propuesto como causa de fracaso terapéutico es su presencia en zonas corporales de difícil acceso para los fármacos; los llamados "santuarios", donde el virus podría replicarse independientemente de su indetectabilidad en plasma. Uno de ellos es el tejido linfático en donde la concentración del VIH supera en 2 o 3 grados

TABLA 9. Inhibidores de la proteasa

Nombre genérico	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I) Fortovase® (F)
Dosis	800 mg t.i.d.	600 mg b.i.d. (= 7,5 ml b.i.d.)	(I) 600 mg t.i.d. (F) 1.200 mg t.i.d.
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 h ddI y omeprazol	Escalada dosis: Día 1: 300 mg (3,25 ml) b.i.d. Días 3-5: 400 mg (5 ml) b.i.d. Días 5-7: 500 mg (6,25 ml) b.i.d. Días > 7: 600 mg (7,5 ml) b.i.d. (1,25 ml = 100 mg) Tomar con comida	(I-F) Tomar con comida grasa
Presentación comercial	Cápsulas 200 y 400 mg	Solución oral 80 mg/ml Cápsulas 100 mg	(I-F) Cápsulas 200 mg
Biodisponibilidad oral	30-60 %	80 %	(I) 4-8 % (F) 16-32 %
Vida media plasmática	1,5-2 h	3-5 h	(I-F) 1-2 h
C _{máx}	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	I: 0,243 µg/ml (0,32 µM) F: 2,0 µg/ml (2,61 µM)
C _{mín}	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13 µM)	I: 75 ng/ml F: 216 ng/ml
Concentración inhibitoria	90: < 0,07 µg/ml (< 0,098 µM)	90: < 0,1 µg/ml (< 0,138 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	B
Efectos adversos	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea ↑ transaminasas Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina, fluvastatina y atorvastatina) Cisaprida Derivados ergotamina Hypericum (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxifeno Diacepam Derivados ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam Éxtasis Flecainida Fluracepam Hypericum (hierba de San Juan) Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina, fluvastatina y atorvastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Derivados ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Hypericum (hierba de San Juan) Midazolam Nevirapina Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam

Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)
Viracept®	Agenerase®	Kaletra®
750 mg t.i.d. o 1.250 mg b.i.d.	1.200 mg b.i.d. (cáps.) 1.200 mg + 200 mg RTV q.d.	400/100 mg b.i.d.
Tomar con comida grasa	Evitar comidas con alto contenido en grasas Espaciar 1 hora ddI y antiácidos	Tomar con comida
Comprimidos 250 mg Polvo (1 cuch 1 g = 50 mg de NFV)	Cápsulas 50 y 150 mg Solución oral 15 mg/ml	Cápsulas 133/33 mg Solución oral 80/20 mg/ml
20-80 %	≥ 70 % (cápsulas) Solución oral un 14 % menor que las cápsulas	70 %
3,5-5 h	9 h	5-6 h
3 µg/ml (4,52 µM)	5,36 µg/ml (10,60 µM)	10 µg/ml ABT-378 (15,9 µM)
1,2 µg/ml (1,81 µM)	0,28 µg/ml (0,554 µM)	5,16 µg/ml ABT-378 (8,2 µM)
95: 0,0046-0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)	50: 0,062 µg/ml (0,1 µM)
VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
B	C	C
Diarrea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Exantema Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos
Anticonceptivos orales Astemizol Estatinas (excepto pravastatina, fluvastatina y atorvastatina) Cisaprida Derivados ergotamina Hypericum (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Derivados ergotamina Estatinas (excepto pravastatina, fluvastatina y atorvastatina) Hypericum (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Cisaprida Derivados ergotamina Encainida Estatinas (excepto pravastatina y atorvastatina) Éxtasis Flecainida Hypericum (hierba de San Juan) Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam

(Continúa)

TABLA 9. Inhibidores de la proteasa (Continuación)

Nombre genérico	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)
Interacciones			
Antimicrobianos Rifampicina	Contraindicado	↓ 35 % AUC RTV. NRAD. Monitorizar toxicidad hepática	Contraindicado como único IP ^b
Rifabutina (RFB)	1.000 mg cada 8 h IDV RFB 150 mg cada 24 h o 300 mg 2-3 veces/semana	RFB 150 mg 2-3 veces/semana	Contraindicado como único IP ^b
Claritromicina	NRAD	Ajustar dosis claritromicina si función renal alterada ^a	NRAD
Antiepilépticos Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital	Posible ↓ Cp IDV. Monitorizar Cp antiepiléptico. Con carbamazepina ↓ Cp IDV importantes. Evitar asociarlos	Monitorizar Cp antiepiléptico. RTV puede ↓ Cp de fenitoína y lamotrigina	Contraindicados
Anticoagulantes orales	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 o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina		
Anticonceptivos orales	NRAD	↓ 40 % AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	No hay datos
Antifúngicos imidazólicos	Con ketoconazol ↓ IDV 600 mg cada 8 h Con itraconazol posible ↑ Cp IDV. Con fluconazol NRAD de ninguno	Máximo 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol. Con fluconazol NRAD de ninguno	No se han descrito interacciones clínicamente importantes
Estatinas	Lovastatina y simvastatina contraídicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina asociar con mucha precaución (máximo 10 mg/día)	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina contraídicadas. Con pravastatina interacción poco probable. SQV/RTV 400/400 mg cada 12 h ↓ 50 % pravastatina (probablemente NRAD) y ↑ × 4,5 AUC atorvastatina (contraídicada)	Lovastatina y simvastatina contraídicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina asociar con mucha precaución (máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg cada 12 h ↓ 50 % pravastatina (probablemente NRAD) y ↑ × 4,5 AUC atorvastatina (contraídicada)
Inmunosupresores	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor	RTV puede aumentar hasta 3 veces Cp ciclosporina, prednisona y tacrolimus. 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
Interferón/ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P-450 (p. ej., ha mostrado ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos respecto a posibles interacciones con los IP		
Metadona (MT)	<i>In vitro</i> ↑ 30 % AUC MT. Probablemente NRAD	<i>In vitro</i> × 2 AUC MT <i>In vivo</i> ↓ 36 % AUC MT. ↑ dosis MT	NRAD
Otros fármacos	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^c . IDV puede aumentar 4,4 veces AUC sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4 ^d > 2D6 ^e , ↑ o ↓ Cp si 2C9 ^f y ↓ Cp si CYP1A2 ^g y glucuronconjugación ^h . RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^c . El zumo de pomelo aumenta los niveles de SQV. SQV puede aumentar 3,1 veces AUC sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h)

Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)
Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
1.000 mg cada 8 h NFV RFB 150 mg cada 24 h o 300 mg 2-3 veces/semana	NRAD APV. RFB 150 mg cada 24 h o 300 mg 2-3 veces/semana	RFB 150 mg 2-3 veces/semana
NRAD	NRAD	Ajustar dosis claritromicina si función renal alterada ^a
Posible ↓ Cp NFV. Monitorizar Cp antiepiléptico	Posible ↓ Cp APV. Monitorizar Cp antiepiléptico	Posible ↓ Cp LPV. Monitorizar Cp antiepiléptico
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 o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina		
↓ 47% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	Riesgo teórico de interacción. Usar métodos alternativos	↓ 42% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos
No se han descrito interacciones clínicamente importantes	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol. Monitorizar toxicidad de ambos con el resto	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol. Máximo 200 mg/día de itraconazol y de ketoconazol
Lovastatina y simvastatina contraíndicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina asociar con mucha precaución (máximo 10 mg/día)	Lovastatina y simvastatina contraíndicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina asociar con mucha precaución (máximo 10 mg/día)	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraíndicadas. Con pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina asociar con mucha precaución (máximo 10 mg/día)
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 de NFV no se alteraron. Micofenolato se glucuronida por lo que NFV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia
Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitorio sobre el citocromo P-450 (p. ej., ha mostrado ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos respecto a posibles interacciones con los IP		
↓ 40-50% Cp MT en algunos pacientes. Sólo requiere pequeños ↑ dosis	NRAD	↓ 53% AUC MT ↑ dosis MT
Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^c . ↓ Cp de los que sufren glucuronconjugación ^h Posible aumento Cp sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^c Posible aumento Cp sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^c Posible aumento Cp sildenafil (máximo 25 mg en un período de 48 h). Podría también ↑ Cp (aumento mucho menor) de los fármacos que se metabolizan a través del 2D6 ^c . Puede ↑ Cp de los fármacos que sufren glucuronconjugación ^h

(Continúa)

TABLA 9. Inhibidores de la proteasa (Continuación)

Nombre genérico	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)
Interacciones			
Antirretrovirales NN	(véase tabla de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos)		
Antirretrovirales IP			
IDV	—	IDV/RTV: 800/100-200 mg cada 12 h En investigación pauta IDV/RTV: 1.200/200 mg cada 24 h	↑ × 4-8 AUC SQV (I o F). Sin cambios AUC IDV. No hay datos sobre ajuste de dosis pero antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar
RTV	—	—	SQV/RTV: 400 mg/400 mg b.i.d. SQV(I)/RTV: 1.000/100 mg/12 h En investigación SQV/RTV 1.600/100-200 mg/24 h (preferiblemente en el desayuno) Invirase® asociado a RTV presenta mejor farmacocinética y se tolera mejor que Fortovase®
SQV	—	—	—
NFV	—	—	—
APV	—	—	—

^aClCr 30-60 ml/min: reducir el 50%; ClCr < 30 ml/min: reducir un 75% (máximo 1 g/día).

^bSQV (I o F) junto con RTV pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg 2-3 veces/semana) (experiencia limitada). La asociación de rifabutina a la dosis habitual con SQV (F) podría ser una alternativa razonable (experiencia limitada).

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

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

^eAumento 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, perfenacina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridacina, tramadol y venlafaxina.

de magnitud la concentración en plasma²⁰³. Sin embargo, tras la introducción de TAR, la carga viral ganglionar desciende en paralelo con la del plasma y pese a que muchos pacientes con CVP indetectable tienen virus detectable en ganglios linfáticos, no hay evidencias de que esto favorezca el desarrollo de resistencias a este nivel^{203,204}. Con respecto al SNC hay que señalar que es poco frecuente la detección del virus en SNC cuando la CVP es indetectable²⁰⁵. Además, el TAR reduce de manera significativa la carga viral del VIH en LCR y mejora los síntomas neurocognitivos sin que se haya observado que la encefalopatía resulte un problema en pacientes con CVP suprimida²⁰⁶. Sin embargo, existen diferencias en el paso de la barrera hematoencefálica entre los distintos antirretrovirales y algunos fármacos logran concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) muy bajas, lo cual puede favorecer que existan diferentes

patrones de resistencias entre los virus del LCR y del plasma en pacientes con fracaso terapéutico²⁰⁷.

Criterios de cambio de TAR por fracaso terapéutico

Para tomar decisiones de cambio de TAR por fracaso terapéutico suelen seguirse criterios virológicos (v. "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral") salvo en la situación particular del paciente con multifracaso (v. más adelante). Como principio general cabe decir que ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP y facilitar así la respuesta al nuevo tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica no caben reglas fijas, sino actuaciones sopesadas y ajustadas a cada paciente en función de su situación clínica e inmunológica, del tipo de tratamiento que recibe, del número de fracasos previos,

Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)
NFV/IDV: 1.250/1.200 mg cada 12 h (datos limitados)	No requiere ajuste de dosis	IDV 600 mg cada 12 h LPV/r NRAD (datos farmacocinéticos iniciales; se obtiene AUC IDV similar y C_{min} mayor que con IDV 800 mg cada 8 h no asociado a LPV/r)
NFV/RTV 500-750/400 mg cada 12 h. En investigación NFV/RTV 2.000/200 mg/24 h	APV/RTV 600-1.200/100-200 mg cada 12 h APV/RTV 1.200/200 mg cada 24 h Con 100 mg cada 12 h RTV + APV, C_p RTV menores que combinado con IDV o SQV. Se desconoce la importancia clínica	Una dosis adicional de RTV 100 mg cada 12 h: \uparrow 46 % AUC LPV y $\times 2 C_{min}$ LPV. Con LPV/r, las C_{min} RTV son 3 veces menores que con 100 mg RTV cada 12 h asociado a IDV o SQV
SQV(F)/NFV: 800/750 mg cada 8 h o 1.200/1.250 mg cada 12 h SQV(I)/NFV: 600/750 mg cada 8 h (en investigación 1.000/1.250 mg cada 12 h)	-36% AUC APV -18% AUC SQV(F) Datos insuficientes sobre ajuste de dosis (posiblemente SQV/RTV 800/100 mg cada 12 h + APV 600 mg cada 12 h)	SQV 800-1.000 mg cada 12 h + LPV/r dosis habitual (datos farmacocinéticos iniciales)
—	APV/NFV 1.200/1.250 mg cada 12 h (datos insuficientes)	No hay datos
—	—	Ajuste dosis APV: posiblemente 750 mg cada 12 h (\downarrow 33 %-NS- C_{min} APV; con 600 mg cada 12 h (51 % C_{min} APV). En pacientes pretratados, valorar aumento de dosis de LPV/r a 4 cápsulas cada 12 h (datos farmacocinéticos iniciales)

^fAumento o reducción de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartan, omeprazol, proganoilo y tolbutamida.

^gTeofilina, tacrina, clozapina.

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

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.

AUC: área bajo la curva; b.i.d.: *bis in diem* (2 veces al día); C_p : concentraciones plasmáticas; F: Fortovase[®]; I: Inivirase[®]; IP: inhibidores de la proteasa; IT: interacción; NRAD: no requiere ajuste de dosis; NS: no significativa; q.d.: *quaque diem* (1 vez al día).

del resultado de los estudios de resistencia y de la disponibilidad de nuevos fármacos.

En algunos pacientes con TAR y CVP suprimida se pueden observar elevaciones transitorias de la CVP justo por encima del umbral de detección (51-500), también conocidos como *blips*. En la mayoría de los estudios, los *blips* no se han asociado con mayor riesgo de fracaso virológico^{63,208}, incluso en pacientes multitratados que reciben terapias de rescate complejas²⁰⁹. Sin embargo, en un estudio, los episodios frecuentes de *blips* se asociaban más frecuentemente con fracaso posterior⁶⁴.

Con respecto al fracaso inmunológico (v. "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral") hay que señalar que en la mayoría de las ocasiones viene precedido de un fracaso virológico. Según los resultados de un estudio observacional reciente, de los pacientes con fracaso virológico que continuaron el TAR y fueron seguidos

durante 3 años (mediana) a partir de la fecha del fracaso, tan sólo el 37% experimentaron fracaso inmunológico²¹⁰. En este estudio, el factor de riesgo más importante de fracaso inmunológico fue el descenso de la CVP inferior a 0,69 log con la pauta que posteriormente fracasó. Otro factor de riesgo —aunque de menor importancia— fue una CVP superior a 4,5 log tras el fracaso²¹⁰. Ocasionalmente, algunos pacientes con CVP indetectable presentan un descenso de la cifra de linfocitos CD4+. En estos casos se podría valorar el tratamiento con interleucina 2 (IL-2) (v. "Nuevas estrategias").

En cuanto al fracaso clínico hay que decir que en general no está indicado el cambio de TAR por ese motivo si no se acompaña de fracaso virológico, lo cual es infrecuente. En cualquier caso, la experiencia en estos casos es escasa y este comité no puede dar ninguna recomendación fundada al respecto.

TABLA 10. Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso del régimen antirretroviral previo

Régimen previo	Régimen nuevo
2 AN	2 AN ^a + 1 NN 2 AN ^a + IP o 2 IP 1 o 2 AN ^a + 1 NN + IP o 2 IP
3 AN ^b	2 AN ^a + 1 NN 2 AN ^a + IP o 2 IP 2 AN ^a + 1 NN + IP o 2 IP
2 AN + IP	2 AN ^a + 1 NN ^c 2 AN ^a + 2 IP ^d 2 AN ^a + 1 NN ^c + 2 IP ^d
2 AN + 1 NN	2 AN ^a + 1 o 2 IP

^aLa elección de los nuevos AN tiene mucha trascendencia y conviene guiarse por un estudio de resistencias pues la sensibilidad disminuida a un AN probablemente implica algún grado de sensibilidad disminuida a otros fármacos de esta clase.

^bEn pacientes que fracasan a una pauta con AZT + 3TC + ABC la mutación más frecuente es la M184V y la adquisición de mutaciones adicionales en los que siguen tomando esta combinación es lenta y no da lugar a grandes aumentos en la carga viral en un plazo de 6 meses.

^cEn varios estudios se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP y AN y no expuestos a NN, la inclusión de un NN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica.

^dLPV-RTV tiene buena eficacia virológica y existe una correlación entre las pruebas de resistencia basales y la respuesta terapéutica. SQV-RTV: puede estar indicado en pacientes que han fracasado a una primera pauta con NFV. RTV-IDV: la respuesta parece ser mejor en pacientes con cambios basales en la sensibilidad al IDV < 2,5 y resulta pobre en aquellos con cambios > 25 veces. APV-RTV o SQV-RTV: según estudios *in vitro* podrían ser una opción para pacientes con fracaso a un régimen con LPV-RTV.

AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos;
NN:inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos;
IP: inhibidores de la proteasa.

Recomendaciones generales de cambio de TAR

Cuando el cambio terapéutico lo dictan los efectos adversos o la intolerancia y la CVP es indetectable se puede realizar la sustitución selectiva del fármaco implicado⁷⁻⁹. Sin embargo, cuando se afronta una situación bien definida de fracaso terapéutico es importante hacer una valoración clínica del paciente con objeto de conocer las causas que motivaron el fracaso para poder diseñar el tratamiento siguiente con más garantía de éxito.

Es muy importante la valoración de la adherencia y en caso de que sea insuficiente se deben identificar las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas. Hay que investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los fármacos y también considerar otras causas de elevación de la CVP como las infecciones intercurrentes o las vacunaciones.

En general, debe realizarse un estudio de resistencias, pues sus resultados pueden ayudar a la identificación de los fármacos a los que el virus es resistente con el fin de confeccionar un nuevo régimen terapéutico con las mejores garantías de éxito (v. "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral")^{8,9,14,34,211,212}. También es importante contar con una historia farmacológica completa que pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas *in vitro*.

Finalmente, merece la pena recordar que los fármacos antirretrovirales son limitados en número y en mecanismo de acción, por lo que cada cambio puede comprometer las opciones posteriores. Por esta razón, todos los cambios deben ser llevados a cabo de forma muy sopesada y por

personas que tengan experiencia en el manejo del TAR y en la interpretación de las pruebas de resistencias^{7-9,34}.

Cambio de TAR tras primer fracaso

Actualmente se pueden dar diferentes situaciones: que el paciente esté realizando su primer tratamiento con 2 AN o con triple (o cuádruple terapia) con 3 AN, con 2 AN y 1 NN o con 2 AN e IP.

Pacientes que están recibiendo terapia con 2 AN.

En el ensayo clínico ACTG-364, los pacientes que habían fracasado a una primera línea con 2 AN fueron asignados a uno de los tres siguientes tratamientos: 2 nuevos AN y 1 NN (efavirenz), 2 nuevos AN y 1 IP (nelfinavir) y 2 nuevos AN junto con 1 NN (efavirenz) y 1 IP (nelfinavir). En este estudio, la mejor eficacia antiviral se obtuvo con la pauta cuádruple seguida de la pauta triple con efavirenz que a su vez resultó mejor que la pauta triple con nelfinavir²¹³. Otros trabajos también han mostrado la eficacia terapéutica de la combinación cuádruple a base de 2 AN, 1 NN y 1 IP en pacientes pretratados con AN²¹⁴.

A la hora de seleccionar los nuevos AN conviene tener presente que la sensibilidad disminuida a un AN probablemente implica algún grado de sensibilidad disminuida a todos los fármacos de esta clase, si bien en grados diferentes de magnitud^{198,215-218}, por lo que pueden estar indicadas las pruebas de resistencias²¹⁹. En pacientes con cepas de VIH resistentes a AN puede estar indicado el uso de tenofovir DF, un nucleótido con potente actividad tanto frente a VIH silvestre como frente a cepas resistentes a nucleósidos, que ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y que está pendiente de comercialización en España²²⁰. Según estudios recientes, la eficacia virológica del tenofovir se reduce significativamente en presencia de la mutación 65R, así como cuando están presentes 3 NAM o más en presencia de las mutaciones 41L y la 210W²²¹. La elección de los nuevos AN tiene implicaciones muy importantes a la hora de confeccionar el nuevo tratamiento, puesto que puede condicionar el desarrollo de resistencia a los IP o NN añadidos dando lugar al fracaso del tratamiento y comprometiendo cualquier opción terapéutica futura²¹⁹.

