

Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre 2004)

José Antonio Iribarren^a, Pablo Labarga^b, Rafael Rubio^c, Juan Berenguer^d, José M. Miró^e, Antonio Antela^f, Juan González^g, Santiago Moreno^f, Julio Arrizabalaga^a, Lourdes Chamorro^h, Bonaventura Clotetⁱ, José M. Gatell^e, José López-Aldeguez^j, Esteban Martínez^g, Rosa Polo^h, Montserrat Tuset^e, Pompeyo Viciano^k, Juan Miguel Santamaria^l, José María Kindelán^m, Esteve Riberaⁿ y Ferrán Segura^o, 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)

^aHospital Donostia, San Sebastián. ^bHospital San Millán, Logroño. ^cHospital 12 de Octubre, Madrid. ^dHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^eHospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^fHospital Ramón y Cajal, Madrid. ^gHospital La Paz, Madrid. ^hSecretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. Madrid. ⁱHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^jHospital La Fe, Valencia. ^kHospital Virgen del Rocío. Sevilla. ^lHospital de Basurto, Bilbao. ^mHospital Reina Sofía, Córdoba. ⁿHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^oHospital Parc Taulí, Sabadell. 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* tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) más un no nucleósido (ITINN) o dos ITIAN más un inhibidor de la proteasa (IP). En los pacientes con una infección por VIH sintomática se recomienda iniciar TAR. En los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4⁺/μl y en la carga viral plasmática (CVP): *a)* en pacientes con linfocitos CD4⁺ < 200 cél./μl se recomienda iniciar el TAR; *b)* en pacientes con linfocitos CD4⁺ entre 200 y 350 cél./μl 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./μl y la CVP es baja, y *c)* en los pacientes con linfocitos CD4⁺ > 350 cél./μl se puede diferir el inicio del TAR. El objetivo del TAR inicial es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TAR tiene un papel fundamental en la duración 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, aunque los beneficios superan los posibles perjuicios. 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 la hepatitis C y B (VHC y VHB).

CONCLUSIONES: 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. PNS. Recomendaciones. Resistencias. Prevención. Coinfección VIH y VHC o VHB.

Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for Antiretroviral Therapy in HIV-infected Adults (October 2004)

OBJECTIVE: This consensus document is an update of antiretroviral therapy (ART) recommendations for adult patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

METHODS: To formulate these recommendations, a panel composed of members of the *Grupo de Estudio de Sida* (GESIDA; AIDS Study Group) and the *Plan Nacional sobre el Sida* (PNS; Spanish AIDS Plan) reviewed the advances in

Correspondencia: Dr. J.A. Iribarren.
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia.
P.^o Dr. Begiristain, s/n. 20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: jiribarr@telefonica.net

Dr. Pablo Labarga.
Servicio de Medicina Interna-VIH. Hospital San Millán.
Avda. Autonomía de La Rioja, 3. 26004 Logroño. España.
Correo electrónico: med001508@saludalia.com

Manuscrito recibido el 5-10-2004; aceptado el 5-10-2004.

current understanding of the pathophysiology of HIV, the safety and efficacy findings from clinical trials, and the results from cohort and pharmacokinetic studies published in biomedical journals or presented at scientific meetings over the last years. Three levels of evidence were defined according to the source of the data: randomized studies (level A), cohort or case-control studies (level B), and expert opinion (level C). The decision to recommend, consider or not recommend ART was established in each of these situations.

RESULTS: ART consisting of *at least* three drugs is currently the initial treatment of choice for chronic HIV infection. These regimens should include 2 NRTI + 1 NNRTI or 2 NRTI + 1 PI. Initiation of ART is recommended in patients with symptomatic HIV infection. In asymptomatic patients, initiation of ART is recommended on the basis of CD4+ lymphocyte counts per μL and plasma viral load, as follows: 1) Therapy should be started in patients with CD4+ counts of < 200 cells/ μL ; 2) Therapy should be started in most patients with CD4+ counts of 200-350 cells/ μL , although it can be delayed when CD4+ count persists at around 350 cells/ μL and viral load is low; and 3) Initiation of therapy can be delayed in patients with CD4+ counts of > 350 cells/ μL . The initial objective of ART is to achieve an undetectable viral load. Adherence to therapy plays an essential role in maintaining the antiviral response. Because of the development of cross resistance, therapeutic options are limited when ART fails. Genotype studies are useful in these cases. Toxicity is a limiting factor in the use of ART, although the benefits outweigh the risks. In addition, the criteria for the use of ART are discussed in situations of acute infection, pregnancy, and post-exposure prophylaxis, and in the management of co-infection of HIV with HCV or HBV.

CONCLUSIONS: CD4+ lymphocyte count is the most important reference factor for initiating ART in asymptomatic patients. The large number of available drugs, the increased sensitivity of tests to monitor viral load, and the possibility to determine viral resistance is leading to a more individualized approach to therapy.

Key words: Antiretroviral treatment. HIV. AIDS. GESIDA. Plan Nacional sobre el Sida. Recommendations. Resistance. Prevention. HIV and HCV or HBV co-infection.

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 ido actualizando 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 dos publicaciones 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; por lo que se han efectuado cuatro publicaciones, la última de ellas en el año 2002⁴⁻⁷, además de una actualización, correspondiente al año 2003 en la página web del GESIDA y del PNS. La versión actual tiene como objetivo la actualización de las últimas guías hasta octubre de 2004. Por otra parte y de forma paralela, distintas instituciones y sociedades científicas internacionales han ido elaborando y actualizando sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales⁸⁻¹⁰.

Para la actualización de las guías del año 2004 se ha revisado cada uno de los apartados aportando los datos científicos más relevantes publicados en revistas científicas o en comunicaciones a congresos. A partir de estos datos el Comité ha revisado las recomendaciones sobre TAR en adultos. Los pilares fundamentales de estas guías se apoyan en los siguientes puntos:

1. La erradicación del VIH no es posible a corto-medio plazo¹¹. Asimismo, se ha demostrado que el TAR puede restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección¹². Por otra parte, se ha observado que a medio-largo plazo existe una toxicidad crónica del TAR (p. ej., lipodistrofia)¹³ y que es difícil mantener la adherencia al mismo¹⁴. En este documento se realizan unas nuevas recomendaciones de cuándo y cómo se debe iniciar el TAR. También se revisa la actitud a tomar en determinadas situaciones de fracaso virológico. Se incluye un apartado sobre simplificación del TAR.

2. En los últimos 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 publicó un monográfico sobre resistencias y unas guías de recomendación del uso de los tests de resistencia en la práctica clínica¹⁵. Otra prueba de laboratorio que ha cobrado protagonismo en los últimos 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 ha 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 autoridades sanitarias.

4. Los efectos secundarios del TAR son frecuentes y los médicos que atienden a pacientes con infección por el VIH deben conocerlos, con el fin de poderlos prevenir, detectarlos de una 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 morbilidad. En los últimos años

también han aparecido datos importantes sobre el tratamiento de la hepatopatía crónica por el VHC, que han dado lugar a 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 utilizados en el tratamiento de las hepatitis crónicas virales.

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, por lo cual se han realizado distintas recomendaciones sobre este tema, incluidas las del año 2001 de GESIDA, la Asociación Española de Pediatría (AEP), el PNS y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁶. En este documento se resumen y actualizan dichas recomendaciones.

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 and Prevention (CDC) y las recomendaciones sobre profilaxis no-ocupacional recogidas en un documento realizado por GESIDA/PNS/CEESCAT¹⁷.

8. Se ha creado un apartado en el que se discute cuál será el futuro papel de las nuevas estrategias terapéuticas.

9. Dada la creciente importancia del uso racional de fármacos en el contexto de sistemas públicos de salud con presupuestos limitados, se ha añadido un último apartado en el que se aportan los precios de cada uno de los antirretrovirales utilizables.

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 Ministerio de Sanidad y Consumo (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.

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

Este documento se publica en la página web de GESIDA (www.gesidaseimc.com).

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"¹⁸⁻²⁰.

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 terapéu-

cas. Sin embargo, para llevar a cabo esta tarea en ocasiones es imprescindible aprovechar la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de casos y controles²¹. 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 CAC del PNS que se basan en la procedencia de los datos: *a) nivel A*: estudios aleatorizados y controlados; *b) nivel B*: estudios de cohortes o de casos y controles, y *c) nivel C*: estudios descriptivos u opinión de expertos. Aunque se ha añadido un apartado relativo al coste de los antirretrovirales, este concepto no se ha tomado en consideración al recomendar una pauta concreta.

Consideraciones generales

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

1. En el momento actual el TAR con combinaciones de al menos tres 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 1996²²⁻³².

2. La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el inicio del mismo y en la durabilidad de la respuesta antiviral¹⁴. Por ello es imprescindible que en todos los centros hospitalarios se implanten estrategias para mejorar la adherencia y el cumplimiento de esta terapia en 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 (CVP) del ARN del VIH-1 constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para controlar la efectividad del TAR⁷⁻¹⁰. Tanto la cifra de linfocitos CD4+ como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles a la hora de tomar las decisiones terapéuticas. Ambos tienen valores pronósticos 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)^{33,34}.

4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TAR previo debe ser la disminución de 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 posible⁷⁻¹⁰. En los pacientes pretratados este objetivo es difícil de obtener, y si no se consiguiera, 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 resistencias⁷⁻¹⁰. En la actualidad existen 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 utilidad³⁵. 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^{12,36}. 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 avanzada³⁷.

7. En octubre de 2004 hay más de 15 fármacos disponibles que pertenecen a cuatro familias, y 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 secundarios³⁸.

9. Es probable que haya diversas pautas de TAR similares desde el punto de vista de potencia antirretroviral⁷⁻¹⁰, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico y del paciente, de los efectos secundarios, de la tolerancia y de la adherencia, de los tratamientos previos y de la posibilidad de resistencias cruzadas, de las potenciales interacciones farmacológicas, de los costes y de la disponibilidad de 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 que hace unos años para iniciar el TAR³⁹ debido, fundamentalmente, a los efectos secundarios a medio y largo plazo¹³, a las dificultades con la adherencia y al riesgo de desarrollar resistencias¹⁴. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH con los TAR actuales¹¹ o de restaurar la respuesta inmuno-específica frente al VIH^{12,40}.