Recomendaciones. En los pocos pacientes que continúan realizando su primer tratamiento con 2 AN y fracasan tenemos varias opciones terapéuticas: 2 nuevos AN, 1 NN e IP (*nivel A*), 2 nuevos AN y 1 NN (*nivel A*) o bien 2 nuevos AN e IP (*nivel C*) (tabla 10).

Cambio de TAR tras primer fracaso de un régimen que contiene 3 AN. No existen estudios que hayan abordado este problema. Sin embargo, en los pacientes que experimentan fracaso virológico tras un tratamiento de inicio con AZT, 3TC y abacavir se ha visto que la mutación más frecuente es la M184V²²² y que la adquisición de mutaciones adicionales en los pacientes que siguen tomando esta combinación es lenta y no da lugar a grandes aumentos en la CVP en un plazo de 6 meses²²². En estos casos, las pruebas de resistencias también pueden ser útiles para tener información acerca de la resistencia cruzada con otros AN (v. comentarios en el apartado anterior sobre cambio de 2 AN).

Recomendación. Basándose en estos hallazgos, en los pacientes que fracasan a una terapia de inicio con AZT, 3TC y abacavir se podría optar por la combinación de 2 AN nuevos y 1 NN (*nivel C*), por 2 AN e IP (*nivel C*), o por 2 AN nuevos, 1 NN e IP (*nivel C*) (tabla 10).

Cambio de TAR tras el primer fracaso de un régimen que contiene 2 AN y 1 NN. Los NN son inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa que, a diferencia de los AN, no requieren activación metabólica para su acción. Una simple mutación es capaz de generar resistencia de alto nivel a uno o todos los NN, lo que suele ocurrir con frecuencia cuando se administran en monoterapia o formando parte de pautas que producen una supresión incompleta de la replicación del VIH²²³. En pacientes que presentan fracaso virológico con un régimen que incluye un NN, el patrón de mutaciones asociadas a esta clase puede variar en función del fármaco que se esté utilizando. Así, en los virus de pacientes tratados con efavirenz las mutaciones detectadas confieren resistencia tanto a efavirenz como a nevirapina en el 100% de los casos²²⁴⁻²²⁶; mientras que en los virus de los pacientes tratados con nevirapina un pequeño porcentaje muestra mutaciones que confieren resistencia únicamente a nevirapina y algunas de estas cepas permanecen sensibles fenotípicamente a efavirenz de manera transitoria²²⁴⁻²²⁶. A pesar de lo anterior, no se puede recomendar el cambio entre NN en pacientes con fracaso terapéutico.

Recomendaciones. En el momento actual existen muy pocos datos clínicos para recomendar tratamientos de segunda línea en pacientes que han fracasado a una pauta con 2 AN y 1 NN. Sin embargo, la opción más razonable es una nueva pauta de TAR con 2 AN nuevos e IP, dado que esta opción ha demostrado eficacia antiviral en pacientes tratados previamente con 2 AN y por lo tanto es esperable que tengan un efecto similar en pacientes tratados con 2 AN y 1 NN^{8,9} (*nivel C*) (tabla 10).

Cambio de TAR tras primer fracaso de un régimen que contiene IP. El fracaso virológico de una pauta "clásica" de TAR con 2 AN y 1 IP ha sido un problema relativamente frecuente en la práctica clínica generalmente motivado por mala adherencia al tratamiento. La resistencia *in vitro* e *in vivo* de los IP presenta dos diferencias importantes con el resto de los fármacos antirretrovirales. En primer lugar, se desarrolla gradualmente por la acumulación de mutaciones⁹⁴. En segundo lugar, la eficacia de los IP está mucho más condicionada por factores farmacocinéticos que en las otras clases de antirretrovirales^{72,227}. Las concentraciones plasmáticas de los IP tienen una gran variabilidad interindividual y es frecuente que se obtengan bajos cocientes inhibitorios. Esto ha motivado la práctica común de administrar algunos IP (lopinavir, saquinavir, indinavir y amprenavir) en combinación con ritonavir (inhibidor del citocromo P-450) a dosis subterapéuticas para aumentar sus concentraciones plasmáticas y sus cocientes inhibitorios. La potenciación de la farmacocinética de los IP con ritonavir (IP/r) proporciona una exposición al fármaco más predecible, mejora la posología y la adherencia y además hace que el grado de

resistencia necesario para que los IP dejen de hacer efecto y tenga lugar un rebrote de la CVP sea mayor que cuando se administran en monoterapia⁸⁰. Como ya se ha mencionado, la potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados.

El tratamiento tras el fracaso de un régimen que contiene IP puede resultar problemático dado que las resistencias cruzadas entre los IP son frecuentes²²⁸⁻²³¹, si bien este problema es significativamente menor para los pacientes que fracasan con una pauta con nelfinavir que para aquellos que reciben otros IP²³². A pesar de ello, la utilización de un segundo IP, 1 IP/r o 2 IP puede constituir una alternativa válida como terapia de segunda línea, especialmente si el cambio se lleva a cabo con prontitud y no se permite la acumulación de numerosas mutaciones en el gen de la proteasa⁷⁻⁹.

La probabilidad de lograr CVP indetectable tras la segunda pauta con IP es mayor cuanto mayor es la cifra de linfocitos CD4+ y cuanto más baja es la CVP²³³. Cuando no se ha utilizado un NN en la pauta inicial debe considerarse su inclusión en la terapia de segunda línea, dado que no existe resistencia cruzada entre este grupo y los IP y los AN y porque puede que cierto grado de resistencia a AN aumente la susceptibilidad del VIH a los NN²³⁴. De hecho, en varios estudios se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP y AN y no expuestos a NN, la inclusión de un NN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica²³⁴⁻²³⁶.

En un estudio reciente, se ha observado que el tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/r) e efavirenz, en pacientes multitratados con IP pero que no habían recibido previamente NN, se tolera bien y tiene buena eficacia virológica y que existe una correlación entre las pruebas de resistencia basales (genotípicas y fenotípicas) y la respuesta terapéutica²³⁷. Así, la respuesta virológica era escasa en pacientes con más de 7 mutaciones en la proteasa y en aquellos con cambios en la sensibilidad fenotípica al fármaco > 40 veces²³⁷. En los programas de uso expandido se han identificado nuevas mutaciones asociadas con resistencia a lopinavir/r y han confirmado la reducción gradual en la respuesta terapéutica a medida que se acumulan mutaciones²³⁸. Recientemente se ha identificado que la mutación 50V, seleccionada por el tratamiento con amprenavir, aumenta en más de 10 veces la concentración de lopinavir/r necesaria para inhibir el virus, lo que nos indica que puede haber una potencial resistencia cruzada entre amprenavir y lopinavir/r²³⁹.

Otras opciones aceptables en pacientes que fracasan a IP son saquinavir potenciado con ritonavir (saquinavir/r), especialmente en pacientes que han fracasado a una primera pauta con nelfinavir²⁴⁰ e indinavir potenciado con ritonavir (indinavir/r)^{241,242}. Cuando se usa esta última combinación la respuesta suele ser mejor en pacientes que reciben 800 mg de indinavir con 100 o 200 mg de ritonavir que en aquellos que reciben pautas de 400/400 mg²⁴².

El amprenavir puede mantener actividad *in vitro* en cepas de VIH resistentes a uno o más IP²⁴³, aunque todavía permanece sin aclarar hasta qué punto esto se correlaciona con la eficacia clínica.

A tenor de los estudios de resistencia (fenotípicos y genotípicos) los pacientes con fracaso a un régimen con

lopinavir/r podrían ser subsidiarios de un tratamiento de rescate con amprenavir/r o saquinavir/r, aunque la información clínica es todavía muy preliminar²⁴⁴.

Existen otras pautas de rescate sin IP para los pacientes tras un primer fracaso con una pauta de 2 AN y 1 IP consistentes en pautas que incorporan 2 nuevos AN y 1 NN²⁴⁵.

Recomendaciones. No existe una pauta estándar para los pacientes que fracasan a un primer TAR con IP. La elección del nuevo tratamiento dependerá por un lado de los factores que han condicionado el fracaso (problemas de farmacocinética, de baja potencia, de mala adherencia) y, por otro lado, del resultado de las pruebas de resistencia.

Una de las opciones consiste en el cambio a un segundo IP potenciado con ritonavir (IP/r), 2 nuevos AN y 1 NN dado que se ha visto que mejora la respuesta virológica. Esta alternativa puede estar particularmente indicada en pacientes que no han presentado problemas de adherencia y en los que el fracaso ha estado motivado predominantemente por problemas de potencia antiviral, de farmacocinética y de resistencia (*nivel C*).

Otra opción es una pauta con 2 nuevos AN y 1 NN, siempre y cuando se descarte resistencia cruzada entre los AN de la segunda y primera pauta que puedan comprometer la eficacia antiviral de la pauta de segunda línea y favorecer la aparición precoz de resistencias al NN. Esta opción puede ser atractiva para pacientes con problemas importantes de adherencia (*nivel C*).

Finalmente, cabe considerar el cambio a un IP/r o a otros 2 nuevos IP al ser posible con cambio de los AN, que estaría limitado exclusivamente a pacientes sin problemas importantes de resistencia farmacológica ni de adherencia (*nivel A*).

En cualquier caso de fracaso terapéutico, tan importante como la pauta de segunda línea elegida es el momento en que se realiza el cambio, pues la eficacia virológica será mayor si el cambio tiene lugar precozmente con una CVP baja (tabla 10).

Cambio de TAR tras más de un fracaso terapéutico. *Definición.* El tratamiento tras el fracaso de al menos 2 líneas de tratamiento se ha denominado terapia de rescate, aunque no debe considerarse de la misma forma el rescate tras los primeros 2 fracasos que tras fracasos sucesivos. Por ejemplo, en un estudio se comprobó que el porcentaje de pacientes que permanecían con menos de 50 copias/ml al año de haber iniciado un tratamiento de rescate era del 60% para aquellos que recibían una tercera pauta de tratamiento, del 36% para los que recibían una cuarta y del 0% para los que recibían una quinta o sexta pauta²⁴⁶. En última instancia, tan importante o más que el número de regímenes utilizados es el número de fármacos y de clases de fármacos a los que el paciente haya sido expuesto, pues a la postre esto último determina el grado de resistencias cruzadas y las posibilidades de éxito de la nueva terapia.

Objetivo del tratamiento. La incertidumbre que rodea la aproximación al paciente multitratado en situación de fracaso terapéutico está motivada en gran parte por el hecho de que el fracaso virológico rara vez conduce de

forma rápida al fracaso inmunológico y clínico^{50,187,247}. De hecho, muchos pacientes en situación de fracaso virológico continúan con recuentos de linfocitos CD4+ estables o en aumento y aproximadamente un tercio experimenta un descenso hasta cifras anteriores al tratamiento transcurridos 3 años como mediana²¹⁰.

Se puede afirmar por tanto que el objetivo del tratamiento de rescate es diferente para los pacientes con virus con resistencia farmacológica limitada que para aquellos con virus resistentes a todas las clases de fármacos. En los primeros se debe aspirar a la supresión completa de la CVP utilizando una pauta que se tolere aceptablemente. En los segundos es razonable aspirar a descensos limitados de la CVP que permita el mantenimiento o la mejoría inmunológica y la evitación de la progresión clínica en espera de nuevas opciones terapéuticas^{9,248-250}.

Alternativas terapéuticas. Existen múltiples ejemplos recientes de terapias de rescate pero resultan difícilmente comparables por la heterogeneidad de la población incluida, de los fármacos usados previamente, de los criterios de eficacia utilizados y del tiempo de seguimiento^{71,233,251-253}.

Una opción terapéutica de rescate que persigue la supresión completa de la replicación viral es la terapia combinada con cinco o más fármacos –algunos de ellos usados previamente– que se ha dado en llamar mega-HAART. En el más amplio publicado hasta la fecha con 106 pacientes se logró CVP por debajo de 400 copias/ml en el 40% tras 1 año de seguimiento mientras que el 25% presentaron efectos adversos graves²⁵⁴. También se está estudiando la opción de pautas de mega-HAART precedidas de una interrupción del tratamiento con objeto de lograr una reducción de las mutaciones virales y mejorar la actividad antiviral de la nueva pauta; sin embargo, los resultados son todavía muy preliminares^{255,256}. De momento, se recomienda mucha precaución con las pautas de mega-HAART pues todavía está por demostrar su beneficio clínico y porque resultan difíciles de cumplir, se acompañan de toxicidad importante y resultan costosas; en todo caso deberá considerarse su uso en pacientes en situación de multifracaso y deterioro inmunológico grave^{9,249}.

En general, puede decirse que, para poder tener ciertas garantías de éxito, una terapia de rescate debe incluir al menos 2 fármacos nuevos de forma simultánea, a ser posible con la recuperación de fármacos previamente usados y frente a los que no existe evidencia de resistencia. Afortunadamente las opciones terapéuticas están mejorando a medida que se incorporan nuevos fármacos antirretrovirales al arsenal terapéutico.

Entre los nuevos fármacos potencialmente útiles para el tratamiento del paciente con multifracaso está la combinación lopinavir/r que, como se comentó anteriormente, puede tener actividad virológica en virus portadores de hasta 5-7 mutaciones en el gen de la proteasa y en aquellos con una susceptibilidad al fármaco reducida con respecto al virus silvestre en más de 40 veces²³⁷. Otro fármaco cuyo papel en pautas de rescate comienza a estar definido por ensayos clínicos y estudios observacionales es el tenofovir DF, un nucleótido con potente actividad tanto frente a VIH silvestre como frente

a cepas resistentes a nucleósidos²²⁰. Su posología es de un comprimido de 300 mg al día sin restricción dietética. En un ensayo clínico en fase III con pacientes pretratados y con cargas virales entre 400 y 10.000 copias la adición de tenofovir al tratamiento consiguió cargas virales a las 48 semanas por debajo de 400 y 50 copias en el 41 y 18% de los pacientes²⁵⁷. Estos datos han sido sustentados por los programas de uso expandido de tenofovir²⁵⁸. Tal y como se comentó con anterioridad, la eficacia del tenofovir como terapia de rescate se reduce de manera significativa con la mutación 65R y con 3 NAM o más en presencia de las mutaciones 41L y la 210W²²¹.

La hidroxiurea es un fármaco que inhibe la ribonucleótido-reductasa y que, al menos teóricamente, podría aumentar la eficacia antiviral del ddi y del d4T^{259,260}. Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado no se encontró beneficio antiviral entre los pacientes tratados con hidroxiurea, la cual produjo mucha toxicidad incluyendo 3 casos fatales de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban ddi + d4T + indinavir + hidroxiurea²⁶¹. En otros estudios también se ha puesto de manifiesto que la hidroxiurea puede potenciar los efectos tóxicos de los antirretrovirales como hepatitis y neuropatía^{262,263}. También puede producir citopenias por toxicidad medular y, generalmente, frena el incremento de linfocitos CD4+ asociado a la inhibición de la CVP²⁶². Por todo lo anterior, actualmente se desaconseja el uso de hidroxiurea para el tratamiento de la infección por el VIH⁸.

¿Debe suspenderse el TAR en los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos? En los últimos años se ha planteado la posibilidad de interrumpir el TAR a estos pacientes con objeto de que, en ausencia de presión farmacológica, el virus resistente pueda revertir a virus silvestre a fin de mejorar la respuesta al tratamiento de rescate. En uno de dichos estudios se observó cambio del virus en dos tercios de los pacientes, lo que se acompañó de una mejor respuesta transitoria al retratamiento²⁶⁴. Sin embargo, no se recomienda de momento esta estrategia por la ausencia de información a largo plazo y por los riesgos de deterioro inmunológico y clínico. Esto último ha quedado bien reflejado por un estudio reciente en donde se observó que tras 12 semanas de interrupción del TAR en pacientes en situación de fracaso virológico se producía un aumento pronunciado de la CVP (mediana, 0,84 log) y un descenso importante de los linfocitos CD4+ (mediana, 128 cél./ μ l) coincidiendo con un cambio de virus resistente a virus sensible en plasma; indicando que a pesar del fracaso virológico el TAR estaba beneficiando al paciente probablemente por la selección de variantes virales menos virulentas²⁶⁵.

A la luz de estos datos y de lo comentado anteriormente sobre la rareza de que el fracaso virológico se siga de deterioro inmunológico y progresión clínica durante los primeros 3 años de seguimiento^{50,187} se recomienda mantener el TAR, especialmente en pacientes que no presentan problemas de toxicidad o que tienen bajas cifras de linfocitos CD4+, pues en estos casos el TAR continúa aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico.

Recomendaciones. Hay tres aspectos que deben ser tenidos en cuenta antes de iniciar un régimen de rescate. En primer lugar, conviene tener una idea lo más clara posible del riesgo que corre el paciente de desarrollar fracaso inmunológico y clínico. Esta información puede influir en la decisión de iniciar el tratamiento de rescate con poca demora o de retrasarlo en espera de mejores opciones terapéuticas. En segundo lugar, hay que investigar a fondo las opciones terapéuticas disponibles, para lo que nos basaremos en un estudio de resistencias y en la historia completa farmacológica. En pacientes que deban iniciar una pauta de rescate, el objetivo será diferente para los pacientes con virus con escasa resistencia con los que debemos aspirar a la máxima supresión de la CVP, que para aquellos con virus con resistencia importante en los que resulta razonable aspirar a descensos limitados de la CVP (incluso de tan sólo 0,5 log₁₀ copias/ml) que puedan evitar a corto o medio plazo el deterioro inmunológico y la progresión clínica. Finalmente, es importante realizar una valoración tanto de la adherencia como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

En general, puede señalarse que una terapia de rescate para poder tener ciertas garantías de éxito debe incluir al menos 2 fármacos nuevos –a los que el virus sea sensible– de forma simultánea. Generalmente también hay que recurrir al reciclamiento de fármacos previamente usados y frente a los que no exista evidencia de resistencia (*nivel C*). Se debe evitar a toda costa la adición de un único fármaco nuevo. Es preferible, si la situación clínica e inmunológica del paciente lo permite, continuar con la pauta que fracasó en espera de la disponibilidad de al menos 2 fármacos nuevos a los que el virus sea sensible (*nivel C*). Afortunadamente, las opciones terapéuticas están mejorando a medida que se incorporan nuevos fármacos antirretrovirales al arsenal terapéutico (tabla 10).

Simplificación del TAR eficaz

Se entiende como simplificación del TAR el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica absoluta por otra que mantenga esta supresión y que permita reducir la complejidad del mismo, beneficiando de esta manera la calidad de vida del paciente y mejorando su adherencia terapéutica.

Debido a sus ventajas, la simplificación del TAR constituye una de las demandas más frecuentes en la actualidad por parte de los pacientes que han conseguido la supresión virológica con un régimen complejo, y ha sido objeto de una reciente revisión por parte de GESIDA²⁶⁶.

Se puede simplificar el TAR reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, todo lo cual se ha comprobado que mejora la adherencia¹⁵¹.

Reducción del número de fármacos. Los primeros estudios de simplificación del TAR tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos, en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento^{106,267,268}. Esta estrategia consiste en una primera fase de inducción con 3 o 4 antirretrovirales, seguida de una fase de

mantenimiento con menos de 3 fármacos, y hasta ahora se ha desarrollado en 3 estudios fundamentales.

Los resultados de estos estudios inducen a pensar que la estrategia de inducción-mantenimiento no es útil en el tratamiento de la infección por VIH, aunque algunas de las razones que pueden contribuir al fracaso de las pautas de mantenimiento utilizadas podrían ser un tiempo de inducción excesivamente corto (de 3 a 6 meses), un límite de CVP excesivamente elevado para iniciar tratamiento de mantenimiento (200 o 500 copias/ml), la inclusión de pacientes con posible resistencia a alguno de los fármacos, o la menor potencia de la combinación de sólo 2 fármacos²⁶⁹. Por lo tanto, el fracaso de estos estudios posiblemente se deba más a su diseño que al hecho de que la estrategia sea errónea en sí misma.

Reducción del número de comprimidos y/o de dosis. La reducción del número de comprimidos y/o dosis se suele conseguir al sustituir el IP del régimen previo por un fármaco de otro grupo. En este tipo de estrategia, ampliamente estudiada, se han evaluado 3 fármacos en sustitución del IP: efavirenz, nevirapina y abacavir.