11. La complejidad creciente del TAR implica que sea personal especializado con los conocimientos y medios adecuados quien se encargue del cuidado de los pacientes con infección por el VIH⁴¹.

12. La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que nunca debe olvidarse 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 TAR

La evolución clínica, la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son los parámetros que se utilizan para tomar decisiones respecto al inicio y los cambios en el TAR y para monitorizar su eficacia. 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 para 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, así como 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 del TAR en los pacientes con inmunodepresión avanzada, con una respuesta virológica adecuada⁴²⁻⁴⁸. En este período, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4+, estos linfocitos no son funcionantes desde el punto de vista cualitativo y, por lo tanto, no evitan que puedan aparecer nuevas infecciones oportunistas. En caso de que los pacientes tengan enfermedades latentes, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente (síndrome de restauración inmunitaria)⁴²⁻⁴⁸.

RECOMENDACIONES. La presencia de enfermedades relacionadas con la infección por el VIH ayuda a tomar la decisión de iniciar el TAR. Por este motivo, en la primera visita en todos los pacientes debe valorarse la existencia de síntomas o signos indicativos de inmunosupresión (*nivel C*). La evolución clínica se controla en las visitas sucesivas, ya que podría constituir un motivo de cambio de tratamiento (*nivel C*). 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 de iniciar el TAR y posteriormente cada 3-4 meses, salvo en los pacientes con inmunodepresión avanzada, quienes deberían tener un seguimiento clínico más frecuente, al menos de forma inicial. Los controles biológicos (CVP, linfocitos CD4+) se efectuarán con la misma periodicidad 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^{12,46,49,50}. 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^{12,36,46,49,50}. 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^{46,49,50}. 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^{46,49}.

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 l⁵¹. La ausencia de respuesta o el empeoramiento inmunológico significativo suele definirse como el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ > 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^{52,53}, o en otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4+ disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP es indetectable^{54,55}. En este segundo escenario puede existir una carga viral detectable en tejido linfático debido a que el TAR es subóptimo⁵⁴.

RECOMENDACIONES. La cifra de linfocitos CD4+ se ha convertido en 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 factor pronóstico más importante de progresión clínica, mortalidad y beneficio del TAR que la CVP. Por este motivo debe medirse la cifra de linfocitos CD4+ en la primera visita para adoptar decisiones respecto al inicio del TAR (*nivel B*). 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 terapéutica⁵⁶⁻⁵⁸.

CVP 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 respuesta⁵⁹⁻⁶¹. En pacientes

sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (< 500/< 200 copias/ml) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas⁶². En un estudio, de las personas con CVP < 100.000 copias/ml el 75% tenían CVP < 200 copias/ml a las 8 semanas de iniciado el tratamiento. En personas que iniciaron TAR con CVP más altas (> 100.000 copias/ml), la mediana de tiempo para alcanzar menos de 200 copias/ml fue de 9,2 semanas, lográndolo el 75% en 12,8 semanas⁵⁹. Para conseguir menos de 20 a 50 copias/ml suelen necesitarse 4 semanas más⁵⁹. Algunos pacientes, especialmente aquellos que parten con CVP altas, pueden tardar en lograr niveles inferiores a 20-50 copias/ml más de 24 semanas⁶³.

Es importante obtener una CVP < 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^{60,64}. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no queda claro que siempre haya que cambiar el TAR en pacientes con una CVP baja. De hecho, en un estudio⁶⁵, 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*⁶⁶.

Sólo tienen significado los cambios en la CVP superiores a tres veces o 0,5 \log_{10} respecto a las cifras basales. Basándose en datos de cinética viral en pacientes con TAR, los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

- Respuesta virológica: 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.

- Fracaso virológico: cualquiera de las siguientes situaciones definen el fracaso virológico: a) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TAR, o b) en los pacientes que tras alcanzar una CVP indetectable (< 50 copias/ml) ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

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

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 semanas⁶⁷.

Niveles plasmáticos de fármacos

Algunos estudios han demostrado la relación que existe 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 el control y seguimiento de los niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales podría ser útil para aumentar su eficacia virológica o disminuir su toxicidad⁶⁸.

Debe reconocerse que la monitorización de los niveles terapéuticos de fármacos tiene importantes limitaciones en la actualidad. En primer lugar, la medición de niveles plasmáticos se limita por el momento a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) 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 (ITIAN), presenta una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que la invalida para el uso clínico. Aun en el caso de los ITINN y los IP, las variaciones interindividuales, e incluso las intraindividuales, influidos por diversos factores (interacciones con otros medicamentos, comidas, niveles de α_1 -glucoproteína, variaciones de las isoformas del citocromo P450, etc.) dificultan la interpretación de las mediciones. El hecho de que los IP se utilicen en la actualidad, casi de forma generalizada, potenciados con ritonavir (RTV), ha hecho que disminuya la utilidad de la medición de los niveles de IP para valorar su eficacia. Por otro lado, los datos que correlacionan niveles plasmáticos y eficacia derivan fundamentalmente de los estudios de desarrollo de los fármacos, utilizados en monoterapia^{69,70}. Los estudios realizados con regímenes de combinación han revelado resultados dispares variando con factores diversos que, entre otros, incluyen línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos (distintos IP o ITINN), o en el caso de los IP, potenciación con ritonavir⁶⁹⁻⁷⁸. 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 parestias de ritonavir, alteraciones renales de indinavir [IDV], hepatotoxicidad de nevirapina), pero no con otros (exantema por ITINN o hiperlipemia y algunas alteraciones de la forma corporal secundarias a IP)⁷⁹⁻⁸¹. En lo que hace referencia a las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) por efavirenz (EFV), hay datos contradictorios, pues si inicialmente –basados en un estudio de 130 pacientes– se observó que había correlación entre niveles y toxicidad⁸², posteriormente otro trabajo no ha conseguido demostrar esta asociación⁸³.

Se han realizado pocos estudios que hayan valorado de modo prospectivo la utilidad del control y seguimiento de los 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 (NFV) e indinavir, tuvo menor toxicidad y mejor control virológico que el grupo de pacientes en los que no se realizó esta medición⁸⁴. En el estudio

PharmAdapt, por el contrario, tomar decisiones basándose en los estudios de resistencia genotípicos y la medición de niveles de fármacos no demostró ser más beneficioso que utilizar sólo los estudios de resistencias⁸⁵.

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 ha demostrado ser útil principalmente en algunos IP⁸⁶⁻⁸⁸, pero adolece de estandarización y no está suficientemente validado para todos los fármacos.

RECOMENDACIONES. Todavía no existen datos que apoyen el uso sistemático en la práctica clínica del control y seguimiento de los niveles plasmáticos de ITINN o de IP en pacientes con TAR de inicio o de rescate. Sin embargo, podría considerarse su uso en algunas situaciones concretas para evitar toxicidad relacionada con altos niveles de fármacos (indinavir, ritonavir) o, fundamentalmente, para detectar interacciones negativas y difícilmente predecibles entre algunos fármacos (IP y ITINN), fundamentalmente en tratamientos de rescate (*nivel C*).

Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

Selección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Las tasas de mutación para los retrovirus se estiman entre 10^{-4} y 10^{-5} sustituciones por nucleótido y copia de la cadena de nucleótidos⁸⁹⁻⁹¹. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4+ infectados que replican activamente es aproximadamente de un día, y la vida media del virus en plasma se estima en 6 h⁹²⁻⁹⁵. 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 reciben el nombre de cuasiespecies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} , dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos infectados⁹⁶.

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 TAR⁹⁴. Así pues, el tratamiento con fármacos antirretrovirales conllevará la aparición de variantes resistentes como población predominante al cabo de semanas o meses si el tratamiento no llega a suprimir de forma absoluta la replicación viral⁹⁷⁻¹⁰⁰.

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 actúan modificando la *fitness* viral.

Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

La aparición de variantes resistentes puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas³⁵. 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 dificultan la obtención de resultados fiables cuando el nivel de CVP se sitúa por debajo de 1.000 copias/ml de ARN de VIH³⁵. Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TAR¹⁰¹ 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 del TAR y de otros estudios de resistencias previos cuando hayan sido realizados.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen cada una ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí³⁵. Las técnicas genotípicas son más sencillas de realizar, más accesibles para la mayor parte de los laboratorios, más rápidas y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que un cambio en la sensibilidad hacia un fármaco concreto sea detectable en los ensayos fenotípicos. La mayor limitación de las técnicas genotípicas estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación, especialmente para algunos fármacos. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere un conocimiento previo por parte del clínico de las consecuencias habituales que tienen las mutaciones detectadas sobre la eficacia de distintos fármacos. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja 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 lo tanto, información sobre las resistencias a los fármacos que recibe el paciente y sobre las resistencias cruzadas a otros que no se usan. Existe una buena correlación entre los dos métodos existentes en la actualidad¹⁰². Las mayores desventajas, por el contrario, 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 virtual¹⁰³ obtenido desde una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Cuando las mutaciones genotípicas indican que tienen una determinada muestra, el ordenador indica su fenotipo teórico. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos¹⁰³, aunque faltan datos para los fármacos más recientes (tenofovir [TDF], amprenavir [APV], atazanavir [ATV], etc.).