Simplificación con efavirenz. En el estudio DPC-049^{270,271} se evalúa la sustitución del IP por efavirenz en 346 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml. La duración media del tratamiento con el IP había sido de 20 meses. Se aleatorizaron 2 a 1 (226 con efavirenz y 120 con IP). A las 48 semanas de tratamiento, presentaron fracaso virológico el 7% de pacientes que recibían efavirenz y el 15% de los que continuaban con el IP. En el análisis por intención de tratamiento, efavirenz resultó eficaz (CVP inferior a 50 copias/ml) en el 84% de pacientes y el IP en el 73% ($p < 0,05$). La adherencia fue superior en el grupo de efavirenz.

En el estudio DPC-027^{270,272}, de características similares al anterior, pero con un menor número de pacientes incluidos (69 con efavirenz y 65 con el IP), el cambio a efavirenz fue más eficaz que continuar con el IP, observándose por intención de tratamiento una CVP inferior a 50 copias/ml en el 94 y 74% de los pacientes, respectivamente, a las 48 semanas ($p < 0,01$).

En un estudio español²⁷³ se comparó la eficacia de cambiar el IP por efavirenz ($n = 25$) o nevirapina ($n = 26$) o continuar con el IP ($n = 26$), en pacientes que habían recibido un TAR con IP con el que habían alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 300 células/ μ l y una CVP inferior a 80 copias/ml durante más de 9 meses. En el análisis por intención de tratamiento, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que mantenían una CVP inferior a 80 copias/ml a las 48 semanas tras haber cambiado a efavirenz (80%) o haber seguido con el IP (77%).

En un estudio con diseño combinado de casos-contrroles y aleatorizado²⁷⁴, se compararon 167 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml en los que se suspendió el IP (casos) con otros 167 pacientes que continúan con el IP (contrroles). Los casos se aleatorizaron a recibir efavirenz ($n = 86$) o abacavir ($n = 81$), manteniendo los mismos AN. A las 48 semanas, por intención de tratamiento, el 70% de los pacientes tratados con efavirenz y el 54% de pacientes que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/ml ($p < 0,05$).

Simplificación con nevirapina. Existen 3 estudios aleatorizados, los tres españoles, en los que se compara seguir con una pauta que contiene un IP o cambiar a nevirapina.

En el primero de estos estudios²⁷⁵ se incluyen 104 pacientes que simplifican a nevirapina, continuando con los mismos AN, y 34 que continúan con el tratamiento previo. A las 24 semanas, se observa una mayor eficacia terapéutica en el grupo de simplificación (89% frente a 71%, $p < 0,01$).

En otro estudio²⁷⁶, 54 pacientes continúan con el tratamiento previo, con el que habían alcanzado una CVP inferior a 400 copias/ml, y 52 cambian a d4T, ddI y nevirapina. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue similar en ambos grupos, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/ml (79% comparado con 77%) como inferior a 50 copias/ml (74% comparado con 72%).

En el tercer estudio²⁷⁴, la eficacia es similar en los pacientes que simplifican a nevirapina ($n = 26$), continuando con los mismos AN, respecto a los que continúan con el tratamiento previo ($n = 26$) (85% frente a 80%, $p = NS$).

Simplificación con abacavir. En un estudio se analiza la simplificación de tratamiento sustituyendo el IP por abacavir en pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml, que no hubieran presentado fracaso virológico a tratamientos previos, continuando con los mismos AN²⁷⁷. Se aleatorizaron 211 pacientes, cambiando 105 a abacavir y continuando 106 con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue superior en el grupo de abacavir que en el del IP, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/ml (88% comparado con 77%, $p < 0,05$) como inferior a 50 copias/ml (86% comparado con 70%, $p < 0,05$). El incremento de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos. La adherencia a las 48 semanas mejoró con abacavir y empeoró con el IP con respecto al nivel de adherencia basal.

Se han comunicado los resultados a las 48 semanas del estudio TRIZAL²⁷⁸, en el cual pacientes que han recibido tratamiento supresivo con IP son aleatorizados a recibir AZT + 3TC + abacavir, administrados en una asociación fija en forma de 1 comprimido cada 12 h ($n = 106$), o a continuar con el IP ($n = 103$). Antes de iniciar TAR, el 15% de los pacientes del grupo AZT + 3TC + abacavir y el 21% del grupo IP habían recibido tratamientos subóptimos con 1 o 2 AN. Analizando por intención de tratamiento, el 78% de pacientes de cada grupo presentaron una CVP inferior a 400 copias/ml.

En un estudio suizo²⁷⁹ se aleatorizaron 163 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml a continuar el tratamiento previo ($n = 79$) o a simplificarlo cambiándolo por AZT/3TC (en asociación fija) y abacavir ($n = 84$). El 46 y el 36% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con monoterapia o biterapia que incluía AZT. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica (CVP inferior a 400 copias/ml) tras una mediana de seguimiento de 68 semanas fue del 71% en el grupo de IP y del 75% en el grupo de abacavir ($p = NS$). Se produjo elevación de la CVP por encima de 400 copias/ml en el 6% (IP) y en el 15% (abacavir) ($p = 0,06$). El fracaso virológico se produjo

fundamentalmente en los pacientes con monoterapia o biterapia previa con AZT.

El ensayo COLA30305²⁸⁰ incluyó a 87 pacientes, que se aleatorizaron a cambiar el IP por abacavir (n = 58) o continuar con el IP (n = 29). Los pacientes aleatorizados a recibir abacavir continuaron tomando además el IP durante las primeras 4 semanas. A las 24 semanas de tratamiento, en un análisis por intención de tratamiento, un número similar de pacientes en cada grupo presentaba una CVP inferior a 50 copias/ml (78% comparado con 76%, respectivamente, p = NS). El aumento de linfocitos CD4+ fue algo superior en el grupo de IP, pero las diferencias no fueron significativas. La adherencia fue mejor en el grupo de abacavir.

En el otro estudio, comentado anteriormente²⁷⁴, el 65% de pacientes tratados con abacavir y el 54% de los que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/ml (p < 0,05) a las 48 semanas por intención de tratamiento.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación de TAR. Recientemente se han comunicado los resultados del estudio NEFA^{281,282}. En este estudio, se compara nevirapina (n = 155), efavirenz (n = 156) y abacavir (n = 149) en sustitución de IP en pacientes con CVP inferior a 200 copias/ml. El 50, 58 y 46% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamientos subóptimos con 1 o 2 AN antes de iniciar el TAR con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas (CVP inferior a 200 copias/ml) fue similar en los 3 grupos (77, 72 y 77%, respectivamente, p = NS). El número de pacientes que presentaron fracaso virológico fue significativamente más elevado en el grupo de abacavir (6, 4 y 12%, respectivamente, p < 0,05), fracasando fundamentalmente los pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos. El número de pacientes que suspendió el tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente menor en el grupo de abacavir (17, 17 y 6%, respectivamente, p < 0,01).

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 efavirenz, nevirapina o abacavir, al menos tras 1 año de seguimiento.

Las ventajas que aporta esta estrategia incluyen una mejoría en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento y, en algunos casos, disminución de efectos secundarios, especialmente los relacionados con el perfil lipídico.

En pacientes sin fracaso previo de AN no existen diferencias notables en eficacia entre los 3 fármacos utilizados en la sustitución del IP. Sin embargo, en pacientes con fracaso previo con AN o con tratamientos anteriores subóptimos, la principal causa de fracaso virológico en todos los grupos de simplificación es la acumulación de mutaciones de resistencia a los AN, secundaria a fracasos virológicos previos, afectando este hecho de forma más importante a la eficacia del abacavir.

Recomendaciones

1. En pacientes con supresión virológica mantenida con una pauta con IP, se puede simplificar el tratamiento sustituyéndolo por otra pauta sin IP (*nivel A*).

2. En aquellos pacientes sin fracaso previo con AN ni tratamientos subóptimos, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a efavirenz, nevirapina o abacavir (*nivel A*).

3. Sin embargo, cuando existe fracaso previo con AN o tratamientos previos con estos fármacos no se debe usar abacavir (*nivel A*).

Adherencia

La falta de adherencia al TAR es la primera causa de fracaso terapéutico. Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias. Varios estudios han demostrado que para que el TAR sea efectivo y suprima la replicación viral (CVP < 50 copias/ml) es necesaria una adherencia al mismo superior al 95%^{192, 283-285}. Además, se ha demostrado que una mala adherencia se asocia a un mayor riesgo de mortalidad^{284,285}. Por lo tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente cuál es el objetivo del TAR, 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 medicación²⁸⁵. Con las actuales posibilidades terapéuticas y debido a la cinética del VIH, el TAR exige que los pacientes sean disciplinados y constantes.

Se han identificado varios factores predictores de mala adherencia, entre los cuales destacan los siguientes: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas y/o alcohol, enfermedad mental, falta de educación del paciente, falta de acceso por parte del paciente a un seguimiento correcto y a la medicación, efectos secundarios de los fármacos y, más recientemente, miedo acerca de la aparición de efectos metabólicos y morfológicos secundarios al tratamiento^{13,283}. En el lado contrario, los factores que predicen una correcta adherencia al TAR incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad de los pacientes para incluir la medicación en su vida diaria, la comprensión por parte de los pacientes de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación y poder tomarla delante de otras personas²⁸³. Corregir los factores que puedan predecir mala adherencia, e incrementar los factores que mejoran la misma debe formar parte de la optimización del TAR.

El inicio del TAR no es urgente en los pacientes con una infección crónica por el VIH^{13,286,287}. Dada la importancia que tiene realizar correctamente el primer TAR, conviene, antes de iniciar la terapia, preparar al paciente, tratar de identificar las potenciales situaciones concomitantes que puedan dificultar una correcta adherencia y corregirlas^{13,288-290}. Es muy importante conocer los factores dependientes del paciente (aspectos laborales, restricciones dietéticas, etc.) para poder realizar un TAR a la medida de cada caso^{13,288-290}. Si se decide que el paciente inicie el TAR, es imprescindible que en el momento de la

TABLA 11. Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia (%)	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos ^a	Toxicidad mitocondrial	20-40	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia
NN ^b	Hipersensibilidad	15-30	Exantema (variable en extensión y gravedad) Afectación multiorgánica Fiebre
IP ^c	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal

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

^bEfavirenz puede tener toxicidad neuropsíquica como efecto adverso singular.

^cIndinavir puede tener nefrolitiasis e insuficiencia renal como efecto adverso singular.

Nota: Las manifestaciones de toxicidad suelen ocurrir de forma aislada. Su aparición se produce generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, aunque algunas manifestaciones de toxicidad mitocondrial como la neuropatía, la miopatía, la acidosis láctica o la lipoatrofia suelen aparecer de forma tardía, después de meses o incluso años de tratamiento.

NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa.

prescripción y la dispensación de los fármacos se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en todos los aspectos relacionados con el tratamiento^{13,288,289,291}. En este sentido, la utilización de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales^{13,291,292}. Durante el TAR, la evaluación periódica de la adherencia es imprescindible y debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas. Al no existir un único método fiable, se recomienda utilizar varias técnicas como la entrevista y el cuestionario estructurado, el recuento de la medicación sobrante y la asistencia a las citas de dispensación de fármacos junto con la evolución clínica y analítica del paciente¹³. Para ello, es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos. Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla, y en situaciones extremas puede valorarse la suspensión del tratamiento, ya que un TAR realizado de forma incorrecta favorecerá la aparición de resistencias y limitará las futuras opciones terapéuticas del paciente¹³.

Todos estos aspectos han quedado analizados en el mayor estudio sobre adherencia realizado en nuestro país: el estudio GEEMA. En este estudio fueron incluidos 3.004 pacientes que habían comenzado tratamiento con nelfinavir, junto con otros antirretrovirales, entre enero de 1998 y diciembre de 1999, en 69 hospitales españoles. Entre los resultados que se han publicado o comunicado hasta el momento, derivados del análisis de dicho estudio, destacan los siguientes: se ha validado el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ), para identificar a pacientes no adherentes²⁹³, y se ha comprobado la influencia que tienen los factores sociales²⁹⁴ y la comunicación entre médico y paciente²⁹⁵ en la adherencia, así como el poder predictor de la adherencia inicial al TAR sobre la eficacia, la progresión clínica y la

mortalidad¹⁹³ y la diferencia en adherencia entre los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual²⁹⁶. Sin duda, los resultados finales de este estudio podrán servir de referencia para evaluar aspectos relacionados con la adherencia al TAR en nuestro medio.

Recientemente, el GESIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹³, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y de actuación de un equipo multidisciplinario que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. Desde estas recomendaciones nos remitimos a ese documento para profundizar en este tema de la adherencia al TAR.

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

Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral

En las tablas 7-9 se describen los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales que pueden ser agudos o a medio y largo plazo y fármaco-específicos o grupo-específicos^{8,37,157-159,297}. En la tabla 11 se expone la

TABLA 12. Toxicidad de los fármacos antirretrovirales por órganos y sistemas

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dosis-dependiente)	Durante primer trimestre de tratamiento Generalmente, síntomas de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina < 8 g/dl o hay clínica de anemia) Eritropoyetina recombinante 100 U/kg s.c. o i.v. 3 veces/semana (si es absolutamente necesario mantener tratamiento con AZT)
Miopatía	AZT (dosis-dependiente)	Después del primer semestre de tratamiento Generalmente, clínica de mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, aldolasa, LDH)	Toxicidad mitocondrial	Suspensión de AZT Si sintomatología intensa, prednisona 1-2 mg/kg/día
Neuropatía periférica	Zalcitabina (ddC) (12-46%) Didanosina (ddI) (13-34%) Estavudina (d4T) (15-20%) (dosis-dependientes)	Hipoestesia, parestesia o dolor en partes acras de extremidades (especialmente pies) Diagnóstico diferencial de la neuropatía por el propio VIH (no distinguible clínicamente, aparece en ausencia de tratamiento en pacientes con inmunodepresión grave)	Interacción entre citocinas y factores de crecimiento neuronal Neuropatía previa y factores predisponentes de neuropatía (enolismo, desnutrición, diabetes, etc.) pueden favorecer la neuropatía tóxica	Evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos entre sí o con hidroxiurea Valorar mantener fármacos potencialmente implicados si clínica no grave y no alternativas terapéuticas razonables Suspensión de fármacos implicados si clínica progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años) En dolor leve, capsaicina tópica En dolor moderado-intenso, gabapentina ± benzodiacepinas; si no eficacia, valorar carbamacepina y/o amitriptilina (producen efectos secundarios colinérgicos) En dolor muy intenso, opiáceos
Toxicidad neuropsíquica	Efavirenz (EFV) (20-50%) (dosis-dependiente) (más riesgo si administración concomitante con alimentos)	Durante primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos 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 h después de la cena Valorar benzodiacepinas o neurolépticos si alteraciones del sueño persistentes Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético

(Continúa)

TABLA 12. Toxicidad de los fármacos antirretrovirales por órganos y sistemas (Continuación)

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Exantema y/o hipersensibilidad	NN (más frecuente nevirapina) (20%) IP (más frecuente amprenavir) (3-5%) AN (más frecuente abacavir) (< 1%)	Durante primeros 2 meses de tratamiento Exantema maculopapular (casos leves) Fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica (casos graves) La hipersensibilidad se manifiesta por afectación multiorgánica, a veces con escaso o nulo exantema, y puede haber eosinofilia	Desconocida Se ha sugerido una reacción antígeno-anticuerpo similar a enfermedad del suero o una toxicidad directa por metabolitos intermediarios Identificación potencial de pacientes con riesgo genético elevado de hipersensibilidad a abacavir (haplotipo HLA-B*5701, DR7, DQ3)	Comienzo escalonado de dosis de nevirapina y evitación de corticoides profilácticos (no evitan riesgo e incluso lo pueden aumentar) Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco En los casos donde pueda estar implicado abacavir y la clínica no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 h más con una vigilancia estrecha para hacer diagnóstico diferencial y valorar evolución antes de retirar abacavir Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran No reintroducir nunca un fármaco retirado por hipersensibilidad
Hepatitis	AN (más frecuente AZT y ddI) NN (más frecuente nevirapina) IP (más frecuente ritonavir)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes) Hepatitis clínica (< 1%) Infección por virus de hepatitis B y C son los factores de riesgo más reconocidos	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos), efecto mixto (toxicidad directa, efecto de recuperación inmunológica en pacientes con hepatitis crónicas por virus B y C) en caso de inhibidores de proteasa, rebrote de virus B tras suspensión de 3TC	Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas > 5 veces límite superior de normalidad Interrumpir si transaminasas > 10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema) o de fallo hepático (ictericia, encefalopatía o hemorragia) o acidosis láctica
Toxicidad gastrointestinal	IP sobre todo ritonavir a dosis plenas 40%, indinavir 25%, nelfinavir 25%, amprenavir 25%, lopinavir/ritonavir 25%, saquinavir 5% AN con menor frecuencia que IP (sobre todo AZT y ddI en formulación antigua)	Sabor desagradable (ritonavir suspensión) Molestias digestivas altas (indinavir y amprenavir) Diarrea (nelfinavir y lopinavir/ritonavir)	Multifactorial Excipiente alcalino (ddI en formulación antigua), inhibición de enzimas pancreáticas (IP) Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales)	Raramente grave, pero por su frecuencia puede limitar 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

(Continúa)

TABLA 12. Toxicidad de los fármacos antirretrovirales por órganos y sistemas (Continuación)

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Pancreatitis	AN (más frecuente ddI y d4T) Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea	Generalmente asintomática Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea	Toxicidad mitocondrial	Retirar fármaco potencialmente implicado
Insuficiencia renal	Indinavir	Elevación leve o moderada de creatinina No suele acompañarse de síntomas	Nefritis intersticial por cristales (indinavir)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal crónica Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina Suspensión del indinavir (en muy raras ocasiones)
Nefrolitiasis	Indinavir	Dolor cólico lumbar Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Precipitación de indinavir en orina concentrada (densidad > 1.020) y pH básico (> 5)	Prevención mediante ingesta adecuada de líquido (1.500 ml de agua al día o más si ambiente caluroso o pérdidas extraordinarias de líquidos). Evitar bebidas carbónicas Antiinflamatorios no esteroideos para el dolor Suspensión transitoria de indinavir si dolor intenso Suspensión definitiva de indinavir si episodios repetidos sin desencadenante evidente Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético

CPK: creatinfosfocinasa; LDH lacticodehidrogenasa; AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA 13. Evaluación y tratamiento de la acidosis láctica

Evaluación	Tratamiento
Determinación sistemática de lactato no está justificada Determinación de la lactatemia y un equilibrio acidobásico en: – Síntomas indicativos de acidosis láctica – Síntomas generales inespecíficos y persistentes sin una causa evidenciable – Episodio previo de acidosis láctica y reinicio de tratamiento antirretroviral que incluya análogos de nucleósidos – Embarazo – Tratamiento de la hepatitis C con ribavirina – Infecciones u otras descompensaciones agudas que requieran ingreso hospitalario	Suspensión del tratamiento antirretroviral Soporte hidroelectrolítico y respiratorio según necesidades Cofactores como tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y otros antioxidantes Si es posible reiniciar un tratamiento que evite análogos de nucleósidos, se considerará esta posibilidad en primer término. Si no es así, se deberán evitar al menos zidovudina (AZT), estavudina (d4T) y didanosina (ddI), y se vigilará estrechamente al paciente

TABLA 14. Evaluación y tratamiento de la dislipemia

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Descartar causas de hiperlipemia secundaria Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave	Si triglicéridos < 500 mg/dl, la guía del tratamiento será el colesterol LDL según la presencia o no de enfermedad coronaria o riesgo equivalente (JAMA 2001; 285: 2486-97). Si triglicéridos > 500 mg/dl, se debe tratar la hipertrigliceridemia independientemente del colesterol LDL En primer lugar, medidas generales: dieta (interconsulta a experto en nutrición), ejercicio físico, abstinencia de tabaco y, sobre todo, valoración individualizada de la suspensión de inhibidores de la proteasa (IP) Si medidas previas no son eficaces, tratamiento farmacológico: Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o con elevación moderada de colesterol LDL Estatinas si elevación aislada de colesterol-LDL. Utilizar sólo pravastatina si existe tratamiento concomitante con IP Evitar fibratos y estatinas (riesgo incrementado de toxicidad muscular)

toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales y en la tabla 12 se comenta la toxicidad por órganos y aparatos, su relación con los distintos fármacos y patogenia, su diagnóstico y la actitud a tomar ante ellos: anemia²⁹⁸, miopatía²⁹⁹, neuropatía³⁰⁰, toxicidad neuropsíquica³⁰¹, exantema y/o hipersensibilidad^{302,303}, hepatitis³⁰⁴⁻³⁰⁶, toxicidad gastrointestinal, pancreatitis, insuficiencia renal y nefrolitiasis³⁰⁷.