En la bibliografía existen numerosos trabajos que han estudiado, en los países desarrollados, la frecuencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda y crónica por el VIH antes de recibir el 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 escenarios¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Existe un bajo nivel de mutaciones asociadas a resistencias primarias a ITIAN, 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 ITIN y a los IP, no existen estudios publicados o comunicados, aunque datos preliminares de estudios que están en proceso parecen indicar que en España la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencias primarias a estos grupos de fármacos, de momento no superan el 5%, cifra a partir de la cual parece demostrarse que realizar el test de resistencias a estos pacientes es coste-efectivo^{108,109}.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

En los pacientes con infección aguda por el VIH, la transmisión de cepas resistentes ha ido acompañada de una respuesta virológica subóptima al TAR^{104,110}. En los pacientes con una infección crónica, desde hace años se ha documentado que existe una correlación entre la aparición de resistencias y la progresión clínica, por lo que inicialmente se demuestra 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 factores¹¹¹⁻¹¹³. Con la aplicación de la CVP en el control y seguimiento 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 contradictorios respecto a los IP con los que se ha producido fracaso virológico sin evidencia de resistencias¹¹⁴. 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 lo tanto, debe mejorarse el perfil farmacocinético de los IP combinándolos con ritonavir. Por otro lado, 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 (glucoproteína-P) para los IP y la MDRP-4 para los ITIAN¹¹⁵. 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 contextos¹¹⁶⁻¹¹⁸. Además, 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)¹¹⁹⁻¹²⁷. 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 so-

TABLA 1. Estudios prospectivos del uso de pruebas de resistencias

Estudio	Diseño	Número de pacientes	Duración (semanas)	Pacientes en primer fracaso terapéutico (%)	Cambio en CVP log ₁₀ cop/ml	Pacientes con CV < 400 copias/ml (%)
VIRADAPT	GT frente a PCH	108	24	~40	-1,15 frente a -0,67 (p = 0,05)	32 frente a 14 ¹ (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	174	12	~50	No disponible	27 frente a 12 ² (p = 0,02)
		174	24	~50	No disponible	21 frente a 17 ² (p = NS)
HAVANA	GT frente a PCH ³	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 ²
NARVAL	GT frente a FT frente a PCH ³	541	12	~30	-0,94 frente a -0,93 frente a -0,75 (p = NS)	41 frente a 33 frente a 34 (p = NS)

¹Límite de detección: 200 copias/ml.²Límite de detección: 500 copias/ml.³Los estudios de resistencias fueron interpretados por expertos.

CVP: carga viral plasmática; CV: carga viral; GT: genotipo; PCH: práctica clínica habitual; NS: no significativo; FT: fenotipo.

bre la base de la historia previa de fármacos antirretrovirales recibidos y/o a la experiencia clínica de los médicos. Algunos estudios comparan dos métodos entre sí^{126,127}. Un metaanálisis de los primeros seis estudios comunicados puso de manifiesto que la utilización de los estudios genotípicos de resistencias para diseñar un TAR de rescate se asociaba a un control virológico, a los 3 y 6 meses, significativamente mayor que las decisiones adoptadas con el estándar de tratamiento¹²⁸. Curiosamente estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon métodos fenotípicos con el manejo estándar del TAR¹²⁸. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se ha comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{126,127}. Son necesarios 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 vertical¹²⁹. Además se ha observado que las mujeres embarazadas con cepas de VIH resistentes a la zidovudina tienen cinco veces más riesgo de transmisión vertical del VIH y este factor es independiente de la CVP¹³⁰.

RECOMENDACIONES. El estudio de resistencias tiene utilidad para el manejo terapéutico óptimo de los pacientes³⁵ (*nivel A*), y también tiene un 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 (*nivel C*).

En la actualidad se considera indicada la incorporación selectiva de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial (tabla 2). De acuerdo con las recomendaciones previas del GESIDA y del PNS^{15,131}, este Comité ha valorado la realización de los estudios de resistencias en los siguientes escenarios:

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

Pacientes sin TAR previo

Mujeres embarazadas (recomendar)

Infección aguda por el VIH (recomendar si se decide iniciar TAR)

PPE (considerar en caso índice)

Pacientes pretratados

Recomendar en todos los fracasos

TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PPE: profilaxis postexposición.

1. Pacientes sin TAR previo:

- Recomendar en todas las mujeres embarazadas.
- Recomendar en la infección aguda por el VIH en los pacientes que vayan a recibir TAR.
- Considerar en la profilaxis postexposición (PPE) ocupacional en el caso fuente.

2. Paciente con TAR: recomendar en todo fracaso del TAR.

Infección aguda por VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, aunque puede pasar desapercibida dado que se puede confundir con otros procesos virales leves adquiridos en la comunidad, lo que suele retrasar el diagnóstico¹³²⁻¹³⁶. 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, o

si no puede realizarse, efectuar la determinación del antígeno p24. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH-1 es del 100 y del 97%, respectivamente¹³⁷; 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%, respectivamente¹³⁷. En general, la CVP del ARN del VIH-1 en plasma de estos pacientes está muy elevada, con frecuencia, mayor de $6 \log_{10}$ /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 análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) actuales¹³⁸. 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 la técnica de inmunotransferencia (o *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 suele presentarse 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-1¹³⁸. No deben confundirse los casos de infección aguda por el VIH (diagnóstico antes de la seroconversión) con la infección reciente, que es una infección de menos de 6 meses de evolución¹³⁵.

El inicio del TAR durante la infección aguda es controvertido. Esto se debe a que la información clínica está limitada a series pequeñas, generalmente sin grupo control, y aunque el TAR tiene un efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico y produce una rápida supresión de la replicación viral¹³³⁻¹³⁵, aún no hay ensayo clínico alguno que haya demostrado un beneficio clínico a medio-largo plazo, en términos de reducir la progresión a sida o muerte, en comparación con iniciar el TAR en la fase crónica de la infección por el VIH. Un estudio de cohortes reciente¹³⁹ no encontró diferencias en la evolución clínica, inmunológica ni virológica a los 3 años de iniciado el TAR entre un grupo de pacientes que lo inició durante la infección aguda y otro que lo hizo después de la misma (mediana de 164 días). La evolución inmunológica y virológica de ambos grupos fue mejor que la de un tercer grupo de pacientes que no recibió tratamiento. Este estudio, sin embargo, no evaluó el impacto que podría tener el TAR precoz sobre la respuesta VIH-específica (CD4 y CTL). Por otra parte, un estudio en pacientes no tratados demostró que la reducción inicial de la viremia fue un factor independiente de progresión a sida¹⁴⁰; así pues, la progresión a sida fue significativamente más rápida en los pacientes con un aclaramiento lento ($< 0,63 \log_{10}$ /ml/mes). Este estudio demuestra que la respuesta inmunológica inicial tiene un papel importante en la historia natural de la infección por VIH.

Si se inicia el TAR en la infección aguda, se pueden utilizar las mismas pautas recomendadas para la infección crónica por el VIH. La elevadísima CVP de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa (lamivudina [3TC], efavirenz, nevirapina [NVP]) hacen que se hayan preferido pautas con IP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la eficacia de pautas con ITINN en este escenario^{141,142}. En cualquier caso, si quiere iniciarse el TAR, es preciso efectuar un test

de resistencias, tal y como se comenta en el apartado "Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales".

Las ventajas teóricas de iniciar el TAR en la fase aguda son: acortar la sintomatología, reducir el riesgo de transmisión del VIH —que es muy elevado durante la infección aguda¹³⁴—, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio) y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4+) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{133,143-146}, lo que podría permitir desde el punto de vista teórico el control inmunológico de la infección por VIH sin necesidad posterior de TAR. No obstante, 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 seroconversión¹⁴⁷. Un estudio piloto efectuado en Boston, que incluyó a 8 pacientes que iniciaron el TAR durante la primera semana de inicio de los síntomas, mostró posteriormente un buen control a corto-medio plazo de la infección por VIH en ausencia de TAR en cinco de ellos¹⁴⁷. Este fenómeno también se ha observado en modelos animales¹⁴⁸, donde el TAR de la infección aguda por virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) permitió, tras varias interrupciones del mismo, el control inmunológico de la infección sin TAR. Sin embargo, esta estrategia terapéutica no parece tener tan buenos resultados como inicialmente se sugería. El mismo grupo de Boston presentó, en la 11.ª Conferencia de Retrovirus de San Francisco¹⁴⁹, los datos a los 2 años de seguimiento de los 14 pacientes que habían incluido en este estudio y sólo tres de ellos (21%) permanecían sin TAR, lo cual indica que la duración del control inmune de la replicación viral es limitado. El estudio francés PRIMSTOP (ANRS 100)¹⁵⁰ se presentó en la misma conferencia. Sólo siete de los 26 pacientes (27%) tratados desde la infección aguda con didanosina (ddI), estavudina (d4T), nelfinavir e hidroxiurea que se incluyeron en un programa de tres ciclos de interrupción del TAR mantuvieron una carga viral en plasma menor de 1.000 copias/ml a los 6 meses de suspender el tratamiento. La mitad de los pacientes debieron suspender la hidroxiurea por toxicidad. Por otra parte, si el TAR se inicia inmediatamente después de la seroconversión, los resultados tampoco son alentadores. En un estudio piloto efectuado en nuestro país con 12 pacientes que recibieron TAR en los primeros 3 meses desde el inicio de los síntomas, sólo cuatro (33%) de ellos tuvieron un adecuado control inmunológico de la infección tras realizar cuatro ciclos de interrupciones del TAR¹⁵¹. Esta estrategia no está exenta del riesgo de desarrollar resistencias^{150,152}.