Los efectos secundarios del TAR son frecuentes y los médicos que atiendan a pacientes con infección por el VIH deben conocerlos, con el fin de poderlos prevenir, detectarlos de una forma precoz y manejarlos de manera adecuada. Es muy importante que el médico explique al paciente los posibles efectos secundarios de los fármacos que va a tomar con el fin de que pueda participar en el reconocimiento precoz de los mismos y en su manejo, así como en la selección de los fármacos si tiene antecedentes personales que los contraindiquen y, por último, se favorecerá la adherencia al TAR si el paciente conoce que algunos de los efectos secundarios son leves o moderados y transitorios. Con el fin de alcanzar estos objetivos es imprescindible la accesibilidad de los pacientes a los profesionales que los atienden, bien a través de visitas extras en las consultas externas o en los hospitales de día, o bien facilitando las consultas telefónicas.

El efecto secundario grupo-específico más importante de los AN es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja, pero que si no se reconoce puede llegar a ser mortal (1 episodio por cada 1.000 pacientes/año)³⁰⁸. La causa probablemente es secundaria a una toxicidad mitocondrial de los AN por inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial³⁰⁸. Puede haber manifestaciones clínicas y acidosis si el lactato es superior a 5-10 mmol/l. La sintomatología es subaguda y poco específica. Puede haber astenia y disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Se debe tener un alto grado de sospecha, pues a pesar de la relativa rareza de este cuadro, puede ocasionar la muerte. Por lo tanto, es muy importante efectuar un diagnóstico precoz.

El tratamiento consiste en retirar los AN de la pauta antirretroviral y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato³⁰⁸ (tabla 13). El uso de AN también se ha relacionado con el desarrollo de lipodistrofia y de dislipemia a medio y largo plazo, ya que estos efectos secundarios se han observado en pacientes que sólo tomaban AN, pero con una incidencia inferior a la observada con los IP^{309,310}. Los factores de riesgo del síndrome de lipodistrofia son multifactoriales y, aunque se ha relacionado con algún AN en particular³¹¹, otros estudios no han demostrado su asociación con la exposición a ningún fármaco en concreto³¹². De los efectos secundarios fármaco-específicos es muy importante saber reconocer la reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir. La reacción de hipersensibilidad al abacavir es rara (3-4%), aunque puede ser fatal. Suele aparecer de forma relativamente temprana (antes del primer mes) y evoluciona de forma rápida³¹³. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantema, lo que hace que este efecto sea difícil de distinguir de otros procesos. No ha sido posible identificar marcadores específicos, ni conocer factores de riesgo para desarrollar hipersensibilidad a abacavir. Si no se interrumpe abacavir o si se hace y se vuelve a reintroducir, puede aumentar la gravedad de los síntomas, habiéndose descrito, incluso, casos de fallecimiento. Por lo tanto, ante un síndrome de hipersensibilidad a abacavir, no se debe volver a utilizar el fármaco³¹³ (tablas 7 y 12).

Los efectos secundarios grupo-específicos más importante de los NN son el exantema y la hipertransaminasemia que en general son leves o moderados, siendo infrecuentes los casos de síndrome de Stevens-Johnson y de hepatitis grave, que en especial se relacionan con la nevirapina^{8,37,157-159,297} (tablas 8 y 12). De los efectos fármaco-específicos es importante explicar a los pacientes que el efavirenz puede originar hasta en más del 25% de casos síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, despersonalización o

TABLA 15. Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Prueba de tolerancia oral a la glucosa (en pacientes con sospecha de diabetes) Tratamiento encaminado a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglucemia, cetosis, cetoacidosis y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo	Valoración individualizada de la suspensión de los inhibidores de la proteasa (IP) Antidiabéticos orales. Metformina si sobrepeso u obesidad abdominal Insulina en los pacientes con diabetes de inicio, sobre todo si existe insulinoopenia (cetosis o cetoacidosis)

TABLA 16. Evaluación y tratamiento de la distribución de la grasa corporal

Evaluación	Tratamiento
Diagnóstico clínico No está justificada la realización de medidas objetivas de la grasa regional en la rutina clínica, a menos que se realicen dentro del contexto de un estudio clínico	No hay ninguna medida que haya demostrado resolver satisfactoriamente los cambios corporales. Las medidas descritas han mostrado en el mejor de los casos una eficacia parcial y no están exentas de riesgos: Medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio físico, cirugía plástica, sustitución de fármacos antirretrovirales o interrupción del tratamiento en casos individualizados) Fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona de crecimiento)

TABLA 17. Ajuste de dosis de los fármacos antirretrovirales en la insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal		Insuficiencia hepática
AN			
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) ClCr 10-50: 250-300 mg cada 12 h ClCr < 10: 300 mg cada 24 h HD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT		En pacientes con cirrosis hepática: reducir dosis 50% o doblar el intervalo posológico
Didanosina*	ClCr ≥ 60:	≥ 60 kg 200 mg b.i.d. o 400 mg q.d.	< 60 kg 125 mg b.i.d. o 250 mg q.d.
	ClCr 30-59:	100 mg b.i.d. o 200 mg q.d.	75 mg b.i.d. o 150 mg q.d.
	ClCr 10-29:	150 mg q.d.	100 mg q.d.
	ClCr < 10:	100 mg q.d.	75 mg q.d.
	HD: no suplemento. Administrar después de la HD		
Zalcitabina	ClCr ≥ 40	0,75 mg t.i.d.	NRAD
	ClCr 10-40	0,75 mg b.i.d.	
	ClCr < 10	0,75 mg q.d.	
	HD: 0,75 mg q.d., después de la HD		
Estavudina	ClCr ≥ 50	≥ 60 kg 40 mg b.i.d.	< 60 kg 30 mg b.i.d.
	ClCr 26-49	20 mg b.i.d.	15 mg b.i.d.
	ClCr 10-25	20 mg q.d.	15 mg q.d.
	ClCr < 10 o HD:	20 mg q.d.	15 mg q.d.
	después de la HD		
Lamivudina	ClCr ≥ 50	Dosis inicial 150 mg	Dosis mantenimiento 150 mg b.i.d.
	ClCr 30-49	150 mg	150 mg q.d.
	ClCr 15-29	150 mg	100 mg q.d.
	ClCr 5-14	150 mg	50 mg q.d.
	ClCr < 5	50 mg	25 mg q.d.
	HD: administrar la dosis diaria post-HD		
Abacavir	NRAD Evitar en IR terminal por falta de experiencia		IH leve: NRAD IH moderada: no hay datos IH grave: contraindicado
ANt			
Tenofovir disoproxil fumarato	No hay datos específicos Probablemente requiera ajuste de dosis debido a su eliminación renal		No hay datos específicos Probablemente NRAD
NN			
Nevirapina	Probablemente NRAD Es poco probable que se elimine a través de la diálisis por su elevada unión a proteínas plasmáticas		No hay datos específicos Precaución por su elevado metabolismo hepático
Delavirdina	Probablemente NRAD Es poco probable que se elimine a través de la diálisis por su elevada unión a proteínas plasmáticas		Considerar ajuste dosis en IH moderada
Efavirenz	No hay datos específicos Probablemente NRAD		No hay datos específicos Precaución por su elevado metabolismo hepático
IP			
Indinavir	No hay datos específicos Probablemente NRAD HD: probablemente NRAD si función hepática conservada (datos de un solo paciente)		IH leve-moderada por CH: 600 mg t.i.d.
Ritonavir	NRAD		IH leve-moderada: no hay datos IH grave: contraindicado
Lopinavir/r	No hay datos específicos Probablemente NRAD		No hay datos específicos Precaución por su elevado metabolismo hepático
Saquinavir (Invirase® y Fortovase®)	IR leve-moderada: NRAD IR grave: precaución por falta de experiencia		IH leve-moderada: NRAD IH grave: precaución por falta de experiencia

(Continúa)

TABLA 17. Ajuste de dosis de los fármacos antirretrovirales en la insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática
Nelfinavir	No hay datos específicos Probablemente NRAD en IR leve-moderada No es probable que se elimine significativamente a través de la HD	Considerar 600 mg cada 8 h En pacientes coinfectados por VIH y VHC (Child A), se duplicaron AUC; C_{\min} y C_{\max} de NFV y su aclaramiento plasmático se redujo a la mitad. Los autores recomiendan monitorizar niveles plasmáticos y ser prudente en la reducción de dosis en ausencia de toxicidad
Amprenavir	No hay datos específicos Probablemente NRAD	Child-Pugh 5-8: 450 mg b.i.d. Child-Pugh 9-12: 300 mg b.i.d.

*Con la formulación de ddl en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera 2 comprimidos de didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.
CH: cirrosis hepática; ClCr: aclaramiento de creatinina en ml/min; HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ANT: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IR: insuficiencia renal; NRAD: no requiere ajuste de dosis; b.i.d.: *bis in diem* (2 veces al día); q.d.: *quaque diem* (1 vez al día); t.i.d.: 3 veces al día; VHB: virus de la hepatitis B.

confusiones), que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que en menos del 3% de casos obligan a interrumpir el tratamiento^{8,37,157-159,297} (tablas 8 y 12). En los pacientes con antecedentes psiquiátricos este fármaco debe evitarse si es posible.

Los efectos secundarios más frecuentes de la familia de los IP son la dislipemia y la resistencia a la insulina. La dislipemia se manifiesta en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de colesterol HDL; su manejo se comenta en la tabla 14^{314,315}. La resistencia a la insulina suele ser asintomática, aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas en el 2% de pacientes³¹⁶ (tabla 15). Estas alteraciones metabólicas suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal, aunque se desconoce si este hecho puede representar una relación patogénica. A corto plazo no se ha observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares³¹⁷.

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acumulación de grasa central (abdomen, mamas, cuello) (lipoacumulación). En la actualidad, la etiopatogenia de la lipodistrofia es desconocida. Aunque se considera como un efecto secundario del TAR, no queda claro si éste es la única causa de este problema. La incidencia de lipodistrofia moderada o grave en pacientes que comienzan TAR aumenta progresivamente con el tiempo. La estimación de lipodistrofia moderada o grave en estos pacientes al cabo de 2 años es del 20%. En la tabla 16 se discuten las opciones terapéuticas para el síndrome de lipodistrofia^{310,318-327}. Para una revisión más amplia sobre las alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal, y su manejo, en pacientes infectados por el VIH que reciben TAR pueden consultarse las guías específicas elaboradas recientemente por el GESIDA y el PNS³²⁸.

Se desconoce si la osteopenia es o no un efecto adverso del TAR, dado que se puede detectar incluso en personas infectadas por el VIH que no han recibido tratamiento. La osteopenia no produce sintomatología; sólo sus consecuencias potenciales (fracturas) son sintomáticas. El diagnóstico se realiza por densitometría. Su causa o causas, prevalencia y factores de riesgo son desconocidos³²⁹. Asimismo, se desconoce si la osteonecrosis es un efecto adverso del TAR. Es poco frecuente, se

produce generalmente a nivel del cuello de fémur y puede ser unilateral o bilateral. No se conocen los factores de riesgo, aunque se ha relacionado con el tratamiento con corticoides³³⁰.

Recomendaciones. Se debe monitorizar la tolerancia y los efectos secundarios agudos del TAR durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo las modificaciones necesarias en función de los fármacos implicados en estos efectos. Para ello, debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales que los atienden (teléfono directo). Se deben evitar los fármacos que puedan potenciar patologías preexistentes. En los pacientes que reciben TAR se recomienda solicitar al inicio un perfil lipídico y monitorizar cada 2-4 meses los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma. Se aconseja también evitar, en la medida de lo posible, los IP en pacientes con antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares (*nivel C*).

Interacciones farmacocinéticas

Muchos antirretrovirales, en especial los IP y NN, presentan un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibitorio o inductor del metabolismo, que en algunas ocasiones pueden ser clínicamente relevantes. Por otro lado, muchos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas) también pueden actuar como inductores o inhibidores enzimáticos. El hecho de que en la actualidad sea una práctica habitual la asociación de ritonavir a dosis bajas con otros IP para potenciar su farmacocinética y que en algunas ocasiones se les asocie otro IP o un NN hace que se puedan producir interacciones entre 3 fármacos a la vez, sin olvidarnos del resto del tratamiento (convencional o alternativo) que pueda llevar el paciente, lo que hace tremendamente complejo el manejo de estos pacientes. En las tablas 7 a 9 se especifican las dosis que deben administrarse cuando en el TAR se emplean estos fármacos en combinación^{8,331-334} o con otros fármacos (tuberculostáticos³³⁵⁻³³⁷, metadona³³⁸⁻³⁴¹, estatinas³⁴², interferón/ribavirina y otros³⁴³) y aquellas asociaciones contraindicadas o no recomendadas. En la tabla 17 se

especifican los ajustes de dosis de los fármacos antirretrovirales en caso de insuficiencia renal o hepática³⁴³⁻³⁴⁶.

Aunque sin duda alguna las interacciones más importantes son las farmacocinéticas, también existen algunas interacciones farmacodinámicas³⁴⁷ de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre AZT y d4T o entre 3TC y ddC. Se ha observado que esta interacción tan sólo se produce si ambos fármacos se administran de manera simultánea. En la actualidad, debido al tratamiento de los pacientes coinfectados por VHC con interferón y ribavirina, tiene también interés el hecho de que ribavirina haya mostrado antagonismo *in vitro* con AZT y d4T. También se ha observado *in vitro* que ribavirina reducía de forma significativa la eficacia antirretroviral de 3TC, pero este efecto revertía con dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos y se recomienda monitorizar la eficacia de estos AN en combinación con ribavirina. Finalmente, otras interacciones farmacodinámicas tienen un carácter beneficioso como las que se producen entre ddI e hidroxiurea o entre micofenolato y algunos AN (abacavir y ddI) y de nucleótidos (AN, tenofovir).

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

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

1. *AN y nucleótidos.* Tienen pocas interacciones metabólicas. La AZT se glucuronida, por lo que otros fármacos pueden alterar su glucuronización. Presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. El 3TC, d4T y ddC se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas. Con la nueva presentación de ddI en cápsulas entéricas se evitan las interacciones a nivel de absorción que producían los comprimidos tamponados, de manera que actualmente la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas.

2. *NN.* Nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6, mientras que delavirdina es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19. Efavirenz es un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de algunas isoenzimas como la CYP2B6, 3A4, 2C9 y 2C19.

3. *IP.* Ritonavir se comporta como inhibidor de las siguientes isoenzimas: CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 > 2C19 > 2A6 > 2E1 e inductor del CYP1A2, 2C9, 2C19 y de la glucuronización. Ritonavir es capaz de autoinducir su propio metabolismo. Nelfinavir es inhibidor del

CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 (es poco probable que una interacción en estos últimos tenga significación clínica), y actúa como inductor de la glucuronización. Se ha demostrado recientemente que tanto ritonavir como nelfinavir pueden actuar como inhibidores de CYP2B6. Indinavir, saquinavir y amprenavir son inhibidores del CYP3A4. Es probable que amprenavir presente efecto inductor de alguna isoenzima. Lopinavir/ritonavir inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuronización.

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

La inhibición enzimática se produce de manera inmediata y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor. Generalmente se produce a través de un mecanismo competitivo, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas (24-48 h en el caso de los IP). Es necesario tener en cuenta que el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis en asociación con inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente (se han descrito casos de muerte en asociación a ritonavir). Los principales inhibidores enzimáticos son: IP (ritonavir ± lopinavir → indinavir = nelfinavir = amprenavir → saquinavir), delavirdina, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor del CYP3A4), macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio), quinolonas, cimetidina, isoniacida, sulfamidas y trimetoprim. Efavirenz, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibidor *in vitro* sobre algunas isoenzimas del citocromo P-450.

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

Con respecto a la glucuronización hepática, ésta se efectúa, después de la oxidación, a través del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT). Diversos fármacos actúan como inductores o inhibidores de la glucuronización. Paradójicamente,

algunos inhibidores de citocromo P-450 son inductores de la glucuroconjugación y viceversa. Así, por ejemplo, ritonavir y, en menor medida, nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P-450 y son inductores de las UDPGT.

Recomendaciones. Siempre que se administren inhibidores o inductores del citocromo P-450 deben tenerse presentes las interacciones que requieran ajuste de dosis y los fármacos que están contraindicados, ya que por un lado se pueden alcanzar dosis tóxicas y por otro subterapéuticas. En esta situación podría considerarse la monitorización de los niveles plasmáticos de los AN e IP. Por lo tanto, en todos los pacientes deberán tenerse presentes todas las medicaciones y productos naturales que toman y se controlarán con mayor frecuencia los potenciales efectos secundarios y la eficacia del TAR (CVP) (*nivel C*).

Hepatopatía crónica y tratamiento antirretroviral

En pacientes infectados por el VIH la existencia de hepatopatía tiene gran relevancia clínica y muy especialmente en cuanto al manejo de los antirretrovirales. Estos fármacos pueden inducir toxicidad hepática y deben ser manejados con especial cuidado en pacientes con hepatopatía. Asimismo, pueden presentar interacciones con fármacos indicados en el tratamiento de las hepatopatías o, como en el caso del 3TC y el tenofovir, pueden tener actividad antiviral frente a virus hepatotropos que hay que tener en cuenta a la hora de su indicación.

Toxicidad hepática de los antirretrovirales

La toxicidad hepática se ha descrito con las 3 familias de fármacos antirretrovirales, pero su incidencia y mecanismos patogénicos son diferentes de unos fármacos a otros^{304,348} (tablas 7-9 y 12). La toxicidad hepática asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados por el virus C de la hepatitis (VHC) o el virus B de la hepatitis (VHB), aunque la mayoría de ellos tolerarán el TAR sin problemas^{304,306,348}. Por lo tanto, no existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales en uso en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB (*nivel B*).

En caso de hepatotoxicidad asociada a TAR se recomienda la interrupción de los antirretrovirales si existe sintomatología acompañante o las transaminasas se elevan más de 10 veces del límite superior de la normalidad (toxicidad grado IV), con independencia del mecanismo de toxicidad. Si las transaminasas se elevan entre 5 y 10 veces del límite alto de la normalidad debe considerarse de forma individual la suspensión del TAR en función de la situación clínica, inmunológica y virológica de los pacientes; de los fármacos potencialmente hepatotóxicos utilizados y de la historia previa de antirretrovirales. El TAR debe interrumpirse si se sospecha toxicidad mitocondrial como mecanismo de hepatotoxicidad; en estos casos se puede reintroducir TAR con fármacos con menor toxicidad o sin ella, dependiendo de las características del paciente. Por último, también

debe interrumpirse el TAR en caso de reacción de hipersensibilidad, introduciendo otros antirretrovirales, pudiendo incluirse en las alternativas fármacos de la misma familia (*nivel C*).

Manejo de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

En pacientes con hepatopatía, se puede alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los fármacos antirretrovirales con incremento de la toxicidad o alteración de su actividad antiviral³⁴⁹⁻³⁵⁶. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

1. *Hepatitis aguda.* No existen estudios que demuestren la seguridad del empleo de TAR en esta situación. En estos casos debe interrumpirse el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema (*nivel C*).

2. *Hepatitis crónica sin signos de insuficiencia hepatocelular.* Esta situación es muy frecuente y la experiencia indica que se pueden usar los antirretrovirales a las dosis habituales (*nivel A*). La eficacia del TAR no está comprometida en estas circunstancias (*nivel A*). En estos casos, los AN y efavirenz son más seguros que nevirapina o los IP (*nivel B*).

3. *Hepatitis crónica con signos de insuficiencia hepatocelular.* En pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática grave se encuentra reducido el metabolismo de fármacos que utiliza el sistema enzimático del citocromo P-450 o de la glucuroconjugación (tabla 17). El efavirenz se puede administrar a dosis plenas; sin embargo, la nevirapina puede resultar especialmente tóxica, por lo que, si es posible, debe evitarse su uso (*nivel B*). Los IP, por sus características metabólicas, precisan ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática, tanto más cuanto más avanzada sea ésta (grado de Child-Pugh). Para reducir su toxicidad y preservar la actividad antiviral del IP se recomienda el ajuste de la dosis mediante la determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco una vez alcanzado el estado de equilibrio (*nivel C*).

Tratamiento de la hepatitis crónica C y TAR en pacientes coinfectados

El tratamiento actual de la hepatitis crónica por VHC es la combinación de interferón alfa (en su formulación convencional o en forma pegilada) con ribavirina³⁵⁷. Este tratamiento combinado es menos eficaz en pacientes coinfectados por VHC y VIH por lo que la pauta más adecuada está aún por definir^{358,359}. El interferón es un fármaco inmunomodulador con numerosos efectos secundarios. La ribavirina es un análogo de nucleósido que es fosforilado dentro de las células y que puede producir anemia hemolítica. Ambos pueden presentar interacciones farmacodinámicas con los antirretrovirales con aumento de los efectos adversos o disminución de actividad antiviral³⁶⁰⁻³⁶³ (tablas 7-9). Debido a estos riesgos hay que considerar los siguientes aspectos (*nivel C*):

1. En caso de que sea posible, se debe tratar el VHC antes de iniciar el TAR (*nivel C*).

2. No existen datos para recomendar la interrupción del TAR en pacientes con infección VIH estabilizada y buena

situación inmunológica con el fin de tratar el VHC con menor riesgo de toxicidad e interacciones.

3. Cuando se tratan ambas infecciones al tiempo, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente por el posible aumento de efectos adversos, especialmente hepatotoxicidad, acidosis láctica, pancreatitis, citopenias y toxicidad del SNC. La asociación de ribavirina con ddI puede aumentar el riesgo de pancreatitis y con d4T de acidosis láctica (*nivel C*).

4. Aunque hay datos *in vitro* que sugieren que la ribavirina disminuye la fosforilación de d4T y de AZT se desconoce si tiene relevancia clínica. Sin embargo, hasta que se disponga de más información al respecto, se recomienda monitorización frecuente de la CVP del VIH cuando se utilicen estas asociaciones (*nivel C*).

Tratamiento de la hepatitis crónica B y TAR en pacientes coinfectados

A la hora de elegir el tipo de TAR en pacientes coinfectados por VHB y VIH hay que tener en cuenta que algunos antirretrovirales tienen actividad frente al VHB y que existe muy poca información que permita definir cuál es la estrategia terapéutica más conveniente en esta situación^{364,365}. En pacientes que deban recibir tratamiento para la infección por VHB pero que no sean candidatos a recibir TAR se debe evitar la monoterapia con 3TC o tenofovir para no comprometer opciones futuras de tratamiento de la infección por VIH. En estos casos se debe considerar el interferón o el adefovir para el tratamiento de la infección por VHB. Por otra parte, si por cualquier motivo se suspende 3TC en un paciente con infección crónica por VHB sin incluir otro fármaco con actividad anti-VHB (tenofovir, adefovir) se recomienda un seguimiento estrecho por la posibilidad de que ocurra un brote de hepatonecrosis.

Tratamiento antirretroviral en el embarazo y prevención de la transmisión maternofetal

Evidencias para la toma de decisiones

Desde el inicio de la epidemia de sida se reconoció la transmisión vertical como una vía relevante de adquisición de la infección por VIH. De hecho, la tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre el 13 y el 48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos³⁶⁶. Esta es la vía de adquisición de la infección por VIH para más del 90% de los niños infectados del mundo, y para prácticamente el 100% de los niños infectados del mundo desarrollado. Además, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical ha reavivado el interés por la procreación tanto en parejas en que ambos miembros están infectados por el VIH como en parejas discordantes.

A continuación, se resumen las evidencias científicas sobre las que se basan las recomendaciones para el TAR en el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Para aquellas personas que precisen una información más completa y un acceso a una bibliografía más amplia sobre el tema, pueden dirigirse al documento: "Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada", elaborado entre GESIDA, AEP, SEGO y PNS¹⁵.

1. El VIH puede transmitirse durante el embarazo (transmisión prenatal), en el momento del parto (transmisión intraparto) o posteriormente a través de la lactancia materna (transmisión posnatal).

TABLA 18. Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA*	Paso	Carcinogenicidad en animales	Teratogenicidad en animales
		Cociente recién nacido/madre		
Zidovudina	C	0,85	Tumores en ratas	Sí
Zalcitabina	C	0,3-0,5	Tumores en ratas	Sí
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,76	No completado	No
Lamivudina	C	1	No	No
Abacavir	C	Sí (ratas)	No completado	Sí
Tenofovir	B	Sí (ratas)	No completado	No
Saquinavir	B	Mínimo paso en ratas	No completado	No
Indinavir	C	Mínimo paso en ratas	No completado	No
Ritonavir	B	Mínimo paso en ratas	Sí	No
Nelfinavir	B	Mínimo paso en ratas	No completado	No
Amprenavir	C	?	No completado	No
Lopinavir	C	?	No completado	No
Nevirapina	C	1	No completado	No
Efavirenz	C	Sí (ratas)	No completado	Sí

*Categorías de los fármacos en el embarazo según la Food and Drug Administration (FDA).

A: Estudios controlados adecuados y bien diseñados llevados a cabo en mujeres embarazadas no han demostrado que exista riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (tampoco hay evidencias de riesgo en el segundo y el tercer trimestres).

B: Estudios con animales de experimentación no han demostrado que exista riesgo para el feto; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios controlados en mujeres embarazadas.

C: Se carece de información acerca de la seguridad para el feto humano. Con respecto a la experimentación animal: o no se tienen datos o se tiene evidencia de que existe riesgo para el feto. En cualquier caso, el fármaco no debe utilizarse a no ser que los beneficios potenciales superen a los riesgos potenciales para el feto.

D: Estudios controlados o comunicaciones tras la comercialización del fármaco muestran que existe riesgo para el feto humano. Sin embargo, se considera que los beneficios potenciales del fármaco para la mujer embarazada convierten al fármaco en una opción aceptable.

X: Existen estudios en animales o experiencias que indican que su uso en la mujer embarazada comporta riesgos que superan ampliamente los posibles beneficios.

2. La tasa de transmisión vertical en aquellas poblaciones donde la lactancia materna está contraindicada oscila entre el 15 y el 25% según las series. Entre el 35 y el 45% de los niños que se infectan lo hacen antes de nacer (infección prenatal o intrauterina), mientras que el 65-55% aproximadamente se infectan durante el parto (infección intraparto). En las zonas donde las mujeres infectadas amamantan a sus hijos, las tasas de transmisión vertical del VIH son más elevadas (35-45%). En estas zonas la infección prenatal y la infección intraparto o posnatal inmediata suponen respectivamente el 30 y el 50% de las infecciones; la lactancia materna justificaría el 20% restante³⁶⁷.

3. Aunque varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pueden influir en el riesgo de transmisión vertical, la CVP de la madre durante el embarazo y en el momento del parto es el factor predictor fundamental de transmisión¹⁵. Existe una clara correlación entre nivel de CVP materna y riesgo de transmisión. Sin embargo, no existe un nivel de la CVP por encima del cual la transmisión sea del 100%. También es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de CVP por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión. Así en un reciente metaanálisis de 7 estudios prospectivos de Europa y Estados Unidos, se observa transmisión en 8/834 (0,96%; IC 95%, 0,4-1,9%) pacientes tratadas con antirretrovirales, y en 36/368 no tratadas (9,8%; IC 95%, 7-13,4%) con CVP inferior a 1.000 copias/ml, lo cual demuestra la importancia del TAR incluso en madres con CVP baja³⁶⁸.

4. Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello, desde un punto de vista clínico, es obligado ofrecer a toda mujer embarazada, con la información adecuada, con independencia de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente a VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, las estrategias que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el TAR y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical^{369,370}.

5. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han sido publicado en el campo de la transmisión maternofetal han permitido extraer una serie de conclusiones claramente aplicables a la práctica clínica diaria. Fundamentalmente son:

a) El tratamiento con AZT (500 mg/día por vía oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de la gestación, AZT intravenosa en el parto y AZT oral al recién nacido, durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión del 25,5 al 8,3%³⁷¹. Sólo parte de la eficacia de la AZT en disminuir la transmisión vertical se correlacionaba con una disminución en la CVP materna, estableciéndose la hipótesis de que la mayor parte del efecto podría ser atribuible a un efecto profiláctico³⁷², similar al que es capaz de disminuir la probabilidad de infección postaccidente ocupacional.

b) Pautas cortas de AZT en países con pocos recursos resultan poco o nada efectivas.

c) El d4T y el ddI también se han mostrado útiles en la reducción de la transmisión maternofetal.

d) La nevirapina en dosis única como único antirretroviral en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en el 50%³⁷³. Sin embargo, la aparición de la mutación en la posición K103N a las 6 semanas posparto, en 7 de 30 (23%) mujeres así tratadas³⁷⁴ y en 2 de 7 niños que resultaron infectados, desaconseja la utilización de este fármaco en dosis única en nuestro medio. Además, en un estudio en el que se incluyeron más de 1.500 mujeres con TAR estándar, la adición de nevirapina no disminuyó el riesgo de transmisión³⁷⁵.

6. En estudios de cohortes se ha demostrado que la combinación de AZT y 3TC reduce la transmisión vertical al 2,6%¹⁵. En algunos estudios observacionales de mujeres con TARGA, muchos de ellos con IP, la transmisión vertical ha sido del 0% (IC 95%: 0-2%). En un estudio retrospectivo americano donde se estudia la transmisión vertical a lo largo de los últimos años se observó una transmisión global del 3,5%. Es de destacar la baja frecuencia de transmisión en tratamientos de combinación: AZT + 3TC: 0% (IC 95%: 0-0,3%); TARGA sin IP: 0% (IC 95%: 0-21%); TARGA con IP: 1,7% (IC 95%: 0,2-6%)³⁷⁶. Puede pues decirse, en síntesis, que aunque no existe excesiva información respecto a tratamientos de combinación, la adición de 3TC a AZT disminuye la transmisión vertical a cifras en torno al 3%, y que la utilización de TARGA puede situar la tasa de transmisión vertical en cifras en torno al 0-2%³⁷⁷.

7. Los datos de seguridad de los antirretrovirales para el feto son, en general, limitados³⁷⁸. En la tabla 18 se puede observar la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA) de la seguridad de los antirretrovirales. De los datos disponibles, se puede destacar:

a) El AZT es seguro al menos a corto y medio plazo. La publicación por un grupo francés³⁷⁹ de un cuadro de disfunción mitocondrial en 8 niños no infectados nacidos de madres tratadas con AZT (4 niños) o AZT + 3TC (4 niños), de los que dos murieron, generó una inquietud considerable respecto a la seguridad de la utilización de antirretrovirales en el embarazo, no confirmada por otros estudios^{380,381} y que tampoco ha sido confirmada en la excelente revisión de cinco grandes bases de datos de Estados Unidos que incluyeron a más de 20.000 niños nacidos de madres infectadas por VIH³⁸². Existe menos información respecto a la seguridad de otros fármacos.

b) Aunque en los estudios observacionales que incluyen IP se ha observado prematuridad en el 13-29% y bajo peso al nacer; se desconoce si esto está relacionado con el tratamiento o con la propia infección por el VIH.

c) La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y la mayoría se catalogan como categoría "C" según la FDA (tabla 18). En vista de los resultados de los estudios de teratogenicidad en animales y de la muy escasa información disponible en seres humanos, se deben evitar (hasta no disponer de más información) los siguientes antirretrovirales: ddC, efavirenz, abacavir, amprenavir e hidroxiurea. Si existen otras alternativas, se desaconseja

también el uso de indinavir por el riesgo de ictericia neonatal. La información disponible respecto a lopinavir es también muy limitada.

d) En un registro establecido en 1989 se recogen de forma prospectiva, hasta enero de 2001, los datos de exposición a antirretrovirales antes del parto y la evolución de 1.630 niños. La prevalencia de defectos al nacimiento entre los expuestos en el primer trimestre de embarazo ha sido de 1,9% nacidos vivos, cifra que no difiere significativamente de nacidos no expuestos (2,17%)³⁸³.

8. En los últimos 2 años se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en mujeres embarazadas, las cuales pueden estar más predispuestas a esta complicación. Aunque estos efectos secundarios se asociaron inicialmente al AZT, posteriormente se han descrito casos relacionados con otros AN, especialmente d4T. Recientemente se han comunicado 3 muertes maternas (y dos de los fetos) en el posparto inmediato en mujeres tratadas durante todo el embarazo con d4T y ddI en combinación con otros antirretrovirales (nevirapina o IP). La causa de la muerte fue debida a acidosis láctica (dos de ellas con pancreatitis) que se presentó tardíamente en la gestación³⁸⁴. Además, la FDA ha comunicado más casos de acidosis láctica grave en mujeres embarazadas tratadas con d4T o d4T + ddI, incluyendo 3 fallecimientos de mujeres y 3 muertes fetales, por lo que desaconseja el uso de esta combinación, salvo que no existan otras alternativas terapéuticas, en cuyo caso la monitorización deberá ser estrecha³⁸⁵. Recientemente se han comunicado casos aislados de acidosis láctica grave, no letales, en embarazadas tratadas con otros AN, por lo que probablemente esta complicación se relacione también con otros fármacos del grupo³⁸⁶.

9. Cualquier TAR que no sea radicalmente supresivo tiene riesgo potencial de desarrollo de resistencias, lo cual ha de tenerse en cuenta al diseñar cualquier pauta terapéutica, incluidas las de las mujeres embarazadas¹⁵.

10. La cesárea programada (realizada antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical del VIH ha sido muy debatida. Dos trabajos publicados en los últimos años (un metaanálisis de estudios de cohorte internacional y un ensayo clínico aleatorizado realizado en Europa) han aportado datos que permiten definir el papel de la cesárea programada en la prevención de la transmisión vertical:

a) En el metaanálisis de los estudios de cohorte, cuando la cesárea se efectuó antes de la rotura de membranas, el riesgo de transmisión disminuyó en cerca del 50% (OR, 0,43; IC 95%, 0,33-0,56). La probabilidad de transmisión disminuyó en el 87% para aquellos casos de cesárea programada y tratamiento con AZT (anteparto, intraparto y posparto) comparado con otras formas de parto y sin TAR (OR, 0,13; IC 95%, 0,09-0,19). En parejas madre-hijo que recibieron AZT (anteparto, intraparto y posparto) la transmisión vertical fue del 2% entre las 196 madres sometidas a cesárea electiva y del 7,3% entre las 1.255 madres con otras formas de parto³⁸⁷. Por tanto, este metaanálisis concluye que la cesárea programada es efectiva en reducir la transmisión vertical del VIH en alrededor del 50%, incluso en mujeres que reciben AZT.

b) En el ensayo clínico europeo las mujeres con cesárea programada tenían una transmisión vertical significativamente más baja que las que tuvieron un parto vaginal (1,8% frente a 10,5%, $p < 0,001$). Sin embargo, en las pacientes tratadas con AZT, la reducción en la transmisión era menor aunque no significativamente (4,3% en parto vaginal frente a 0,8% en cesárea; OR, 0,2; IC 95%, 0-1,7)³⁸⁸.

c) En síntesis, puede decirse que la cesárea disminuye el riesgo de transmisión vertical en niños nacidos de madres que no reciben TAR. Hay datos que sugieren (aunque no demuestran de una forma definitiva) la utilidad potencial de la cesárea en mujeres tratadas sólo con AZT. Se desconoce si la cesárea puede aportar algo en la reducción de la transmisión vertical en mujeres con TAR que tienen CVP indetectable. Un estudio reciente apoya la hipótesis de que con CVP < 1.000 copias/ml, la cesárea electiva no presenta beneficio respecto al parto por vía vaginal³⁸⁹. Además, es preciso recordar que la cesárea se acompaña de un aumento del riesgo de morbilidad postoperatoria.

11. La lactancia está contraindicada por el riesgo de transmisión de la infección.

Recomendaciones

1. Cualquier profesional de salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicar a la misma la trascendencia de conocer si está infectada o no por el VIH, y ofrecer la realización de la prueba antes de la concepción. En esta situación debe considerarse también la realización de la prueba a la pareja. En el caso de que la mujer esté ya embarazada cuando se efectúa la consulta es imprescindible conocer si está infectada o no por el VIH; en este sentido, es obligatorio ofrecerle, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente al VIH, junto con el consejo adecuado. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Esta prueba debe indicarse, previa información, en la primera visita al obstetra. Si se desconoce la situación serológica en el momento del parto, o posparto inmediato se debe realizar esta prueba con carácter urgente, mediante pruebas serológicas rápidas. En caso de que la mujer se niegue a hacerse la prueba, dada la potencial trascendencia de esta decisión, es obligatorio reflejarlo por escrito en la historia clínica. Las mujeres con prácticas de riesgo de transmisión durante la gestación, especialmente si su pareja está infectada o tiene riesgo de estarlo, deben recibir información sobre las medidas preventivas que disminuyen el riesgo de transmisión. En estos casos se debe repetir la serología al menos una vez al trimestre.

2. Aunque puedan plantearse conflictos "de interés" entre la madre y el niño, el principio general debe ser tratar adecuadamente a la madre (*nivel C*). De hecho, el adecuado control de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical³⁹⁰ (*nivel B*). El tratamiento de la madre debe contemplar no sólo el TAR sino otros aspectos como: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc.

3. Se debe informar a la madre de las ventajas que el TAR tiene para ella y de su utilidad en la disminución de

TABLA 19. Control y tratamiento de la infección por VIH en la gestante y prevención de la transmisión vertical

Situación A: mujer gestante con infección VIH conocida y sin TAR previo

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Si CVP indetectable: AZT profiláctica desde la semana 14 de gestación Si CVP detectable: AZT + 3TC o triple terapia (AZT + 1 AN + NVP o AZT + 1 AN + 1 IP). Inicio preferentemente a partir del segundo trimestre	<i>Siempre</i> AZT i.v. 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/h hasta pinzar el cordón – Si CVP materna cercana al parto < 1.000 copias/ml. Parto vaginal – Si CVP materna cercana al parto > 1.000 copias/ml. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de AZT i.v. un mínimo de 4 h antes de la cesárea	<i>Siempre</i> AZT en las primeras 8 h posparto, a 2 mg/kg/6 h, durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)*	Si no está indicado TAR inmediato a la madre, iniciarlo pasado el primer trimestre. Se explicarán a la mujer sus ventajas e inconvenientes. Sólo se utilizarán pautas de dos fármacos por deseo de la madre. Se evitarán ABC, ddC, EFV, IDV, hidroxiurea, amprenavir y, en general, lopinavir

Situación B: mujer embarazada con TAR previo

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Con CVP indetectable 1. TAR. Incluyendo AZT. Mantener tratamiento 2. TAR no incluye AZT (nunca utilizado): AZT se puede incluir en la nueva pauta suspendiendo d4T o bien mantener pauta inicial 3. TAR no incluye AZT (usado previamente) Mantener la misma pauta. O bien cambiar d4T por AZT y un cuarto fármaco	<i>Siempre</i> AZT i.v. 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/h hasta pinzar el cordón – Si CVP materna cercana al parto < 1.000 copias/ml. Parto vaginal – Si CVP cercana al parto > 1.000 copias/ml. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de AZT i.v. un mínimo de 4 h antes de la cesárea	<i>Siempre</i> AZT en las primeras 8 h posparto, a 2 mg/kg/6 h, durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)*	Los datos de seguridad de antirretrovirales son limitados en el primer trimestre de la gestación Se evitarán: ABC, ddC, EFV, IDV
Con CVP detectable Con o sin AZT. Utilizar nuevo régimen con 3 o 4 fármacos, al menos en el último trimestre			Indicado estudio de resistencias genotípicas

Situación C: mujer embarazada que conoce su situación VIH muy cerca del momento del parto.