Otros estudios han consistido en administrar citocinas con el TAR como el interferón (IFN)-pegilado o la interleucina 2 (IL-2) con el fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria^{153,154}. Sin embargo, en ninguno de los estudios se mejoró la respuesta inmuno-específica frente al VIH ni se redujo el reservorio viral. Por otro lado, también se han administrado inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina) con el TAR con el fin de reducir la intensa activación del sistema inmune^{149,155,156}. Este tratamiento ha sido útil para el control de la replicación viral y la restauración inmunológica. En cualquier caso, la toxicidad de las citocinas y los inmunosupresores, y la falta de datos con respecto al beneficio clínico a medio-largo plazo, hace que sólo se recomiende el uso de estos fármacos en el

contexto de ensayos clínicos. En este escenario también se está evaluando la eficacia de las vacunas terapéuticas con el fin de restaurar/potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH¹⁵⁷. Resultados preliminares en modelos animales con algunas de estas vacunas han sido satisfactorios^{158,159}. Sin embargo, los primeros resultados en humanos han sido desalentadores. En la 11.^a Conferencia de Retrovirus de San Francisco se han presentado los resultados de dos vacunas terapéuticas en este escenario^{160,161}. Ambas se administraron en el contexto de ensayos clínicos controlados con placebo. En el estudio QUEST¹⁶¹, 79 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a recibir TAR con placebo, TAR con ALVAC-HIV (vCP1452) y TAR con ALVAC-HIV (vCP1452) y Remune. Posteriormente pararon el TAR. Los dos grupos que recibieron vacunas terapéuticas se analizaron conjuntamente. A los 6 meses de haber parado el TAR, la proporción de pacientes que tenía una CVP < 1.000 copias/ml fue del 22% en el grupo placebo y del 17% en los pacientes que recibieron vacunas terapéuticas. En el segundo estudio¹⁶⁰, un total de 30 pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o cuatro dosis de una vacuna terapéutica que utilizaba como vector el virus de la viruela aviar (*Avipox*) en el que se habían insertado los genes del VIH *gag/pol* con o sin el gen del interferón gamma (IFN- γ). No hubo diferencias, en términos de respuesta virológica o inmunológica (CTL), entre el grupo placebo y el que recibió la vacuna terapéutica sin el gen del IFN- γ . En el grupo de pacientes que recibieron la vacuna con los genes del VIH *gag/pol* y el del IFN- γ también reapareció la carga viral, sin embargo, se observó una reducción significativa de la carga viral de 0,8 log₁₀/ml en comparación con los otros dos grupos de pacientes, lo que significa que esta nueva aproximación terapéutica puede dar mejores resultados. En ambos estudios, la vacunación fue segura.

La limitación más importante de este enfoque es la demostración de que el TAR en la infección aguda solo o con citocinas o inmunosupresores no consigue la erradicación del VIH¹³³ ya que no evita la integración del ADN proviral. Además, la utilización de interrupciones del TAR o de vacunas terapéuticas hasta ahora no ha conseguido un control inmunológico de la replicación viral sin TAR. Por lo tanto, si se administra TAR a estos pacientes, éste debería ser indefinido. Además, se desconoce el nivel de CVP (*set point*) que tendrían a los 6 meses los pacientes tratados precozmente y, por consiguiente, se puede estar tratando a pacientes cuya evolución no hubiera progresado a largo plazo. Por otra parte, como el TAR debería ser indefinido, deben tenerse en cuenta los problemas de adherencia, la potencial aparición de resistencias y la 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 de iniciado el TAR son similares a la de los pacientes con una infección crónica por el VIH¹⁶²⁻¹⁶⁴. Para evitar el tratamiento indefinido, preservar el sistema inmune y modificar la historia natural de la infección por VIH, otra estrategia sería administrar el TAR durante un período fijo. En un estudio¹⁴¹ se administró el TAR (con una pauta con nevirapina o efavirenz) durante sólo 3 meses a 37 pacientes que lo iniciaron en la infección aguda. Al finalizar el TAR, la carga viral era indetectable y la respuesta inmuno-específica frente al VIH (proliferativa y citotóxica) se había preservado en todos ellos, sin embargo, a los 12 meses esta respuesta había desaparecido/disminuido en la mayoría de

casos y los valores de carga viral fueron comparables a los de una cohorte de pacientes sin TAR. Ninguno de los pacientes desarrolló resistencias. Sólo aquellos estudios con un seguimiento a largo plazo indicarán si esta estrategia puede ir acompañada de un beneficio clínico adicional.

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. Por lo tanto, no se recomienda el inicio del TAR a no ser que existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas, una vez se le hayan explicado sus ventajas e inconvenientes (*nivel C*). En los pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios del 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. En el caso de que un paciente inicie TAR, se recomiendan las mismas pautas de TAR que en la infección crónica por el VIH (*nivel C*). En cualquier caso, es preciso efectuar previamente un test de resistencias ante la posibilidad de transmisión de cepas resistentes.

Infección crónica por el VIH

Pacientes sin TAR previo

En pacientes sin tratamiento previo es preciso 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^{12,28,31} (v. apartado "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-largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia al TAR, la aparición de resistencias con la consiguiente limitación de futuras opciones terapéuticas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida^{14,35}. Por todas estas razones, las recomendaciones del 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-medio plazo para decidir si debe iniciarse este tratamiento.

Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH^{165,166}. Aunque se ha descrito que las mujeres pueden tener unos niveles más bajos de CVP que los hombres, estas diferencias desaparecen en los pacientes inmunodeprimidos^{167,168}.

Existe la evidencia, basada en ensayos clínicos y estudios observacionales, que apoya el inicio del TAR en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 células/μl. En cambio no

existen ensayos aleatorizados en pacientes con linfocitos CD4+ > 200 células/μl que indiquen cuál es el mejor momento para iniciar el TAR. Sin embargo, y a pesar de sus limitaciones, hay estudios de cohortes observacionales, con pacientes tratados o no, que pueden ayudar a la hora de decidir cuándo iniciar el TAR en personas con infección VIH asintomáticas.

Riesgo de progresión en pacientes no tratados. Los estudios observacionales en pacientes no tratados han puesto de manifiesto la importancia de la CVP y de la cifra de linfocitos CD4+ como marcadores pronósticos de la progresión a sida. El estudio MACS apoya el inicio del TAR cuando la cifra de linfocitos CD4+ es < 200 células/μl, 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 y 350 células/μl comparado con el 14,3% en pacientes con cifras de más de 350 células/μl. Una evaluación de 231 pacientes con cifra de linfocitos CD4+ entre 201 y 350 células/μl demuestra que el riesgo de progresión a sida a los 3 años es muy bajo (4,1%) si la CVP < 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 superior a 55.000 copias/ml (64,4%). Asimismo, en pacientes con linfocitos CD4+ > 350 células/μl el riesgo de progresión es bajo si la CVP es inferior a 20.000 copias/ml y aumenta 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 reacción en cadena de la polimerasa [PCR])¹⁶⁹. A pesar de que los estudios observacionales en pacientes no tratados no pueden valorar los efectos de la terapia ni el momento óptimo para iniciarla, sí 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 las comunicaciones pueden agruparse en torno a aquéllas 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+/μl. Los datos del estudio MACS han constituido la base para establecer el punto de corte en 350 células/μl. 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. Es preciso recordar, sin embargo, que los pacientes con cifras inferiores aunque próximas a 350 células/μl y con una CVP baja también presentan 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 células/μl o cuando éstos son superiores a 350 células/μl. 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 trabajo 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 incluyó a 1.421 pacientes con infección crónica y una mediana basal de linfocitos CD4+ de 272 células/μl 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 una cifra de linfocitos CD4+ > 350 células/μl y los que tenían entre 200 y 350 células/μl¹⁷⁰.

En un estudio que agrupa tres cohortes europeas, se examina la correlación entre la respuesta virológica al TAR, la cifra de linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyó a 3.226 pacientes sin terapia previa que iniciaron el 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 diferencia alguna en alcanzar una CVP indetectable en la semana 32, en relación con la cifra de linfocitos CD4+ o la CVP basales. El fracaso virológico no se correlacionó con menores cifras de linfocitos CD4+ o mayor CVP basal. Sin embargo, los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml tuvieron una respuesta virológica más lenta¹⁷¹.

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 la cifra de linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyó a 1.219 pacientes sin terapia previa, que iniciaron triple terapia entre agosto de 1996 y septiembre de 1999. Los pacientes con linfocitos CD4+ < 50 células/μl y aquellos que tenían entre 50 y 199 células/μl tuvieron una probabilidad de morir de 6,67 y 3,41 veces mayor, respectivamente, que los pacientes con un número de linfocitos CD4+ > 200 células/μl. La cifra de linfocitos CD4+ fue el único factor pronóstico independiente de progresión a sida o muerte¹⁷². Cuando este mismo grupo presenta datos de seguimiento más prolongado (40 meses), se observa que los pacientes con CVP basal superior a 100.000 copias/ml tienen un mayor riesgo de mortalidad¹⁷³, y que la evolución depende fundamentalmente de la adherencia al tratamiento, siempre que éste se inicie por encima de 200 linfocitos CD4+/μl¹⁷⁴.

En un estudio realizado en Estados Unidos que incluyó a 5.110 pacientes se analiza el riesgo de muerte en función de la cifra de linfocitos CD4+ más próxima al inicio del TAR con dos o tres fármacos. El riesgo de muerte resultó significativamente más elevado (más de dos veces) en los que iniciaron el TAR con menos de 200 linfocitos CD4+/μl respecto de los que empezaron con cifras de linfocitos CD4+ > 500 células/μl; también hubo un aumento –no significativo estadísticamente– del riesgo de muerte (casi el doble) en aquellos que iniciaron el tratamiento con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/μl. También observaron que los pacientes con sida, una vez ajustada la cifra de linfocitos CD4+, tenían un riesgo relativo de muerte de 2,6 respecto a aquellos sin sida, y que los pacientes tratados con dos fármacos tenían una mortalidad 1,5 veces más elevada que aquellos tratados con tres fármacos una vez controlados otros factores¹⁷⁵.

El análisis de la cohorte de la Universidad Johns Hopkins, pretende determinar si la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ previos al inicio del TAR se correlacionan con la pro-

gresión a sida o muerte. Se comparó un grupo de pacientes que iniciaron TAR ($n = 530$) frente a otro que no la recibieron ($n = 484$). La media de seguimiento de la cohorte fue de 22 meses. Cuando la cifra de linfocitos CD4+ era menor de 200 cél./ 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, la cifra de linfocitos CD4+ < 200 cél./ μ l fue el mejor factor pronóstico de progresión¹⁷⁶.

En otro estudio, el cual agrupa 13 cohortes europeas y americanas, se incluyó a 12.040 pacientes con infección VIH. El riesgo de progresión a sida o muerte no difiere cuando el TAR se inicia con una cifra de linfocitos CD4+ > 350 cél./ μ l o entre 200 y 349 cél./ μ l, sin embargo el riesgo de progresión es significativamente mayor en pacientes que inician el TAR con una cifra inferior a 200 cél./ μ l. Los pacientes con una CVP > 100.000 copias/ml también tienen un riesgo mayor de progresión¹⁷⁷.

Los datos de estos estudios observacionales sugieren que:

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

- En pacientes que presentan una cifra de linfocitos CD4+ < 200 cél./ μ l es claro el beneficio clínico de recibir TAR. Esperar hasta que los linfocitos CD4+ estén por debajo de 200 cél./ μ l puede exponer a los pacientes al riesgo de enfermedades oportunistas.

- 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 cél./ μ l y aquellos que lo inician cuando la cifra de es superior a 350 cél./ 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 cél./ 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* (acontecimientos B y C de la clasificación de los CDC)¹⁷⁸ 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):

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

- En los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cél./ μ l debe recomendarse el inicio del TAR en la ma-

TABLA 3. Indicaciones del TAR en pacientes asintomáticos con infección crónica por el VIH

Linfocitos CD4+ (μ l)	Pacientes asintomáticos
< 200	Recomendar siempre
200-350	Recomendar en la mayoría de las ocasiones ¹
> 350	Diferir

¹En general a los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cél./ μ l debe recomendarse el inicio del TAR. Sin embargo, en determinadas circunstancias se podría diferir el mismo: cuando los linfocitos CD4 se mantienen de manera estable en una cifra más próxima a 350 cél./ μ l y tienen una carga viral baja (aproximadamente < 20.000 copias/ml). TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

yoría de las ocasiones (*nivel B*). No obstante, se podría diferir en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ que se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 cél./ μ l y con CVP baja (aproximadamente < 20.000 copias/ml).

- En los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 cél./ μ l puede diferirse el inicio del TAR (*nivel B*).

Comenzar este tratamiento siempre estará sujeto a una valoración individual teniendo en cuenta las consideraciones previas. Antes de tomar esta decisión al menos deben efectuarse dos determinaciones de linfocitos CD4+ y de CVP para confirmar los resultados. Además, es necesario preparar al paciente para el inicio del tratamiento, discutiendo con él las distintas opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico a su estilo de vida y valorando el riesgo de mala adherencia¹⁴.

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

En la actualidad, el TAR con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos ITIAN y uno/dos IP o un ITINN, constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH (tablas 4 y 5)⁷⁻¹⁰. Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP < 50 a < 20 copias/ml en el 60-70% de casos a las 48 semanas^{8-10,179}.

En estas guías se han considerado como “pautas preferentes” aquellas que se apoyan en datos de ensayos clínicos, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con una tolerabilidad aceptable y que además son fáciles de usar. Las “pautas alternativas” son aquellas que también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, pero que son menos eficaces, más tóxicas o más complejas de tomar.

TABLA 4. Combinaciones del TAR recomendadas en pacientes con infección crónica por el VIH, no tratados previamente

Pautas preferentes

2 ITIAN + 1 ITINN

2 ITIAN + LPV/r

Pautas alternativas

2 ITIAN + IP potenciado o no

Pautas en caso de no poder utilizar ITINN o IP

3 ITIAN

TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir.

TABLA 5. Combinaciones del TAR en pacientes sin terapia previa

Combinaciones posibles	Pautas		
Pautas preferentes	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A ¹	B	C
	AZT	3TC	EFV
	ABC		NVP ²
	TDF	FTC	LPV/r
Pautas alternativas ³	ddI		
	ATV potenciado o no con r ⁴ + 2 ITIAN		
	FOS potenciado o no con r + 3TC + ABC		
	IDV potenciado o no con r + 2 ITIAN ¹		
	NFV + 2 ITIAN ¹		
Pautas en caso de no poder utilizar IP o ITINN	SQV/r + 2 ITIAN ¹		
	ABC + 3TC + AZT		
Pautas contraindicadas	Pautas con SQV-CGD no potenciado		
	Pautas con algunas combinaciones de ITIAN ⁵		
	ABC + 3TC + TDF		
	ddI + 3TC + TDF		
	d4T + ddI + ABC		

¹Los datos disponibles sugieren que 3TC y FTC son fármacos que pueden utilizarse indistintamente (*nivel C*). Las combinaciones de ITIAN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son AZT + 3TC, TDF + 3TC, ABC + 3TC y ddI + FTC. La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (*nivel A*). Entre las combinaciones de dos ITIAN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio la combinación AZT + 3TC es una pauta sencilla, eficaz, con un perfil de toxicidad aceptable y con una amplia experiencia clínica. La combinación ABC + 3TC es equivalente a AZT + 3TC. Dependiendo del tercer fármaco elegido, con algunas combinaciones de dos ITIAN de elección no existe una amplia experiencia, como con ABC + 3TC y ddI + FTC utilizados con NVP, con LPV/r ni con ATV/r. La pauta TDF + 3TC ha demostrado una alta eficacia en combinación con EFV. No se han realizado estudios sobre el uso de TDF y 3TC en combinación con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF + FTC (en combinación con LPV/r). No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC con NVP. La combinación de d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, aunque produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica. Por ello la combinación d4T + 3TC se considera una pauta alternativa. La combinación d4T + ddI debe evitarse por su toxicidad y, además, no está recomendada en mujeres embarazadas, debido al riesgo de desarrollo de acidosis láctica grave, o incluso fatal, con pancreatitis o esteatosis hepática. La combinación TDF + ddI no se recomienda por datos insuficientes respecto a su eficacia, tolerancia y posología.

²Este Comité considera que tanto EFV como NPV pueden ser una buena opción en el TAR de inicio. En la elección de un fármaco u otro se deben tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas (*nivel C*).

³Los fármacos del epígrafe "pautas alternativas" se han listado por orden alfabético, dado que, en general, no existen estudios comparativos entre ellos, habiéndose realizado las comparaciones con alguno de los descritos en pautas preferentes. Sin embargo, en el epígrafe "pautas preferentes", los fármacos se han listado en el orden de su aparición histórica como fármacos o pautas de elección.

⁴ATV no está aprobado (ni evaluado) por la EMEA para uso en pacientes sin tratamiento previo y su eficacia se ha demostrado con AZT + 3TC. Es de cómoda administración (pauta QD) y parece tener un buen perfil lipídico.

⁵AZT + d4T, FTC + 3TC, cualquier combinación que incluya el ddC.

Para valorar los grados de evidencia y para una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

r: ritonavir en dosis bajas; SQV-CGD: saquinavir cápsulas de gelatina dura.

En cualquier caso, 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 el grado de inmunosupresión y la CVP basal del paciente, la

adherencia, la complejidad de la posología, las restricciones alimentarias que puede comportar, el tipo de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, las potenciales interacciones farmacocinéticas y las futuras opciones terapéuticas que reservamos en caso de fracaso terapéutico.

Respecto a las distintas combinaciones del TAR, este Comité quiere hacer varias puntualizaciones:

1. En los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos CD4+ < 50 cél./μl), las combinaciones con dos ITIAN e IP o efavirenz son aquellas con las que se tiene una mayor experiencia^{23,26,29,180}.

2. Las pautas de tres ITIAN son menos eficaces que las pautas de dos ITIAN + un ITINN¹⁸¹ y hay datos que indican que son menos eficaces que dos ITIAN + un IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevadas^{182,183}.

3. Existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (ITIAN, ITINN 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 escenario⁷⁻¹⁰. Lo mismo ocurre con las pautas de TAR de dos IP solamente⁸⁻¹⁰.

4. Aunque en algún ensayo clínico la combinación de un ITINN y un IP ha demostrado una eficacia similar al TAR triple con IP¹⁸⁴, los estudios son escasos para recomendar este TAR doble.

5. Los inhibidores de la fusión (enfuvirtida) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos.

RECOMENDACIONES. Como terapia de inicio pueden utilizarse dos ITIAN + un IP o dos ITIAN + un ITINN. La combinación de tres ITIAN es una alternativa cuando no pueden utilizarse las pautas previas (*nivel A*) (tablas 4-6).

ITIAN e ITIANt

Siete ITIAN están comercializados en España: zidovudina, didanosina, zalcitabina (ddC), estavudina, lamivudina, emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También está comercializado un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt), el tenofovir disoproxil fumarato. A efectos prácticos, la abreviatura AN incluye también en estas guías al TDF. Sus principales características están descritas en la tabla 7^{9,185-187}.

La combinación de dos ITIAN está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples^{9,185-187}. El Comité considera que las combinaciones de elección son AZT + 3TC, TDF + 3TC, ABC + 3TC y ddI + FTC, ya que han demostrado su eficacia y tolerancia aceptable en varios ensayos clínicos. Además, los datos disponibles sugieren que emtricitabina y lamivudina son, en general, fármacos que se pueden utilizar indistintamente. Las combinaciones con AZT + ddI y ddI + 3TC pueden ser otra alternativa, aunque la información todavía es escasa. La combinación d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos, pero hoy en día se considera una alternativa basándose en su mayor toxicidad. La combinación de d4T + ddI no se recomienda por su potencial mayor toxicidad a largo plazo y está contraindicada (siempre que existan otras alternativas) en mujeres embarazadas debido al riesgo de acidosis láctica grave, o incluso fatal, con pan-

TABLA 6. Ventajas e inconvenientes de las combinaciones del TAR

Combinaciones de antirretrovirales	Ventajas	Inconvenientes
2 ITIAN + 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-largo plazo
2 ITIAN + 1 ITINN	Permite diferir IP Posología sencilla	Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave Interacciones farmacocinéticas Invalida futuros tratamientos con ITINN
3 ITIAN	Permite diferir IP y ITINN Posología sencilla	Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave Menor eficacia que pautas con EFV Menor eficacia que IDV en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml Limita futuros tratamientos con ITIAN

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

creatitis o esteatosis hepática¹⁸⁸. La combinación TDF + ddI no debe administrarse en pacientes sin tratamiento previo por la existencia de datos insuficientes respecto a la eficacia y la tolerancia en este contexto. El Comité considera que no deben administrarse las combinaciones de AZT + d4T por antagonismo y de zalcitabina con cualquiera de los ITIAN por toxicidad relacionada con ésta (tabla 5)^{7-10,185-187}. Tampoco se recomienda utilizar FTC + 3TC, ya que tienen un perfil de resistencia similar y probablemente tenga pocos beneficios clínicos adicionales.