Esta situación supone un fracaso de la profilaxis

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Final de la gestación: TAR* incluyendo AZT y NVP	<i>Siempre</i> AZT i.v. 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/h hasta pinzar el cordón – Si CVP materna > 1.000 copias/ml o desconocida. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de AZT i.v. un mínimo de 4 h antes de la cesárea	<i>Siempre</i> AZT en las primeras 8 h posparto, a 2 mg/kg/6 h, durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)* <i>Siempre</i> 3TC en las primeras 12 h; 2 mg/kg/12 h durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)	No se suele conseguir CVP indetectable. Puede no disponerse de ninguna determinación
En el momento del parto: no hay tiempo para iniciar TAR	<i>Siempre</i> AZT i.v. 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/h hasta pinzar el cordón – Cesárea	En caso de factores de riesgo de transmisión (prematuridad, bolsa rota de más de 4 h, infecciones del tracto genital o sangrado): valorar añadir NVP en las primeras 12 h y a las 48-72 h. Se valorará continuar NVP a dosis de 4 mg/kg una vez al día desde el séptimo día hasta completar 6 semanas	Una vez finalizado el parto ofrecer TAR a la mujer en función de su situación inmunoviológica

(Continúa)

TABLA 19. Control y tratamiento de la infección por VIH en la gestante y prevención de la transmisión vertical (Continuación)

Situación D: mujer embarazada no identificada durante la gestación ni el parto

Esta situación supone el mayor fracaso de la profilaxis para la transmisión vertical. Recordar que a toda mujer gestante se le debe realizar una determinación de VIH durante el embarazo, y, en su defecto, en el parto o en el posparto inmediato

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
No TAR	No tratamiento	<p><i>Siempre</i> AZT en las primeras 8 h posparto, a 2 mg/kg/6 h, durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)*</p> <p><i>Siempre</i> 3TC en las primeras 12 h posparto a 2 mg/kg cada 12 h durante 6 semanas (1 ml: 10 mg)</p> <p>Identificación del recién nacido* antes de las 48 h: valorar añadir NVP dosis de 2 mg/kg en las primeras 12 h, y a las 48-72 h</p> <p>Habitualmente se continuará NVP a partir del quinto día con una dosis de 4 mg/kg una vez al día hasta completar 6 semanas** (1 ml: 10 mg)</p> <p>Identificación del recién nacido* después de las 48 h: se asociará NVP a las 48-72 h, o lo antes posible, y se continuará a partir del quinto día con una dosis 4 mg/kg una vez al día hasta completar 6 semanas** (1 ml: 10 mg)</p>	Aunque la dosis de 3TC y NVP son desconocidas en los prematuros, parece justificado utilizar la misma dosis que en el niño a término en situaciones de riesgo de transmisión vertical

*Recién nacido: en caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis i.v. es de 1,5 mg/kg/6 h. En prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional: dosis 1,5 mg/kg/12 h desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8 h entre la semanas 2 y 6 por vía oral. Dosis i.v.: dos tercios de la dosis oral.

**Se valorará la retirada de 3TC y NVP a partir de los 15 días si las pruebas diagnósticas de VIH han resultado negativas al nacimiento y a los 15 días. Sin embargo, la validez diagnóstica de la PCR-ARN o PCR-ADN a los 15 días es desconocida cuando se administra terapia combinada al recién nacido. CVP: carga viral plasmática; AN: inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido; IP: inhibidor de proteasa; TAR: tratamiento antirretroviral; AZT: zidovudina; D4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; IDV: indinavir.

TABLA 20. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) a VIH tras lesión percutánea

Tipo de exposición	VIH-positivo clase 1 ^a	VIH-positivo clase 2 ^a	Infección por VIH desconocida ^b	Fuente desconocida ^c	VIH negativo
Poco intensa ^e	Recomendada la PPE con 2 fármacos	Recomendada la PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^e	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada
Muy intensa ^f	Recomendada la PPE con 3 fármacos	Recomendada la PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^e	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada

^aVIH-positivo clase 1: infección asintomática o con carga viral baja (< 1.500 copias/ml). VIH-positivo clase 2: infección VIH sintomática, SIDA, seroconversión aguda o con carga viral alta conocida.

^bInfección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar.

^cFuente desconocida (p. ej., aguja procedente de un contenedor).

^dExposición con lesión superficial o aguja no hueca.

^eSuspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada.

^fExposición con punción profunda, o gran cantidad de sangre.

Modificada de MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:1-42.

la transmisión vertical. También se debe informar acerca de los efectos secundarios conocidos de los fármacos y de las incertidumbres respecto a la su seguridad tanto para ella como para el feto a medio y largo plazo. Es importante también informar a la paciente, a lo largo del embarazo, de la utilidad de la cesárea programada en algunos casos seleccionados. Asimismo, el médico debe informar a la paciente de que la legislación actual permite la

interrupción voluntaria del embarazo. El médico está obligado a respetar la decisión que adopte la madre respecto al tratamiento. Se deben realizar controles periódicos, incluyendo hemograma, bioquímica, determinación de CVP y de linfocitos CD4. Es fundamental planificar un control de CVP próximo al parto, hacia la semana 32-34 para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no (*niveles B y C*).

TABLA 21. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) mucocutánea a VIH*

Tipo de exposición	VIH-positivo clase 1 ^a	VIH-positivo clase 2 ^a	Infección por VIH desconocida ^b	Fuente desconocida ^c	VIH negativo
Poco volumen	Considerar la PPE con 2 fármacos	Recomendada la PPE con 2 fármacos	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^d	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada
Gran volumen	Recomendada la PPE con 2 fármacos	Recomendada la PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ^d	No recomendada; considerar la PPE ^a con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada

*Sólo está indicado el seguimiento si hay evidencia de contacto mucoso o pérdida de integridad de la piel (p. ej., dermatitis, herida abierta o abrasión).

^aVIH-positivo clase 1: infección asintomática o con carga viral baja (< 1.500 copias/ml). VIH-positivo clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o con carga viral alta conocida.

^bInfección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar.

^cFuente desconocida (p. ej., salpicadura de sangre inadecuadamente situada).

^dSuspender PPE si se demuestra que la fuente no está infectada.

Modificada de MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:1-42.

4. En la tabla 19 se recoge la actuación en las diferentes situaciones. En todas ellas, además de los principios generales, hay que tener en cuenta:

a) El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable, con una combinación de fármacos antirretrovirales (*nivel B*). Uno de dichos fármacos, en lo posible, debe ser AZT que se administrará durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido. Incluso en aquellos casos que se ha utilizado AZT en una pauta previa que ha fracasado, debe indicarse AZT intravenoso en el parto y AZT oral en el recién nacido (*nivel A*).

b) No se deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico elevado (como efavirenz, ddC e hidroxiurea) o con riesgo elevado de toxicidad sobre el feto (como indinavir) o de riesgo todavía poco definido (amprenavir, abacavir, lopinavir, tenofovir) (*nivel C*).

c) No se recomienda la combinación de d4T + ddI debido al riesgo de acidosis láctica grave. En caso de que no existan otras alternativas, el tratamiento con esta combinación obliga a un seguimiento muy estrecho de la paciente (*nivel C*).

d) En caso de que no se consiga una CVP suficientemente baja (p. ej., < 1.000 copias/ml) o en aquellos casos en que la mujer decida no iniciar ningún TAR o hacerlo sólo con AZT, está indicada la cesárea programada en la semana 37-38 (*nivel A*). Se desconoce la utilidad de la cesárea programada en el contexto de tratamientos dobles y triples. Por ello, en estas situaciones, teniendo en cuenta el mayor riesgo de morbilidad de la cesárea en mujeres infectadas por el VIH, no puede aconsejarse de manera sistemática. Probablemente esté indicada en aquellos casos en que, a pesar de TAR, no se consigue CVP suficientemente baja (p. ej., < 1.000 copias/ml) (*niveles B y C*).

e) Las pacientes que quedan embarazadas estando en fracaso virológico son las que tienen un mayor riesgo de transmisión. En esta situación, debe utilizarse también AZT (al menos en el momento del parto, sabiendo que es incompatible con d4T), e indicar cesárea programada en torno a la semana 37-38 de gestación (*nivel C*). En esta situación, está indicado un estudio de resistencias para guiar el TAR (*nivel C*).

f) Las pacientes que conocen su condición de infectadas por el VIH muy cerca del parto deben recibir TAR, al menos con 3 fármacos, incluyendo AZT y nevirapina. Además, debe recomendarse la cesárea programada dadas las escasas posibilidades de conseguir una CVP suficientemente baja (p. ej., < 1.000 copias/ml) en un corto espacio de tiempo (*nivel A*).

g) En cualquiera de las situaciones anteriores es obligada la administración de AZT por vía intravenosa durante el parto a 2 mg/kg la primera hora y posteriormente a 1 mg/kg/h hasta la ligadura del cordón al recién nacido. Además, lo antes posible, habitualmente en las primeras 6-8 h después del parto, se continuará con la administración al recién nacido de AZT oral a 2 mg/kg/cada 6 h en las 6 primeras semanas (*nivel A*).

h) Además, en todas las situaciones, está indicado el TAR en el niño, más o menos intenso dependiendo del riesgo, incluyendo siempre AZT en jarabe durante las primeras 6 semanas (*nivel A*). Los lectores que estén interesados en las recomendaciones en el niño, pueden ampliar su información en las guías españolas sobre prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada¹⁵. En esa misma referencia se pueden consultar recomendaciones para las parejas serodiscordantes que desean tener descendencia.

Profilaxis postexposición

Profilaxis postexposición ocupacional

En estudios prospectivos realizados en personal sanitario se ha estimado que el riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada es del 0,3%³⁹¹, y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09%³⁹². Recientemente, los CDC han clasificado los accidentes laborales en función del riesgo de adquisición de la infección (tablas 20 y 21). El embarazo no supone ninguna contraindicación de profilaxis si ésta está indicada, teniendo en cuenta las consideraciones previas, y la decisión deberá ser compartida entre el facultativo y la mujer implicada.

El tratamiento con AZT ha demostrado mediante un estudio de casos y controles la reducción del riesgo de

infección hasta en el 81%³⁹³, por lo que se aconseja la utilización de TAR tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan establecer recomendaciones firmes en la pauta, dosis o duración de administración de fármacos tras una exposición accidental. Sin embargo, se sabe que es fundamental para que sea eficaz, administrar la profilaxis antes de que hayan transcurrido 6 h desde el accidente^{394,395}. Basándose en los conocimientos actuales de la patogenia de la infección por el VIH, se recomienda un TAR que incluya al menos 2 AN que no se hayan administrado al paciente fuente, considerando añadir un IP en caso de riesgo elevado³⁹⁶. La duración de la profilaxis no ha quedado establecida, pero en principio se considera que puede administrarse durante un periodo limitado de tiempo (4 semanas). En un primer documento provisional de recomendaciones sobre la profilaxis antirretroviral tras exposiciones accidentales³⁹⁷, los CDC recomiendan la administración de AZT/3TC en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de AZT/3TC/indinavir en el caso de accidentes con riesgo elevado. De forma similar, la cuarta edición de recomendaciones del PNS² revisó este tema, estableciendo el empleo de doble o triple terapia en estas circunstancias. En una actualización reciente del documento de los CDC³⁹⁸ se añaden otras combinaciones de 2 AN y se incluye también al nelfinavir, abacavir o efavirenz como alternativas al indinavir para los accidentes de alto riesgo. El efavirenz no se puede usar en caso de embarazo y se ha de tener en cuenta la elevada incidencia de exantema que produce, pudiendo confundirse éste con la seroconversión aguda al VIH. Por lo que respecta a la nevirapina, aunque teóricamente podría considerarse en esta situación debido a que ha prevenido la infección por VIH en modelos animales³⁹⁴ y a su rapidez de acción y potencia, su uso no se recomienda en la profilaxis postexposición por el riesgo de toxicidad hepática grave en este contexto³⁹⁹. Si se sabe o se sospecha que el paciente índice pueda tener un virus resistente a uno o varios fármacos, deben seleccionarse antirretrovirales sin resistencia cruzada con aquellos^{399,400}. En estudios recientes se ha demostrado que hasta el 70% de los virus de los casos índice presentaban mutaciones de resistencia, especialmente a AN⁴⁰¹. Esta situación representa otra indicación para realizar estudios de resistencias en el caso índice, sin que ello demore la instauración de la profilaxis en el paciente expuesto^{14,34}. Se debe recordar que la intolerancia a los fármacos antirretrovirales entre el personal sanitario alcanza el 50% y que en algunos estudios el indinavir es el fármaco que peor se tolera⁴⁰².

Recomendaciones (niveles B y C). Este comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 h) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una determinada pauta de TAR. Se recomienda la administración de 2 AN (AZT/3TC, d4T/ddI o d4T/3TC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 AN más indinavir o nelfinavir o abacavir o efavirenz en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede

tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada.

Dado que es muy importante iniciar el TAR de forma precoz se recomienda administrar la primera dosis de TAR de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de este tipo de profilaxis. Por esta misma razón, cuando se realicen estudios de resistencia en el caso índice, no debe demorarse el inicio del TAR hasta disponer de estos resultados.

Profilaxis postexposición no ocupacional

El riesgo de transmisión del VIH, a partir de una fuente infectada por el virus, es del 0,67% tras inyección intravenosa⁴⁰³, del 0,4% tras inyección percutánea⁴⁰⁴, del 0,1-0,3% tras penetración (vaginal o anal) o recepción anal, y del 0,1-0,2% tras recepción vaginal⁴⁰⁵.

Las ventajas e inconvenientes de la profilaxis postexposición (PPE) no ocupacional se ha analizado por diferentes autores e instituciones sobre la base de la patogenia de la infección por el VIH, la información procedente de otros tipos de profilaxis frente al VIH (exposición ocupacional, transmisión vertical) y los datos procedentes de la experimentación con animales. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no ocupacional con antirretrovirales^{16,406-408}. Recientemente se ha publicado una revisión que recopila la experiencia mundial de los datos observacionales sobre la efectividad de este tipo de intervención preventiva⁴⁰⁹.

Los inconvenientes de la PPE no ocupacional son fundamentalmente dos. En primer lugar, puede que no esté exenta de riesgos a tenor de la información procedente de la PPE ocupacional^{410,411} y como se ha puesto de manifiesto recientemente en Francia, en donde la aplicación de PPE no ocupacional tras exposiciones de bajo riesgo ha tenido una incidencia inaceptable de reacciones adversas⁴¹². En segundo lugar, se corre el riesgo de que su difusión pueda perjudicar a las estrategias de prevención primaria, en el sentido de que una supuesta "profilaxis para el día siguiente" podría relajar la seguridad en las prácticas sexuales o la inyección de drogas. Existen antecedentes al respecto, por ejemplo, en la ciudad de San Francisco, en donde la generalización del TARGA se asoció a una disminución en la seguridad de las prácticas sexuales^{413,414}. Hay que mencionar, sin embargo, que cuando la PPE se acompaña de la oportuna intervención de educación sanitaria puede reducir posteriormente las prácticas de riesgo^{407,415,416}.

El Centro de Estudios Epidemiológicos sobre Sida de Cataluña (CEESCAT), el PNS y GESIDA han elaborado en el 2001 una *Guía de actuación para la PPE no ocupacional al VIH*¹⁶. Interesa destacar de este documento dos aspectos clave:

1. La actuación médica no debe ceñirse exclusivamente a la valoración de la indicación de PPE con antirretrovirales, sino que debe contemplar la oferta de la prueba para el VIH, la educación sanitaria para la reducción de los riesgos de adquisición del VIH, la valoración del riesgo de transmisión de otras infecciones y el seguimiento clínico.

2. La decisión de llevar a cabo PPE con antirretrovirales ha de ser tomada por el médico y el

paciente de forma individualizada, valorando sus beneficios y riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas de riesgo. La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo ("apreciable", "bajo riesgo" y "riesgo mínimo"), la vía de exposición (parenteral, sexual), el estado serológico y/o las prácticas de riesgo de la persona fuente y la existencia de factores de riesgo añadidos. Para una información detallada sobre la PPE no ocupacional se recomienda consultar las guías de actuación para la PPE no ocupacional al VIH de CEESCAT, PNS y GESIDA¹⁶.

Recomendaciones (nivel C). No se recomienda el uso generalizado de PPE no ocupacional con antirretrovirales dada la ausencia de evidencia de un claro beneficio. El empleo de PPE en estas situaciones debe individualizarse y llevarse a cabo en el marco de una intervención médica integral. La PPE no ocupacional puede recomendarse en las situaciones denominadas de "riesgo apreciable" si se dan las siguientes condiciones: *a*) instauración precoz (preferiblemente en las primeras 6 h); *b*) ausencia de contraindicaciones para la toma de antirretrovirales; *c*) ausencia de exposiciones de riesgo repetidas, y *d*) garantía de seguimiento clínico y analítico del paciente.

Nuevas estrategias

Interrupciones estructuradas del tratamiento

La interrupción estructurada o supervisada del TAR (IST) es una nueva estrategia terapéutica aún en evaluación. Los motivos que han llevado a realizar estudios de IST han sido fundamentalmente tres:

1. Estimulación de la respuesta inmunitaria celular en pacientes con CVP indetectable (autoinmunización).
2. Reversión de virus resistente a virus silvestre en contextos de multifracaso antes de instaurar un TAR de rescate.
3. Reducción de la exposición al TAR con el fin de prevenir o revertir los efectos adversos del TAR y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los estudios que intentan la autoinmunización se han diseñado como IST intermitentes⁴¹⁷, con una duración fija de los períodos de "sin tratamiento". En el resto, las IST son permanentes⁴¹⁸, hasta alcanzar los objetivos predeterminados (desaparición de efectos adversos, reversión de resistencias o valores de linfocitos CD4+ o CVP).

El planteamiento teórico de la IST para la autoinmunización es conseguir mediante brotes de replicación viral intermitente, la estimulación de la respuesta inmunitaria específica frente al VIH con el fin de conseguir una baja replicación viral que permita mantener a los pacientes libres de TAR durante períodos prolongados. Estos objetivos se han logrado hasta la fecha en contextos de primoinfección pero no en la infección crónica⁴¹⁹.

Las IST previas a un TAR de rescate tienen como objetivo revertir las resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales²⁶⁴, lo que teóricamente mejoraría la respuesta al TAR de rescate. Con estas estrategias se corre el riesgo de un descenso acusado en la

cifra de linfocitos CD4+ coincidiendo con la retirada del TAR²⁶⁵. No existen datos concluyentes sobre su utilidad clínica^{255,256}.

Las IST para reducir la exposición al TAR tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida, y reducir costes, todo ello sin exponer a los pacientes al riesgo de progresión a sida⁴²⁰. En este sentido, la suspensión del TAR se mantendría hasta que los linfocitos CD4+ cayeran a un determinado nivel preestablecido (p. ej., 350 cél./ μ l) momento en el que se reanuda el TAR. De momento no existen estudios que avalen esta estrategia.

Recomendación. Hasta no disponer de nuevos datos, no se recomienda la IST como forma de autoinmunización (*nivel B*), ni como parte de una estrategia de rescate (*nivel B*) ni para reducir la exposición al TAR para mejorar la calidad de vida y evitar la toxicidad (*nivel C*).

Tratamientos inmunomediados

El TAR ha conseguido suprimir de forma eficaz la replicación viral con una reconstitución importante del sistema inmunitario. Sin embargo, la respuesta inmunoespecífica 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 IL-2.

Citocinas: IL-2

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la IL-2, administrada de forma intermitente por vía subcutánea (4,5 a 7,5 MU cada 12 h durante 5 días cada 8 semanas) en combinación con TAR aumenta de forma importante el número de linfocitos CD4+ y se asocia con una mejor respuesta virológica en comparación con el TAR solo^{421,422}. Todavía no se sabe si esta mejoría inmunológica tiene algún impacto en reducir la progresión de la enfermedad a largo plazo. Para responder a esta pregunta, se están realizando actualmente dos grandes estudios, con seguimientos a 5 años: el SILCAAT (1.400 sujetos con linfocitos CD4+ entre 50 y 300 cél./ μ l) y el ESPRIT (4.000 pacientes con linfocitos CD4+ superiores a 300 cél./ μ l).

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

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

Inmunizaciones terapéuticas

El objetivo de las inmunizaciones terapéuticas es potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH. Se han realizado varios estudios con diferentes vacunas terapéuticas en los que se ha observado una respuesta inmuno-específica frente al VIH, pero sin embargo no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico y clínico⁴²³. En la actualidad, las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental y no pueden recomendarse para su uso clínico.

Agradecimientos

Por su especial contribución en la elaboración del apartado sobre tratamiento antirretroviral en el embarazo, queremos expresar nuestro agradecimiento a los autores del documento de consenso *Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada*: J.A. Iribarren, J.T. Ramos, L. Guerra, O. Coll, M.I. de José, P. Domingo, C. Fortuny, P. Miralles, F. Parras, J.M. Peña, C. Rodrigo y R. Vidal. También deseamos agradecer a las siguientes personas los comentarios que han efectuado a este documento durante el tiempo que ha estado en la página web de GESIDA: Jaime Locutura, Francisco Ledesma y Miguel Torralba.