En cualquier caso, la elección final de la combinación de ITIAN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco y la situación clínica y las preferencias del paciente (tabla 6). Podría facilitar la adherencia la asociación AZT + 3TC en una misma presentación comercial¹⁸⁹. Entre los ITIAN, didanosina, lamivudina (300 mg), tenofovir y emtricitabina están aprobados para su administración una vez al día (pauta QD), y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) acaba de autorizar a finales de octubre la utilización de abacavir en pauta QD. Por otra parte, en un estudio reciente en fase 3 se ha demostrado que la formulación de liberación prolongada de estavudina en pauta QD es tan eficaz y de tolerancia similar a su formulación estándar en pauta BID, ambas en combinación con lamivudina y efavirenz¹⁹⁰.

Existen pocos estudios que valoren la eficacia y la tolerancia de las distintas combinaciones de ITIAN cuando se asocian a un tercer fármaco (ITINN o IP). En este sentido pueden destacarse los resultados del estudio ACTG 384, que es un ensayo clínico aleatorizado que se plantea responder a tres preguntas: a) ¿es mejor empezar con ddI + d4T o AZT + 3TC como combinación de ITIAN?; b) ¿es mejor empezar con un IP (nelfinavir) o un ITINN (efavirenz)?, y c) ¿es mejor utilizar combinaciones secuenciales de tres fármacos o una combinación de cuatro fármacos? Se incluyó a 980 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4+ de 278 células/mm³ y una carga viral basal de 4,9 log₁₀ copias/ml. Las ramas del estudio fueron:

1. d4T + ddI + EFV → AZT + 3TC + NFV.
2. d4T + ddI + NFV → AZT + 3TC + EFV.

3. AZT + 3TC + EFV → d4T + ddI + NFV.
4. AZT + 3TC + NFV → d4T + ddI + EFV.
5. d4T + ddI + EFV + NFV.
6. AZT + 3TC + EFV + NFV.

El punto de valoración final primario fue el tiempo hasta el fracaso de dos regímenes secuenciales de tres fármacos o el primer fracaso de regímenes de cuatro fármacos. La mediana de seguimiento fue de 2,3 años. Desafortunadamente el diseño factorial fue frustrado por el hecho de que las combinaciones de ITIAN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. La actividad de efavirenz fue diferente cuando se combinó con AZT + 3TC que con ddI + d4T, y la actividad de la combinación de AZT + 3TC varió dependiendo si se combinaba inicialmente con efavirenz o nelfinavir. Por estas razones el análisis factorial no se pudo realizar. Sin embargo, de los datos de este estudio se pueden hacer varias observaciones: a) en relación con el tiempo hasta el primer fracaso o primer fracaso virológico, es significativamente mejor iniciar la terapia con AZT + 3TC + EFV que con d4T + ddI + EFV o AZT + 3TC + NFV; b) si la terapia se inicia con AZT + 3TC + EFV, no existe beneficio significativo al añadir nelfinavir como cuarto fármaco, y c) d4T + ddI producen más efectos tóxicos que AZT + 3TC. Los resultados de este estudio avalarían la combinación de AZT + 3TC + EFV como terapia de inicio^{191,192}.

El estudio de Gilead 903 compara la eficacia y la seguridad del tenofovir frente a estavudina cuando se usa en combinación con efavirenz y lamivudina en pacientes sin terapia antirretroviral previa. Se incluyó a 602 pacientes con una media de linfocitos CD4+ de 276-283 células/mm³ y una media de carga viral de 4,91 log₁₀ copias/ml. En un análisis por intención de tratar, a las 144 semanas, la proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml era del 67,9% en el grupo de tenofovir y 62,5% en el grupo de estavudina. El grupo tratado con tenofovir mostró tener, de una forma significativa respecto al grupo de estavudina, una menor toxicidad asociada con disfunción mitocondrial (6% frente a 28%): neuropatía periférica (3% frente a 10%); lipodistrofia (3% frente a 19%). Asimismo, el grupo de pacientes tratados con tenofovir tuvo de forma significativa un mejor perfil lipídico. Por lo tanto,

TABLA 7. ITIAN e ITIANt

	Nombre genérico							
	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Zalcitabina (ddC)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Nombre comercial	Retrovir® Zidovudina Combinopharm® Combivir®** Trizivir®***	Videx®	Hivid®	Zerit®	Epivir® Combivir®** Trizivir®***	Emtriva®	Ziagen® Trizivir®***	Viread®
Dosis recomendada	250-300 mg BID	< 60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID > 60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	0,75 mg TID	< 60 kg: 30 mg BID > 60 kg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID	300 mg QD
Presentaciones comerciales	Cáps. 100, 250 mg; comp. 300 mg; sol. oral 10 mg/ml; vial IV (10 mg/ml)	Comp. 25, 50, 100, 150 y 200 mg; cáps. entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg; sol. oral 5 y 10 mg/ml	Comp. 0,75 mg	Cáps. 15, 20, 30 y 40 mg; sol. oral 1 mg/ml	Comp. 150 mg comp. 300 mg sol. oral 10 mg/ml	Cáps. 200 mg	Comp. 300 mg; sol. oral 20 mg/ml	Comp. 300 mg
Biodisponibilidad oral	60-70%	30-40% Espaciar 2 h con algunos fármacos ¹	85% Espaciar 2 h con antiácidos e isoniazida	85%	85%	93% (cáps.) 75% (sol. oral)	83%	40% (profármaco con alimentos)
Vida media suero	1,1 h	1,6 h	1,2 h	1 h	5-7 h	10 h	1,5 h	10-14 h (profármaco con alimentos)
Vida media intracelular	3 h	25 h	3 h	3,5 h	16-19 h	39 h	20,6 h (carbovir trifosfato)	12-15 h (en linfocitos activados) 33-50 h (en el resto de linfocitos)
C _{máx}	1,8 µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	1,8 µg/ml (7,8 µM)	3,0 µg/ml (10,7 µM)	362 µg/ml (1,2 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)	0,002-0,9 µg/ml (0,0089-4 µM)	0,002-0,3 µg/ml (0,0087-1,308 µM)	0,00032-0,124 µg/ml (0,0013-0,5 µM)	0,07-1,04 µg/ml (0,26-3,7 µM)	< 3 ng/ml (< 0,01 µM)
Penetración en LCR	50-85%	20%	20%	40%	10%	No se dispone de datos	27-33%	No se dispone de datos
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB
Restricción dietética	No	Sí	No	No	No	No	No	Administrar junto con alimentos

(Continúa)

TABLA 7. ITIAN e ITIANt (Continuación)

	Nombre genérico							
	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Zalcitabina (ddC)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Metabolización	Glucuronoconjugación hepática	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 13%	Glucuronoconjugación hepática. Alcohol deshidrogenasa	Metabolismo sistémico escaso. TDF (profármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas 70-80% renal inalterado
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado) y fecal < 10%	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 86%	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	B	C	B
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento transaminasas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Hipersensibilidad (4%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria
Interacciones Asociaciones contraindicadas	d4T	ddC Ribavirina Evitar la asociación ddI + d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas	ddI, 3TC, FTC Disulfiram Metronidazol Pentamidina IV Vincristina	AZT Evitar la asociación ddI + d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas	ddC FTC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	3TC ddC	No se han descrito hasta el momento	No se han descrito hasta el momento
Inmunosupresores	<i>In vitro</i> , el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de ABC, ddI y TDF de forma dependiente de las dosis. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo <i>in vitro</i> con AZT y d4T. Se desconoce su significado clínico. Posible aumento de la nefrotoxicidad con la asociación de TDF a ciclosporina o tacrolimus							
Interferón/ Ribavirina	Se recomienda evitar la asociación de ddI y ribavirina, ya que se ha descrito un aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial y pancreatitis. Ribavirina ³ ha mostrado inhibir <i>in vitro</i> la fosforilación intracelular de AZT y d4T. Sin embargo, en pacientes coinfectados por VIH y VHC no se ha observado esta interacción negativa en la fosforilación intracelular entre ribavirina y AZT, d4T o 3TC (subestudio del APRICOT). Con el IFN-β (Ayonex®, Rebif®, Betaferon®) se han descrito aumentos de tres veces en la vida media AZT y con IFN-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 IFN-β. Con IFN-α la interacción es menor y probablemente no requiera ajuste de dosis. Estudios <i>in vitro</i> han mostrado sinergia entre AZT e IFN-α frente a la inhibición del VIH							

(Continúa)

TABLA 7. ITIAN e ITIANt (Continuación)

	Nombre genérico							
	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Zalcitabina (ddC)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Metadona	Puede ↑ Cp AZT	↓ 41% AUC ddI (↑ dosis ddI en comprimidos tamponados o usar cápsulas entéricas)	No hay datos	↓ 27% AUC d4T. NRAD	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero ↑ metadona	NRAD
Otros	Ganciclovir: ↑ riesgo toxicidad hematológica Probenecida: evitar o reducir 50% AZT	TDF: ↑ 40% AUC ddI. Sin cambios tenofovir. Ajuste de dosis ddI: ≥ 60 kg: 250 mg/día; < 60 kg: 200 mg/día (en este caso ddI se puede administrar junto con o sin una comida ligera) Con alopurinol, reducir a la mitad la dosis de ddI	Nefrotóxicos: posible ↑ Cp ddC Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de ddC Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal: riesgo de acumulación de ambos	Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de d4T Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral	Nefrotóxicos: posible ↑ Cp 3TC Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción activa por el sistema de transporte catiónico orgánico): riesgo de acumulación de ambos	Nefrotóxicos: posible ↑ Cp FTC <i>Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción tubular activa): riesgo de acumulación de ambos. FTC no ha mostrado efecto inhibidor sobre las principales isoenzimas del citocromo P450 ni sobre la glucurono-conjugación, por lo que no es de esperar que se produzcan interacciones metabólicas importantes a este nivel</i>	Clorpromazina, disulfiram e isoniazida ↑ Cp de ambos	ddI: ↑ 40% AUC ddI. Sin cambios TDF. Ajuste de dosis ddI: ≥ 60 kg: 250 mg/día; < 60 kg: 200 mg/día (en este caso se pueden administrar juntos con o sin comida) Con ATV utilizar ATV/RTV 300/100 mg QB. Nefrotóxicos y/o fármacos que inhiben o compiten por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos por aumento de concentraciones plasmáticas Probenecida podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir

*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 ABC 300 mg.

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

²Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

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

⁴TDF se elimina mayoritariamente por vía renal y no actúa como sustrato, inductor o inhibidor del citocromo P450, por lo que no se espera que tenga interacciones relevantes de carácter metabólico.

Categorías de seguridad en el embarazo (FDA): A = ausencia de riesgos para el feto; B = no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C = no hay 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.

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; CI: concentración inhibidora; Cp: concentración plasmática; CPK: creatinfosfocinasa; LCR: líquido cefalorraquídeo; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día; TID: tres veces al día.

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.

este estudio apoya el uso de TDF + 3TC + EFV frente al d4T + 3TC + EFV como terapia de inicio¹⁹³.

El estudio CNA30024 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que se compara la eficacia y la tolerancia de zidovudina frente a abacavir cuando se combinan con lamivudina y efavirenz. Se incluyó a 649 pacientes sin TAR previo con una CVP basal media de 4,76-4,81 log₁₀ copias/ml y una media de linfocitos CD4+ de 256-267 cél./μl. La eficacia virológica fue similar en ambos grupos. Aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzaron una carga viral inferior a 50 copias/ml en la semana 48 (análisis por intención de tratar). Sin embargo, el incremento de los linfocitos CD4+ fue significativamente superior en el grupo tratado con abacavir (mediana, 205 frente a 155 cél./μl). Un 8% de los pacientes que tomaron abacavir desarrollaron un síndrome de hipersensibilidad. A partir de este estudio puede considerarse al abacavir equivalente a zidovudina en cuanto a eficacia antiviral, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de desarrollar un síndrome de hipersensibilidad¹⁹⁴.

El estudio ABCDE es un ensayo clínico abierto que incluye a 237 pacientes aleatorizados a recibir abacavir o estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz. Aunque no hay diferencias entre las ramas en eficacia a las 48 semanas, los pacientes aleatorizados a recibir estavudina presentan lipoatrofia clínicamente aparente para el médico y el paciente en un 20% de los casos, significativamente superior al 2,7% de los que reciben abacavir¹⁹⁵.

Actualmente es posible construir pautas sencillas que sean del tipo QD. En este sentido, las combinaciones de ITIAN en pauta QD son: TDF + 3TC o FTC, ddI + FTC o 3TC. La combinación FTC + ddI ha sido evaluada en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, en el que se compara la eficacia y la tolerancia de emtricitabina frente a estavudina, ambos en combinación con didanosina y efavirenz. Se incluyó a 571 pacientes sin terapia previa con una media de linfocitos CD4+ de 312-324 cél./μl y una media de carga viral de 4,8 log₁₀. La proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml a la semana 48 fue del 74 y del 58% para los grupos de emtricitabina y estavudina ($p < 0,0001$). El incremento de los linfocitos CD4+ fue significativamente mayor en el grupo de emtricitabina que en el de estavudina (168 cél./μl frente a 134 cél./μl; $p < 0,05$). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos fue más frecuente en el grupo de d4T + ddI que en el de FTC + ddI (16,6% frente a 7,4%; $p = 0,0028$). Los pacientes tratados con d4T + ddI tuvieron mayor frecuencia de neuropatía periférica, diarrea y náuseas¹⁹⁶.

La combinación FTC + TDF se ha evaluado en el ensayo clínico Abbott 418 en combinación con lopinavir/ritonavir BID (400/100 mg) frente a lopinavir/ritonavir QD (800/200 mg). Se incluyó a 190 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4+ de 214-232 cél./μl y una mediana de carga viral de 4,6-4,8 log₁₀. La proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias a las 48 semanas fue del 70% en la pauta lopinavir/ritonavir QD y del 64% en la pauta de lopinavir/ritonavir BID (análisis por intención de tratar)¹⁹⁷. Datos preliminares sugieren, además, que la combinación FTC (200 mg) + TDF (300 mg) en una única pastilla, asociada a efavirenz, es al menos tan eficaz como la combinación Combivir® + EFV¹⁹⁸.

La combinación ddI + 3TC + EFV es una pauta QD que ha sido evaluada en un pequeño estudio piloto, comparán-

dola con Combivir® + EFV y Combivir® + NFV. Se incluyó a 34 pacientes sin terapia previa en cada uno de los grupos. Aunque no hubo diferencias entre las ramas con efavirenz (carga viral < 50 copias/ml a la semana 52, 74,4, 74,4 y 50%, respectivamente –análisis por intención de tratar–), el pequeño tamaño muestral impide tomar como definitivas las conclusiones¹⁹⁹.

En resumen, la combinación AZT + 3TC es una pauta sencilla, eficaz y con un perfil de toxicidad aceptable y con una amplia experiencia clínica. La combinación ABC + 3TC es equivalente a AZT + 3TC. No existe experiencia de la combinación ABC + 3TC con nevirapina ni con lopinavir/ritonavir ni con atazanavir. La pauta TDF + 3TC es eficaz en combinación con efavirenz. No se han realizado estudios sobre el uso de TDF y 3TC en combinación con un IP como tratamiento inicial, pero sí de tenofovir con emtricitabina (en combinación con lopinavir/ritonavir a dosis bajas [LPV/r]). No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC (o FTC) con nevirapina. La combinación ddI + FTC asociada a efavirenz es superior a la combinación ddI + d4T + EFV. Datos preliminares sugieren que la combinación FTC + TDF (en una única pastilla) asociada a efavirenz es al menos tan eficaz como AZT + 3TC + EFV. No existe experiencia de las combinaciones ddI + FTC ni con nevirapina ni con IP. La combinación de d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, aunque produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica que la combinación TDF + 3TC¹⁹³. Por ello, la combinación d4T + 3TC se considera una pauta alternativa. Además de TDF + 3TC y de ddI + FTC, otras combinaciones de ITIAN podrían darse en pautas QD, aunque todavía no se ha determinado la eficacia virológica a largo plazo (ddI + 3TC, TDF + FTC)^{196,199}. Emtricitabina puede ser una alternativa a lamivudina, sobre todo cuando se combina con didanosina o tenofovir.

RECOMENDACIONES. Las combinaciones de ITIAN y/o ITIANt de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son AZT + 3TC, ABC + 3TC, TDF + 3TC y ddI + FTC. La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (*nivel A*). Otras alternativas son ddI + 3TC, d4T + 3TC y AZT + ddI. Los datos disponibles sugieren que emtricitabina y lamivudina son fármacos que pueden utilizarse indistintamente (*nivel C*). Las combinaciones de d4T + ddI y TDF + ddI deben evitarse por su toxicidad y su menor eficacia. No se recomiendan las siguientes combinaciones: AZT + d4T, 3TC + FTC y ddC + cualquier otro ITIAN. Se recomienda mucha prudencia con combinaciones de ITIAN y/o ITIANt no estudiadas en ensayos clínicos.

Combinaciones del TAR con tres ITIAN. Las combinaciones de tres ITIAN han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios. De la combinación AZT + 3TC + ABC existe una presentación comercial con la asociación de los tres fármacos que permite su administración en forma de un comprimido en pauta BID, lo cual hace que sea una pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia al tratamiento. Existen varios estudios que comparan la combinación AZT + 3TC + ABC frente a pautas que contienen IP o ITINN.

El CNA3005 es un estudio controlado con placebo, doble ciego y de equivalencia, en el que se comparó AZT + 3TC + ABC frente a AZT + 3TC + IDV. La principal con-

clusión 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 < 50 copias/ml¹⁸³.

Recientemente se han publicado los resultados de un análisis interino del ensayo ACTG A5095, que es un estudio fase 3 aleatorizado y controlado con placebo, en el que se evalúa la eficacia y la tolerancia de tres regímenes: a) AZT + 3TC + ABC (Trizivir®); b) AZT + 3TC + EFV, y c) AZT + 3TC + ABC + EFV. Se incluyó a 1.147 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa con una mediana de linfocitos CD4+ basales de 238 cél./μl y una carga viral de 71.434 copias/ml. Los pacientes tratados con AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) presentaron un fracaso virológico más temprano y más frecuente que los otros dos grupos. Después de una mediana de seguimiento de 32 semanas, tuvieron un fracaso virológico el 21% de los pacientes tratados con AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) frente al 11% en los otros dos grupos. El tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto en el grupo de los tres ITIAN (p < 0,001). Estas diferencias eran independientes de si la carga viral era alta o baja. La proporción de pacientes con carga viral inferior a 200 copias/ml a las 48 semanas fue del 74% en el grupo de AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) y del 89% en los otros dos grupos (análisis por intención de tratar). Por este motivo un comité de seguridad recomendó que el grupo de AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) se interrumpiese, continuando en el estudio de forma ciega los pacientes de las ramas que contenían efavirenz¹⁸¹.

Estos resultados han hecho que se replantee el papel del Trizivir® en la terapia de inicio y que se considere una alternativa a opciones más eficaces.

El estudio CLASS comparó la eficacia virológica de una pauta basada en un ITINN (efavirenz), una pauta con IP potenciado (ritonavir-amprenavir) y una pauta con tres ITIAN (pauta basada en estavudina), todos ellos combinados con abacavir y lamivudina. Los datos preliminares de la semana 48 (análisis por intención de tratar) mostraron la superioridad de la pauta de efavirenz frente a las pautas de RTV + APV y la pauta con tres ITIAN (proporción de pacientes con niveles de ARN < 50 copias/ml de 76, 59 y 62%, respectivamente)²⁰⁰.