Bibliografía

- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (1ª ed.). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995;3:1-12.
- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (4ª ed.). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1997;10:1-16.
- GESIDA. Tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14(Supl 1):1-52.
- Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A, et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 1998;110:109-16.
- Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.
- Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (II). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:396-412.
- Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. February 4, 2002 (the Living Document): HIV/AIDS Treatment Information Service, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
- BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001;2:276-313.
- 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;5:512-7.
- 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;277:112-6.
- 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;353:2093-9.
- Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, Garcia B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.
- Gatell JM, Blanco JL, Alcami 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; 19:53-60.
- Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:314-35.
- Almeda J, Casabona J. Grupo de Estudio Ceescat/Gesida/Plan Nacional: Guía de actuación para la profilaxis post-exposición no ocupacional al VIH, 2000. Disponible en: <http://www.msc.es/sida>.
- Guyatt G, Rennie D. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press, 2002.
- Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-3.
- Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
- Guerra Romero L, Stanley K, Parras Vázquez F. La historia natural de los antirretrovirales: el *continuum* de su evaluación. *Med Clin (Barc)* 1999;112 (Suppl 1):59-66.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy 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;317:185-91.
- Delta. Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998;351:543-9.
- Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *AIDS* 1997;11:F101-5.
- Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997;336:1531-2.
- Pallella 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;338:853-60.
- 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;13:415-8.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargaliano P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
- Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998;110:679.
- Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996;335:1091-8.
- O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:2417-26.
- 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;173:321-9.
- Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996;271:324-8.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
- Tebas P, Henry K, Nease R, Murphy R, Phair J, Powderly W. When should we start? Use of markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of antiretroviral therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Foundation for Retrovirology and Human Health; San Francisco, 2000. Resumen 523.
- 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;352:1194-5.
- Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996;334:701-6.
- Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con sida. ¿Requiere por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999;113:375-8.

42. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351:228-30.
43. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443-5.
44. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:252-5.
45. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12:1815-22.
46. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282: 2220-6.
47. 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;351:1682-6.
48. 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:F235-40.
49. 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: F35-43.
50. 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;181:946-53.
51. 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;351:723-4.
52. 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;30:392-4.
53. Moreno A, Pérez Elias MJ, Dronda F, Muñoz V, Casado JL, Antela A, et al. One-year rate and baseline predictors of discordant virological-immunological responses in naive patients on HAART in the clinical setting. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Canada, 2000. Resúmen 1528.
54. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershov 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;13:2269-79.
55. Anónimo. Guidelines for the performance of CD4 + T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-17.
56. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4 + T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:1121-5.
57. 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:F9-14.
58. 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;12:1619-24.
59. 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;135:954-64.
60. Huang W, DeGruttola V, Fischl M, Hammer S, Richman DD, Havlir D, et al. Patterns of Plasma HIV RNA Responses in Antiretroviral Treatment Success and Failure. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resúmen 451.
61. King M, Bernstein B, Kempf D, Moseley J, Gu K, Sun E. Comparison of time to achieve HIV RNA < 400 copies/mL and < 50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of ABT-378/r vs. NFV in ARV-Naive Patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resúmen 329.
62. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, Guatelli JC, Riggs NL, Havlir DV, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998;72:2422-8.
63. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001;286:171-9.
64. Greub G, Cozzi Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Low-level HIV viral rebound and blips in patients receiving potent antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resúmen 522.
65. Saag MS, Holodniy M, Kuritzes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996;2:625-9.
66. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001;15(Suppl 5):S171-81.
67. 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;124:1039-50.
68. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996;52:541-6; discussion 547-8.
69. 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;177:1514-20.
70. Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP, et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998;3:215-20.
71. 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;16:47-52.
72. 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:F111-5.
73. 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;13:1485-9.
74. 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;15:1089-95.
75. 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;13:473-8.
76. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
77. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
78. Burger D, Hugen P, Droste J, Huitema A. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive patients improves after 1 year: Results from ATHENA. The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; Buenos Aires, 2001. Resúmen 30.
79. Clevenbergh P, Durant J, Garraffo R, Kirstetter M, Daures JP, Dellamonica P. Usefulness of protease inhibitor therapeutic drug monitoring? *PharmAdapt: A prospective multicentric randomized controlled trial: 12 weeks results.* 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resúmen 260B.
80. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 182:758-65.
81. Kempf D, Hsu A, Jiang P, Rode R, Hertogs K, Larder B, et al. Response to ritonavir (RTV) intensification in indinavir (IDV) recipients is highly correlated with virtual inhibitory quotient. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resúmen 523.
82. Duval X, Lamotte C, Race E, Descamps D, Diamond F, Clavel F, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in human immunodeficiency virus-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 570-574.
83. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4171-5.
84. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998;148:1667-86.
85. 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;69:5087-94.
86. 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;373:123-6.
87. 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;373:117-22.
88. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267:483-9.
89. 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;271:1582-6.
90. Wain-Hobson S. Is antigenic variations of HIV important for AIDS and what might be expected in the future? In: Morse SS, ed. *The Evolutionary Biology of Viruses*. New York: Raven Press, 1994;185-209.
91. 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;171:1411-9.
92. Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine-resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990;88(Suppl): 8S-10S.

93. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, Blahy OM, Danovich RM, Gabryelski LJ, et al. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol* 1996;70:8270-6.
94. 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;2:760-6.
95. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999;13:F123-7.
96. Wensing AMJ, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuurman R, Boucher C. The ENVA-3 World Wide Evaluation Study Shows Extensive Differences in Interpretation on HIV-1 Genotype Analysis. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen 325.
97. Oari SH, Respass R, Weinstock H. A comparative analysis of Virco antivirogram and virologic phenosee phenotypic assays for drug susceptibility of HIV-1. 4th International Workshop on Drug Resistance and Treatment Strategies; Sitges (Spain), 2000. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 3):49-62.
98. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: The virtual phenotype (VirtualPhenotype), 4th International Workshop on Drug Resistance and Treatment Strategies, Sitges (Spain), 2000. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 3): 49-63.
99. Miró JM, Pumarola T, García F, Arnedo M, Vidal C, Lozano L et al. Prevalence of transmission of HIV-1 drug resistant mutations in patients with primary HIV-1 infection in Barcelona (Spain). XIII International AIDS Conference; Durban (South Africa), 2000. Resumen TuPeB3270.
100. Puig T, Perez-Olmeda M, Rubio A, Ruiz L, Briones C, Franco JM, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group. *AIDS* 2000;14:727-32.
101. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, Perez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998;12:1015-20.
102. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
103. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, Japour AJ, Kuritzkes DR, DeGruttola V, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Team and the Virology Committee Resistance Working Group. Ann Intern Med* 1995;122:401-8.
104. Japour AJ, Welles S, D'Aquila RT, Johnson VA, Richman DD, Coombs RW, et al. Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. J Infect Dis* 1995;171:1172-9.
105. Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, Katzenstein DA, Aguiniga E, Halpern J, et al. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:832-8.
106. 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;339:1261-8.
107. Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:237-42.
108. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: Re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antivir Ther* 2000;5:41-8.
109. Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:774-82.
110. Haubrich R, Demeter L. International perspectives on antiretroviral resistance. Clinical utility of resistance testing: Retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(Suppl 1):S51-9.
111. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2195-9.
112. 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 Viradap Study: Week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000;5:65-70.
113. 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:F83-93.
114. Cohen CJ, Hunt S, Senson M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:579-88.
115. 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;16:369-79.
116. Haubrich R, Keiser P, Kemper CA, Witt MD, Leedom J, Forthol D, et al. CCTG 575: A randomized, prospective study of phenotype testing versus standard of care for patients failing antiretroviral therapy. The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; Buenos Aires, 2001. Resumen 127.
117. 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;16:727-36.
118. 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;16:209-18.
119. Mazzotta F, Lo Caputo S, Scudeller L, Torti C, Castelli F, Carosi G. Real-vs-virtual phenotype: 16 week results of a multicentre randomised trial (The Genperex study). The 1st. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001. Resumen 580.
120. Perez-Elias MJ, Garcia-Arata I, Muñoz V, Santos I, Sanz J, Abraira V, et al. A Randomized, Prospective Study of Phenotype (P) versus Virtual Phenotype (VirtualP) Testing for Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2002. Resumen 586-T.
121. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002;3:1-8.
122. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med* 1999;341:385-93.
123. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000;14:263-71.
124. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>, 2000.
125. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33-9.
126. Stekler J, Collier A. Treatment of Primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:81-7.
127. 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;134:25-9.
128. Lindback S, Thorstenson 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;14:2333-9.
129. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1756-68.
130. 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;31:3782-8.
131. 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;15:1653-6.
132. 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: 169-80.
133. 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;407:523-6.
134. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Jr., Crabbs C, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.
135. Miró J, Plana M, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, del Rio A, et al. Structured treatment interruptions (STI) in patients receiving HAART since primary HIV-1 infection (PHI): Spontaneous control of viremia in about one third of cases after the first 3 cycles off therapy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2000. Resumen 529-M.
136. 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;2:438-44.
137. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P, et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:2406-7.
138. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001;15:282-4.
139. 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.
140. 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;126:946-54.
141. 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;177:40-7.

142. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998;352:1510-4.
143. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999;180:666-72.
144. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: Evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15: 983-90.
145. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-7.
146. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
147. Kaplan J, Hanson D, Karon J, Cohn D, Thompson M, Buskin S, et al. Late initiation of antiretroviral therapy (at CD4 + Lymphocyte Count < 200 Cells/mL) is associated with increased risk of death. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resumen 520.
148. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15: 2251-7.
149. Egger M. on behalf of the ART Cohort Collaboration (ART-CC). Prognosis of HIV-1 infected drug naive patients starting potent antiretroviral therapy: Multicohort analysis of 12,040 patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen LB-18.
150. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-19.
151. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
152. 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: 1865-73.
153. Squires K. The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (pi)-sparing anti-retroviral strategies versus a standard pi-containing regimen, final 48 week data. XIII International AIDS Conference; Durban, Sudáfrica, 2000. Resumen LbPeB7046.
154. 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;285:1155-63.
155. Nelson M, Staszewski S, Morales-Ramirez JO, Aguado CB, Palter DP, Milazzo F, et al. Successful virologic suppression with Efavirenz in HIV-infected patients with low baseline CD4 cell counts: Post hoc results from Study 006. 10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Estocolmo, Suecia, 2000. Resumen 627.
156. Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa A, Rubio R, Gonzalez J, et al. Comparative study of efavirenz or protease inhibitor-based HAART in HIV-infected, antiretroviral naive patients with < 100 cel/μL and opportunistic diseases (EFAVIP-2 study). XIVth International AIDS Conference; Barcelona, 2002 (aceptado como comunicacion).
157. Gatell JM, Clotet B, Podzamcer D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson-Salvat, 2000.
158. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital 2001-2002 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. Disponible en: http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/book_toc.html.
159. Peiperl L, Volberding P. HIV InSite Knowledge Base. University of California San Francisco and San Francisco General Hospital, 2002. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>.
160. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, Becker S, Sawyer GA, Fisher RL, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000;14:671-81.
161. Pollard R, Iye P, Farthing C, Whelden M, Thompson S, Brett-Smith H. Stavudine XR vs Stavudine IR as Part of Potent Antiretroviral Combination Therapy: 24-Week Safety and Antiviral Efficacy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002. Resumen 411-W
162. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Soto-Ramirez L, Montroni M, Smail F, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adults: Preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). The 1st IAS conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Buenos Aires, 2001. Resumen 63
163. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, Arvieux C, Hascoet C, Bellein V, et al. The VIRGO study: Nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2000;5: 267-72.
164. Podzamcer D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell J, Pérez P, K. P, et al. Final 12-month results from the combine study: A randomized, open, multicenter trial comparing combivir plus nelfinavir or nevirapine in naive patients. The 1st. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Buenos Aires, 2001. Resumen 7.
165. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P, et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naive HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-5.
166. Raffi F, Reliquet V, Podzamcer 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;2:317-22.
167. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio Garcia R, Podzamcer D, et al. 3-year durability of response with an efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Estambul, 2001.
168. 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;181:1273-9.
169. Stein A, Lusk-Hawk R, Pegram S. Efficacy of efavirenz in combination with stavudine (d4T) and didanosine (ddI) in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients (Study 044). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, 1999. Resumen I-1982.
170. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, Hirschel B, Telenti A, Furrer H, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001;15:1793-800.
171. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz. *AIDS* 2001;15:1679-86.
172. Ghani AC, Henley WE, Donnelly CA, Mayer S, Anderson RM. Comparison of the effectiveness of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing and protease inhibitor-containing regimens using observational databases. *AIDS* 2001;15:1133-42.
173. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of efavirenz containing regimens to nevirapine containing regimens in anti-retroviral naive HIV infected patients: A cohort study. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; Atenas, 2001. Resumen LB/P22.
174. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Raise E, Rinaldi E, Colangeli V, et al. Title Virological and immunological response to nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in the I.C.O.N.A. study. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; Atenas, 2001. Resumen P45.
175. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: A cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
176. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, de Jesus Pedro R, Gallant JE, Uip DE, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000;14: 1973-8.
177. Petersen A, Antunes F, Arasteh KN, Goebel FD, González-Lahoz J, Lazzarin A, et al. A comparison of the long-term antiviral efficacy of bid and tid dosing of nelfinavir in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) beyond 48 weeks. 7th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-Infection; Lisboa, 1999. Resumen 205.
178. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: A cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:236-45.
179. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, Bruun JN, Hemmer R, Clotet B, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001;15:999-1008.
180. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, Koopmans PP, Sprenger HG, Juttman JR, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999;13:F53-8.
181. Murphy RL, Gulick RM, DeGruttola V, D'Aquila RT, Eron JJ, Sommadossi JP, et al. Treatment with amprenavir alone or amprenavir with zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 347 Study Team. *J Infect Dis* 1999;179: 808-16.
182. Montaner JSG, Saag MS, Barylski C, Siemon-Hryczyk P. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 24 week analysis in HIV infected patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-670.
183. Eron JJ, Bernstein B, King M, Manning L, Bertz R, Beall G, et al. Once-Daily vs Twice-Daily Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) in Antiretroviral-Naive HIV + Patients: 48-Week Follow-Up. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 409-W.
184. Ruane P, Mendonca J, Timerman A, Cernohous P, Bauer E, Bernstein B, et al. Kaletra vs. Nelfinavir in antiretroviral-naive subjects: Week 60 comparison in a phase III, blinded, randomized clinical trial. The 1st. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Buenos Aires, 2001. Resumen 6.
185. Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C, et al. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: A randomized trial. *Aids* 1999;13:F9-16.
186. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.

187. 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;353:863-8.
188. Martín J, Escobar I, Rubio R, Sabugal G, Gascón J, Pulido F. Study of the validity of a questionnaire to assess the adherence to therapy in patients infected by HIV. *HIV Clinical Trial* 2001; 2:31-7.
189. Montaner J, Hogg R, Yip B, Wood E, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Further characterizing determinants of disease progression among HIV-1 infected patients initiating triple drug therapy. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Buenos Aires, 2001. Resumen LB-010.
190. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: A necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999;13:S271-8.
191. 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;13:1099-107.
192. 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;133:21-30.
193. Casado JL, Knobel H, Sabido R, Ruiz I, Rodriguez MA. Initial adherence level predicts antiretroviral efficacy, clinical progression, and mortality: Results of a prospective, nation-based survey over 3,000 patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1719.
194. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Correlation between antiretroviral pill burden and durability of virologic response: A systematic overview. *Int Conf AIDS; Durban, South Africa, 2000. Resumen ThPeB4998.*
195. Campo M, Escobar I, Martín J, Torralba M, Costa S, Pulido F, et al. Profile of Patient with Non-Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1720.
196. Tuset M, Miró JM, Codina CJ. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. In: González J, Moreno S, Rubio R, editors. *Infección por VIH 1998 (1^o ed.)*. Barcelona: Doyma, 1998;281-96.
197. Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:289-304.
198. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182:321-5.
199. 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: 353-8.
200. Stein DS, Moore KH. Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: A review for clinicians. *Pharmacotherapy* 2001;21:11-34.
201. Hoggard PG, Sales SD, Phiboonbanakit D, Lloyd J, Maher BA, Khoo SH, et al. Influence of prior exposure to zidovudine on stavudine phosphorylation in vivo and ex vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:577-82.
202. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med* 1999;5:1048-51.
203. Cavert W, Notermans DW, Staskus K, Wietrefre SW, Zupancic M, Gebhard K, et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 1997;276:960-4.
204. Erice A, Li W, Balfour HH, Jr., Boies LR, Jr., Melroe H, Henry K. Analysis of HIV-1 reverse transcriptase and protease sequences in paired plasma and lymphoid tissue specimens from HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2001;15:831-6.
205. Gunthard HF, Havlir DV, Fiscus S, Zhang ZQ, Eron J, Mellors J, et al. Residual human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 RNA and DNA in lymph nodes and HIV RNA in genital secretions and in cerebrospinal fluid after suppression of viremia for 2 years. *J Infect Dis* 2001;183:1318-27.
206. Gisslen M, Hagberg L. Antiretroviral treatment of central nervous system HIV-1 infection: A review. *HIV Med* 2001;2:97-104.
207. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans R, et al. Antiretroviral Distribution in Cerebrospinal Fluid and Viral Resistance in HIV-Infected Patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 438-W.
208. 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: 105-13.
209. Havlir D, Bassett R, DeGruttola V, Hammer S, Gulick R, Mellors J. Are episodes of transient viremia ("Blips" in HIV RNA) predictive of virologic failure in heavily treatment-experienced patients? 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 93.
210. 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;16:201-7.
211. Euroguidelines. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: Recommendations for the European setting. *AIDS* 2001;15:309-20.
212. Delfraissy JF. New French guidelines for antiretroviral treatment. *HIV Med* 2000;1:133-6.
213. 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;345:398-407.
214. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, Kessler H, Seekins D, Kaplan M, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001;183:392-400.
215. Ross L, Henry K, Paar D, Salvato P, Shaefer M, Fisher R, et al. Thymidine-analog and multi-nucleoside resistance mutations are observed in both zidovudine-naive and zidovudine-experienced subjects with viremia after treatment with stavudine-containing regimens. *J Hum Virol* 2001;4:217-22.
216. Picard V, Angelini E, Maillard A, Race E, Clavel F, Chene G, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001;184:781-4.
217. Shulman NS, Machekano RA, Shafer RW, Winters MA, Zolopa AR, Liou SH, et al. Genotypic correlates of a virologic response to stavudine after zidovudine monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:377-80.
218. Sarmati L, Nicastri E, Parisi SG, D'Ettorre G, Narciso P, Mancino G, et al. Failure of stavudine-lamivudine combination therapy in antiretroviral-naive patients with AZT-like HIV-1 resistance mutations. *J Med Virol* 2001;65:631-6.
219. Whitcomb JM, Paxinos E, Huang W, Maranta M, Limoli K, Chappey C, et al. The presence of nucleoside analogue mutations (NAMs) is highly correlated with reduced susceptibility to all NRTIs. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 569-T.
220. Harrigan PR, Mckenna P, Larder BA, Miller MD. Phenotypic analysis of tenofovir susceptibility among 5000 clinical HIV-1 isolates. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1756.
221. Miller MD, Margot N, Naeger L, Coakley D, Cheng A. Anti-HIV responses and development of RT mutations in antiretroviral-experienced patients adding tenofovir DF therapy: Baseline and week 24 genotypic analysis of Study 907. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1928.
222. Melby T, Tortell S, Thorborn D, Pearce G, Spreen W, Scott J, et al. Time to Appearance of NRTI-Associated Mutations and Response to Subsequent Therapy for Patients on Failing ABC/COM. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resumen 448.
223. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 1999; 27:348-52.
224. Casado JL, Hertogs K, Ruiz L, Dronda F, Van Cauwenberge A, Arno A, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among patients failing a nevirapine plus protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2000;14:F1-7.
225. Briones C, Soriano V, Dona C, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Can early failure with nevirapine be rescued with efavirenz? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:76-8.
226. Delaugerre C, Rohban R, Simon A, Mouroux M, Tricot C, Agher R, et al. Resistance profile and cross-resistance of HIV-1 among patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *J Med Virol* 2001;65:445-8.
227. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: Pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-9.
228. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero JC, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995;374:569-71.
229. Tisdale M, Myers RE, Maschera B, Parry NR, Oliver NM, Blair ED. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1704-10.
230. Schock HB, Garsky VM, Kuo LC. Mutational anatomy of an HIV-1 protease variant conferring cross-resistance to protease inhibitors in clinical trials. Compensatory modulations of binding and activity. *J Biol Chem* 1996; 271:31957-63.
231. Dronda F, Casado JL, Moreno S, Ruiz L, Antela A, Perez-Elias MJ, et al. Cross-resistance to nelfinavir can be predicted by previous antiretroviral exposure in the absence of D30N mutation. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resumen 729.
232. 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;15:609-15.
233. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001;15:201-9.
234. Mellors J, Vaida F, Bennett K, Hellmann NS, DeGruttola V, Hammer S. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG

398. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 45.
235. Walmsley SL, Kelly DV, Tseng AL, Humar A, Harrigan PR. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor failure impairs HIV-RNA responses to efavirenz-containing salvage antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1581-4.
236. Munsiff A, Watson-Bitar M. How effective are various types of HAART after failure of an initial nevirapine-based regimen? XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica 2000. Resumen WePeB4176.
237. Danner S, Brun S, Sylte J, Isaacs J, Lazzarin A, Girard PM, et al. Kaletra (lopinavir/ritonavir) and efavirenz: 72 week safety/efficacy evaluation and phenotypic/genotypic breakpoints in multiple PI experienced patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1925.
238. Isaacson J, Kempf D, Calvez V, Cohen-Codar I, Descamps D, Guillevic E, et al. Quantitative estimate of the effect of individual baseline mutations in HIV protease on the virologic response to lopinavir/ritonavir therapy in heavily antiretroviral-experienced patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 559-T.
239. Parkin NT, Chappay C, Petropoulos CJ. Relationship between lopinavir (LPV) susceptibility and HIV-1 protease genotype. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002. Resumen 581-T.
240. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A, et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999;13:F23-8.
241. Moreno A, Casado JL, Marte-Belda P, Sabido R, Garcia-Arata I, Martinez C, et al. Efficacy of the combination of ritonavir plus indinavir plus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor in patients failing multiple antiretroviral regimens: Pharmacokinetic and resistance data (NIVELPROT study). XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica 2000. Resumen WePeB4159.
242. Rice H, Zolopa A, Coram M, Murlidharan U, Shulman N, Vaamonde C, et al. Correlation of phenotypic resistance and virologic response to indinavir/ritonavir boosted regimens. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 558-T.
243. Schmidt B. Cross-resistance to amprenavir in PI-treated patients. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resumen 726.
244. Brun S, Kempf D, Isaacs J, Molla A, Mo H, Benson C, et al. Patterns of protease inhibitor cross-resistance in viral isolates with reduced susceptibility to ABT-378. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resumen 452.
245. Swindells S, Cohen C, Berger D, Tashima K, Liao Q, Snidow J, et al. Virologic response to abacavir/efavirenz/ddi + hydroxyurea in subjects failing initial NRTI + PI therapy (NZTA4008 Study). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1918.
246. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP. Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:194-5.
247. 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;133:401-10.
248. Deeks S, Barbour J, Grant R, Martin J. Incidence and predictors of clinical progression among HIV-infected patients experiencing virologic failure of protease inhibitor-based regimens. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resumen 428.
249. Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient. *AIDS* 2001;15:117-9.
250. Youle M. Salvage treatment in HIV disease. *Int J STD AIDS* 2001;12: 286-94.
251. Mocroft A, Lundgren JD, Phillips AD. Response to salvage therapy in patients exposed to all three classes of antiretrovirals: The EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2000;5(Suppl 2) Resumen 21.
252. Arrizabalaga J, Iribarren JA, Pinilla J, Rodriguez Arrondo FJ, Von Wichmann MA, Labarga P, et al. Prospective, multicenter study of ddI + hydroxyurea (HU) + efavirenz (EFV) + protease inhibitor (PI) salvage therapy. 1-year of follow-up. Correlation of viral outcome and genotypic mutations. XIII International AIDS Conference; Durban, Sudáfrica, 2000. Resumen WePeB4164.
253. Paredes R, Puig T, Arno A, Negro E, Balague M, Bonjoch A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: Long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:132-8.
254. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001;15:61-9.
255. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, Delaunay C, Peytavin G, Legrand M, et al. GIGHAART (ANRS 097): A prospective randomized trial comparing the efficacy of a salvage regimen administered with or without treatment interruption in patients with severe biological failure and extensive prior therapy. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection; Atenas, 2001. Resumen 419.
256. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Martinez-Picado J, Diaz M, Romeo J, et al. Virological and immunological benefit of a salvage therapy that includes kaletra plus zalcitabine preceded or not by antiretroviral therapy interruption in advanced HIV-infected patients (6-Month-Follow-up). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 421-W.
257. Squires K, Pierone G, Berger D, Steinhart C, Bellos N, Becker SL, et al. Tenofovir DF: A 48-Week final analysis from a phase III randomized, double blind placebo controlled study in antiretroviral experienced patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 413-W.
258. Follansbee S, Reynes J, Nelson M, Clotet B, Lazzarin A, Adam A, et al. The Viread expanded access program: Safety and efficacy of Tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-experienced patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 415-W.
259. Montaner JS, Zala C, Conway B, Raboud J, Patenaude P, Rae S, et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease receiving chronic didanosine therapy: Canadian HIV trials network protocol 080. *J Infect Dis* 1997;175:801-6.
260. Gao WY, Cara A, Gallo RC, Lori F. Low levels of deoxynucleotides in peripheral blood lymphocytes: A strategy to inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8925-8.
261. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, Collier AC, Hirsch MS, Tebas P, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001;15:1379-88.
262. Goodrich J, Khardori N. Hydroxyurea toxicity in human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:692-3.
263. Weissman SB, Sinclair GI, Green CL, Fissell WH. Hydroxyurea-induced hepatitis in human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:223-4.
264. 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;14:2857-67.
265. 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;344:472-80.
266. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002. [en prensa].
267. Flandre R, 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;16:561-8.
268. 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;352:185-90.
269. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection. Time to think hard. *N Engl J Med* 1998;339:1319-21.
270. Katlama C, Rachlis A, Staszewski S, Becker S, Manion DJ, Maa JF, et al. Better virologic suppression after substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with unquantifiable viral loads. 8th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection; Atenas, 2001. Resumen 06.
271. 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, 2001. Resumen 20.
272. Katlama C, Staszewski 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, Suráfrica, 2000. Resumen LbPeB7044.
273. 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;34:504-10.
274. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Gregis G, Quinzan G, Ripamonti D, et al. Simplified therapeutic strategies in PI-experienced patients successfully treated with HAART. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-1916.
275. 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;14:807-12.
276. 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;27:229-36.
277. 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;15:1517-26.
278. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Beauvais L. Switch to Trizivir versus continued HAART provides equivalent HIV-1 RNA suppression at 48 weeks (TRIZAL-AZL30002). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resumen I-671.
279. Opravil M, Yerly S, Lazzarin A, Furrer HJ, Chave JP, Vernazza P, et al. Protease inhibitor class-sparing maintenance therapy with abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) + zidovudine (ZDV) in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA. 7th

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Resúmen 457.
280. 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, 2001. Resúmen 689.
 281. Martínez E, Podzanczer D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Dalmau D, et al. Switching protease inhibitors to nevirapine (NEV), efavirenz (EFA) or abacavir (ABA): A randomized, multicenter, open-label, simplification trial. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen LB17.
 282. Físcac C, Fumero E, Crespo M, Rosón B, Virgili N, Ribera E, et al. A randomized trial of metabolic and body composition changes in patients switching from PI-containing regimens to abacavir (ABC), efavirenz (EFV) or nevirapine (NVP). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen 699-T.
 283. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S171-6.
 284. Carmona A, Knobel H, Guelar A, Grau S, Mateu de Antonio J, Lopez-Colomes JL. Factors influencing survival in HIV infected patients treated with HAART. XIII International AIDS Conference; Durban, South Africa, 2000. Resúmen TuOrB417.
 285. Hogg R, Yip B, Chan K, O'Shaughnessy M, Montaner J. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. XIII International AIDS Conference; Durban, South Africa, 2000. Resúmen TuOrB419.
 286. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
 287. Rodríguez-Rosado R, Jimenez-Nacher I, Soriano V, Anton P, Gonzalez-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:1112-3.
 288. Knobel H, Miró JM, Rubio R, Gatell JM, Del Campo A. Compliance with antiretroviral treatment: The physician's perspective. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV- Infection; Lisboa, Portugal, 1999. Resúmen 511.
 289. Knobel H, Rubio R, Miró JM, Gatell JM, Del Campo A. Adherence to antiretroviral therapy: The patient's perspective. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV- Infection; Lisboa, Portugal, 1999. Resúmen 857.
 290. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: Lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.
 291. Rubio R, Miró JM, Knobel H, Gatell JM, Del Campo A. Prospective study on adherence to antiretroviral treatment: Future perspectives in Spain. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection; Lisboa, Portugal 1999. Resúmen 516.
 292. Collier AC, Ribaud H, Feinberg J, Mukherjee L, Fischl M, Chesney M. Randomized study of telephone calls to improve adherence to antiretroviral therapy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen 540-T.
 293. 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;16:605-13.
 294. Casado JL, Knobel H, Collazos J, Kindelán JM, Gordillo V, González J. Influencia de factores sociales en la adherencia al tratamiento antirretroviral. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sevilla, 2002. Resúmen 543.
 295. Casado JL, Knobel H, Sabido R, Ruiz I, Rodríguez MA, Traseira S. Importance of the physician-patient communication in explaining lack of adherence to HAART. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; Atenas, 2001. Resúmen 83.
 296. Casado JL, Knobel H, Sabido R, Ruiz I, Rodríguez MA, Carmona A, et al. Quantification of the differences in adherence between the clinical setting and clinical trials. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; Atenas, 2001. Resúmen 84.
 297. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):96-116.
 298. 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;317:192-7.
 299. 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;322:1098-105.
 300. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:153-61.
 301. Blanch J, Martínez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM, et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:336-43.
 302. Knobel H, Miro JM, Domingo P, Rivero A, Marquez M, Force L, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: A double-blind placebo-controlled trial: The GESIDA 09/99 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:14-18.
 303. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
 304. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
 305. Martínez 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;15:1261-8.
 306. 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;35:182-9.
 307. Martínez E, Leguizamón M, Mallolas J, Miro JM, Gatell JM. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis* 1999;29:422-5.
 308. Falco V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez 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;34:838-46.
 309. Moyle G, Baldwin C, Phillpot M. Managing metabolic disturbances and lipodystrophy: Diet, exercise, and smoking advice. *The AIDS Reader* 2001;11: 589-592. Disponible en: <http://www.medscape.com/SCPT/ART/2001/v11.n12/a1112.05.moyl/a1112.05.moyl-01.html>.
 310. Martínez E, Garcia-Viejo MA, Blanch L, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: Quality of life issues. *Drug Saf* 2001;24: 157-66.
 311. Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659-67.
 312. Martínez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: A prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
 313. Hetherington S, Steel H, Naderer O, Cutrell A, Powell W, Sykes R. Hypersensitivity reactions during therapy with abacavir: Analysis of 636 cases for clinical presentation and risk factors. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resúmen 60.
 314. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
 315. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
 316. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-75.
 317. Mary-Krause M, Cotte L, Partisan M, Simon A, Costagliola D. Impact of treatment with protease inhibitor (PI) on myocardial infarction (MI) occurrence in HIV-infected men. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resúmen 657.
 318. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
 319. Martínez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buira E, Conget I, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-73.
 320. Cohen C, Shen Y, Rode R, Cameron DW, Mellors J, Farthing C, et al. Effect of nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (MoAs) at year 5 of ritonavir (RTV) plus saquinavir (SQV) therapy in an HIV-infected cohort. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen 683-T.
 321. Carr A, Smith D, Workman C, Hoy J, Doong N, Amin J, et al. Switching Stavudine or Zidovudine to Abacavir for HIV Lipodystrophy: A Randomised, Controlled, Open-Label, Multicentre, 24-Week Study. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002. Resúmen 32.
 322. John M, James I, McKinnon E, Nolan D, Herrmann S, Cain A, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine (d4T) and/or a protease inhibitor (PI) to zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/abacavir (ABC) to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen 700-T.
 323. McComsey G, Lonergan T, Fisher R, Senson M, Hoppel C, Williams V, et al. Improvements in lipodystrophy (LA) are observed after 24 weeks when stavudine (d4T) is replaced by either abacavir (ABC) or zidovudine (ZDV). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen 701-T.
 324. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-7.
 325. Walli R, Michl GM, Muhlhaber D, Brinkmann L, Goebel FD. Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med (Berl)* 2000;199:253-62.
 326. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Vehkavaara S, Halavaara J, Jarvinen A, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART associated lipodystrophy (HAL): A randomized, double-blind, placebo-controlled study. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resúmen LB13.

327. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999;353:1244.
328. Martínez E, Fernández Miranda C, Conget I, Moreno S, Santamaría JM, Boix V, et al. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Disponible en: www.gesidaseimc.com, 2002.
329. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.
330. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, et al. Osteonecrosis in HIV: A case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:19-25.
331. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. En CD-ROM (2.ª ed.). Barcelona: Autores y DuPont Pharma, 2001.
332. Piscitelli SC, Rodvold KA. Drug interactions in infectious diseases. Totowa: Humana Press, 2001.
333. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001;23:591-605.
334. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
335. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 7-12.
336. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49: 185-9.
337. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-3.
338. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: A review. *Mt Sinai J Med* 2000;67: 429-36.
339. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:1143-5.
340. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-7.
341. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:213-7.
342. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16: 569-77.
343. Stockley IH. Drug Interactions. 5.ª Ed. Nottingham, Reino Unido: Pharmaceutical Press, 1999.
344. 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;21:384-95.
345. 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;47:731-9.
346. Guardiola JM, Manges MA, Domingo P, Martínez E, Barrio JL. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998;12:1395.
347. 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: 353-8.
348. 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;283:74-80.
349. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Ophem 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;39:2732-7.
350. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54: 363-6.
351. Schaad HJ, Petty BG, Grasela DM, Christofalo B, Raymond R, Stewart M. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine (d4T) in patients with severe hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2793-6.
352. Fiske W, Benedek I, Brennan J, Davidson A, Gillette S, Joseph J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 1999. Resumen 367.
353. Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi Y, Yasuoka A, Oka S. Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Jpn J Infect Dis* 1999;52:177-8.
354. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Badley A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Nelfinavir in HIV Patients with Liver Disease. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 1999. Resumen 369.
355. 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;50:108-15.
356. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:821-6.
357. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
358. Pérez-Olmeda M, Asensi V, Romero M, Colmenero M, Sánchez-Montero F, Ochoa A, et al. Treatment of chronic hepatitis C: SHIRT (Spanish HIV Interferon Ribavirin Trial). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 653-M.
359. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated Interferon plus Ribavirin as Therapy for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002. Resumen 652-M.
360. Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E. Potentiating effect of ribavirin on the anti-retrovirus activity of 3'-azido-2,6-diaminopurine-2',3'-dideoxyriboside in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 1989;11:161-71.
361. Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1613-7.
362. 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 Retroviro* 1996;13:235-46.
363. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19 (Suppl 1):17-24.
364. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodriguez M, Martínez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV co-infection. *AIDS* 1999;13:1002-3.
365. 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;28:1032-5.
366. 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 Retroviro* 1995;8:506-10.
367. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:831-7.
368. 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;183:539-45.
369. Rogers MF, Shaffer N. Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV by attacking the virus. *N Engl J Med* 1999;341:441-3.
370. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000;355:2237-44.
371. 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;331:1173-80.
372. 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;335:1621-9.
373. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
374. Jackson JB, Mracna M, Guay L, Dileanis JA, Musoke P, Mmimo F, et al. Selection of nevirapine (NVP) resistance mutations in Ugandan women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). XIII International AIDS Conference; Durban, Suráfrica, 2000. Resumen LbOr13.
375. Dorenbaum A for the PACTG 316 Study Team. Report of results of PACTG 316: An International phase III trial of standars antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001. Resumen LB7.
376. Frenkel LM. Pediatric Potpourri. 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; San Francisco, Summary 4-February, 2000. Disponible en: <http://www.medscape.com>.
377. Blattner W, Cooper E, Charurat M, Thompson B, Hanson C, Mofenson L, et al. Effectiveness of potent anti-retroviral therapies on reducing perinatal transmission of HIV-1. XIII International AIDS Conference; Durban, Suráfrica, 2000. Resumen LbOr4.
378. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. February 4, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.

379. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firton G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
380. Hanson C, Frederick M, McIntosh K. Evaluation of living uninfected children for mitochondrial defects: Women and infants transmission study, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resúmen 665.
381. Birkhead G, Wadw N, Storfer-Isser A, Gallagher B, Singh T, Bornschlegel K. Review of deaths among a cohort of New York State (NYS) infants exposed in the perinatal period to HIV and antiretroviral drugs. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resúmen 692.
382. McIntosh K. Mitochondrial Toxicity of Perinatally Administered Zidovudine. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2000. Resúmen S14.
383. Garcia PM, Beckerman K, Watts DH, Fox HE, Rodriguez E, Tilson H, et al. Assessing the teratogenic potential of antiretroviral drugs: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resúmen I-1325.
384. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter, January 5, 2001.
385. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: Cases from the FDA's adverse event reporting system (AERS). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002. Resúmen LB14.
386. Foster CJ. 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. Resúmen 023.
387. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340: 977-87.
388. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9.
389. Shapiro D, Tuomala R, Samelson R, Burchett S, Ciupak G, McNamara J, et al. Mother-to-child HIV transmission rates according to antiretroviral therapy, mode of delivery, and viral load (PACTG 367). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002. Resúmen 114.
390. Peña JM. Transmisión vertical del VIH-1. ¿Hasta dónde se puede reducir? *Med Clin (Barc)* 2000;114:297-8.
391. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: An overview. *Am J Med* 1997;102:9-15.
392. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-8.
393. 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;337:1485-90.
394. 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;3:665-70.
395. Expert Advisory Group on AIDS. Guidelines on post-exposure prophylaxis for health care workers occupationally exposed to HIV. London: Department of Health, 1997.
396. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1996;125:497-501.
397. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:468-80.
398. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
399. 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: 1153-6.
400. Tack PC, Bremer JW, Harris AA, Landay AL, Kessler HA, Kuritzkes DR. Genotypic analysis of HIV-1 isolates to identify antiretroviral resistance mutations from source patients involved in health care worker occupational exposures. *JAMA* 1999;281:1085-6.
401. Prevot MH, Descamps D, Miguères B, Troude C, Tarantola A, Collin G, et al. Antiretroviral Resistance Patterns in HIV-1 Infected Source Patients During Occupational Exposure to Blood in French Hospitals. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, 2000. Resúmen 1246.
402. Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Italian Registry of Post-Exposure Prophylaxis. *Lancet* 2000;355:1556-7.
403. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
404. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, Schable CA, McKibben PS, Bandea CI, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993;118:913-9.
405. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996;10(Suppl A):75-82.
406. Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use. *N Engl J Med* 1997;336:1097-100.
407. Centers for Disease Control and Prevention. Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service statement. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-14.
408. Peña JM, Arribas J. Profilaxis postexposición no ocupacional al VIH: ¿espada de dos filos? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:105-7.
409. Roland MD. Prophylaxis following non-occupational exposure to HIV: University of California San Francisco HIV InSite Knowledge, 2001. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu>.
410. 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;32:1494-5.
411. Bernasconi E, Jost J, Ledergerber B, Hirschel B, Francioli P, Sudre P. Antiretroviral prophylaxis for community exposure to the human immunodeficiency virus in Switzerland, 1997-2000. *Swiss Med Wkly* 2001;131:433-7.
412. Lot F, Larsen C, Baum-Parmentier V, Laporte A. Sexual HIV post-exposure prophylaxis (PEP) in France. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; Chicago, 2001. Resúmen 226.
413. Dille JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *N Engl J Med* 1997;337:501-2.
414. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dille JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroconversion among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92:388-94.
415. 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:F47-54.
416. Waldo CR, Stall RD, Coates TJ. Is offering post-exposure prevention for sexual exposures to HIV related to sexual risk behavior in gay men? *AIDS* 2000;14:1035-9.
417. 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 USA* 2001;98:15161-6.
418. Davey RT Jr., Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15109-14.
419. Altfield M, Walker BD. Less is more? STI in acute and chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2001;7:881-4.
420. Parish MA, Raines C, Higgins M, Gallant JE. Treatment Discontinuation in Patients with Marginal Indications for HAART. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, 2001. Resúmen 673.
421. 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;284:183-9.
422. 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; 182:428-34.
423. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 × 10⁶/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-202.