El estudio ATLANTIC es un ensayo clínico abierto sin diseño de equivalencia, en el que se incluyó a 298 pacientes previamente no tratados con una mediana de linfocitos CD4+ de 406 cél./μl y una mediana de CVP de 4,25 log₁₀, en el que se compara la eficacia y la tolerancia de la combinación d4T + ddI + 3TC frente a d4T + ddI + NVP frente a d4T + ddI + IDV. La proporción de pacientes con CVP < 500 copias/ml a las 48 semanas (análisis por intención de tratar) fue de 58,7, 58,4 y 57%. Después de 96 semanas de seguimiento, aquellos porcentajes fueron 45, 59,6 y 50%, respectivamente. En un análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 96 semanas fue de 28,4, 55,1 y 44%, respectivamente (p < 0,001). En un análisis en tratamiento, el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue significativamente menor en el grupo de tres ITIAN a las 48 y 96 semanas de tratamiento¹⁸².

En un estudio se ha comparado la administración en una pauta QD de la combinación de tres ITIAN (TDF +

3TC + ABC) frente a la combinación de EFV + ABC + 3TC. Se observó una mayor tasa de no-respuesta virológica precoz (definida como un incremento de 1 log₁₀ de ARN-VIH por encima del nadir o fracaso de alcanzar un descenso de 2 log₁₀ respecto al basal en la semana 8) en el grupo de pacientes tratados con tres ITIAN. Para los pacientes que recibieron más de 12 semanas de terapia, el 49% en el grupo de tres ITIAN frente al 5% en el grupo de efavirenz fueron no respondedores (p < 0,001). El análisis genotípico de los aislados de los 14 no respondedores en la rama de los tres ITIAN mostraron la presencia de la mutación M184V, y ocho de los 14 tenían la mutación K65R, la cual puede producir una disminución en la susceptibilidad a tenofovir y abacavir²⁰¹.

Así mismo, en un estudio piloto que empleó un régimen con ddI + 3TC + TDF, el 91% de los pacientes tuvieron un fracaso virológico (definido como una reducción < 2 log₁₀ del ARN-VIH en la semana 12). La mutación M184I/V se detectó en 20 de los 21 de los pacientes (95%) y el 50% de los que fracasaron también tenían la mutación K65R²⁰².

En otro estudio reciente se compara la eficacia y la tolerancia de d4T + ddI + ABC frente a RTV + SQV (400/400 mg BID) + AZT + 3TC frente a NFV + NVP + AZT + 3TC. Se incluyó a 180 pacientes sin TAR previo, con una mediana de linfocitos CD4+ basales de 161 cél./μl y una carga viral basal de 5 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con carga viral inferior a 20 copias/ml fue significativamente inferior en el grupo de tres ITIAN (43, 62 y 69%, respectivamente). Asimismo, los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁰³.

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

RECOMENDACIONES. Un régimen con AZT + 3TC + ABC debería usarse solamente ante la imposibilidad de una pauta con ITINN o IP como terapia inicial (*nivel A*). No se recomienda utilizar d4T + ddI + ABC como terapia de inicio (*nivel A*). El Comité también recomienda que en ningún momento se utilicen pautas con tres ITIAN que contengan ABC + 3TC + TDF o ddI + 3TC + TDF (*nivel A*). No existe experiencia suficiente para dar recomendaciones con respecto a otras combinaciones de tres ITIAN y/o ITIANt.

ITINN

Sólo dos ITINN están comercializados en España: nevirapina y efavirenz, cuyas principales características figuran en la tabla 8^{9,185-187}. Ambos fármacos son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. El efavirenz se administra en pauta QD (una cápsula de 600 mg). Este fármaco está contraindicado durante el embarazo¹⁶. Se recomienda administrar

TABLA 8. ITINN

	Nombre genérico	
	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva®
Dosis recomendada	200 mg QD × 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD
Presentaciones comerciales	Comp. 200 mg	Cáps. 50, 100 y 200 mg y 600 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)
C _{máx}	200 mg/24 h: 3,6 µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24 h: 4,5 µg/ml (17 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)
C _{mín}	1,9 µg/ml (7,13 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)
CI ₅₀	0,0026-0,026 µg/ml (0,01-0,1 µM)	(CI ₉₀₋₉₅): 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1
Niveles de LCR	45%	69%
Vida media plasmática	25-30 h	40-50 h
Restricción dietética	No	No
Metabolización	Hepática CYP3A4 (inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 34% Heces 16-61%
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	C
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos
Interacciones Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Ketoconazol Rifampicina SQV ¹	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Cisaprida Claritromicina Derivados ergotamina Midazolam Pimozida SQV (como único IP) Terfenadina Triazolam Voriconazol
Antimicobacterianos Rifampicina	Un estudio con un limitado número de pacientes <i>naive</i> al TAR mostró resultados clínicos y virológicos favorables con la combinación de rifampicina y NVP a las dosis habituales. Sin embargo, datos del estudio ANRS 088 en pacientes muy pretratados, la mayoría <i>naive</i> a ITINN, muestran niveles muy bajos de NVP (aun en ausencia de rifampicina). Precaución-control y seguimiento estrechamente eficacia	↓ 25% AUC EFV. Valorar ↑ dosis EFV a 800 mg/día en función del peso y situación clínica. Rifampicina NRAD
Rifabutina	NRAD	450-600 mg/día rifabutina o 450-600 mg 3 veces/semana
Claritromicina	NRAD	↓ 39% AUC claritromicina. No recomendado. Se puede usar azitromicina como alternativa
Antiepilépticos Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Precaución. Controlar los niveles de antiepiléptico	Precaución. Controlar los niveles de antiepiléptico

(Continúa)

TABLA 8. ITINN (Continuación)

	Nombre genérico	
	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
Anticonceptivos orales	↓ 19% AUC etinilestradiol. Utilizar métodos alternativos	↑ 37% AUC etinilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos
Estatinas	Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, controlar la eficacia de estatina. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable	Se han descrito reducciones del 58% en el AUC de simvastatina, del 43% en el AUC de atorvastatina y del 40% en el AUC de pravastatina. No hay datos para lovastatina y fluvastatina. Algunos pacientes pueden requerir un aumento de dosis, que debe realizarse de forma gradual
Inmunosupresores	Posible ↓ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Controlar los niveles y la eficacia del inmunosupresor. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, una vez ajustada, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. En pacientes con TOH, la dosis de tacrolimus requerida en pacientes tratados con NVP fue similar a la utilizada en VIH-	Con ciclosporina una vez ajustada la dosis, esta se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, EFV redujo de forma importante los niveles de tacrolimus en pacientes con TOH. Con el resto, teóricamente posible ↓ Cp (aunque también podría ↑ Cp) de prednisona y sirolimus. Controlar los niveles y la eficacia-toxicidad del inmunosupresor
Interferón/Ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los ITINN. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida, así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P450 (ha mostrado, p. ej., ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los ITINN. Se recomienda un control y seguimiento más estrecho de los efectos secundarios en el SNC con la combinación de EFV e IFN	
Metadona	Posible síndrome de abstinencia Puede requerir ↑ dosis de metadona del 8.º al 10.º día	Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis de metadona del 8.º al 10.º día
Antirretrovirales IP IDV	↓ 30% AUC IDV. Valorar ↑ 1.000 mg/8 h IDV en función de sus Cp (elevada variabilidad interindividual) o usar IDV/RTV 800/100 mg/12 h. NRAD NVP	↓ 31% AUC IDV con 200 mg/día de EFV. ↑ 1.000 mg/8 h IDV o usar IDV/RTV 800/100 mg/12 h. NRAD EFV
RTV	NRAD	↑ 18% AUC RTV, si intolerancia ↓ RTV 500 mg/12 h. NRAD EFV Controlar las transaminasas
SQV	No recomendado con Invirase® como único IP (↓ 27% AUC) ¹ No hay datos con Fortovase® NRAD NVP	No recomendado con SQV como único IP (↓ 62% AUC Fortovase®) ²
NFV	NRAD	Si bien los estudios en voluntarios sanos no mostraron interacción, un estudio en pacientes <i>naïve</i> mostró a las 32 semanas una tendencia no significativa a ↓ C _{máx} y AUC NFV y ↓ C _{mín} NFV significativa
APV	Basándose en los datos farmacocinéticos, ↑ APV 1.200 mg/8 h o APV/RTV 600-1.200/100-200 mg/12 h NRAD NVP	↑ 15% AUC EFV ↓ 36% AUC APV ↑ APV 1.200 mg/8 h o APV/RTV 1.200/200 mg/12 h o APV/NFV a dosis plenas Posiblemente APV/RTV 1.200/300 mg/24 h (datos farmacocinéticos preliminares) NRAD EFV
FOS-APV	Las dosis apropiadas no han sido establecidas (valorar FOS-APV/RTV 1.400/300 mg/24 h en pautas QD)	BID: dosis habitual FOS-APV/RTV 700/100 mg/12 h (en investigación QD: FOS-APV/RTV 1.400/300 mg/24 h)
LPV/r	↓ 22% AUC/↓ 55% C _{mín} LPV. Valorar ↑ a 4 cáps./12 h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar los niveles plasmáticos LPV) NRAD NVP	↓ 20-25% AUC LPV. Valorar ↑ a 4 cáps./12 h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar los niveles plasmáticos LPV) NRAD EFV

(Continúa)

TABLA 8. ITINN (Continuación)

	Nombre genérico	
	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
ATV		Ajuste de dosis: ATV/RTV: 300/100 mg/24 h; EFV: 600 mg/24 h
Otros fármacos	Con fluconazol se ha descrito un aumento del doble en el AUC de NVP junto con aparición de hepatotoxicidad grave en el 25% de los pacientes Puede ↓ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ³ . Controlar las Cp de anticoagulantes orales	Voriconazol contraindicado (con 400 mg/24 h de EFV: ↓ 77% AUC voriconazol y ↑ 44% AUC EFV) Puede ↑ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ³ aunque es más probable que las ↓. Controlar las Cp de anticoagulantes orales

¹SQV en cápsulas duras (Invirase®) puede asociarse con NPV si se combina con RTV (SQV/RTV 400-800/400 mg/12 h o SQV/RTV 1.000/100 mg/12 h), en cuyo caso datos preliminares han mostrado buenos resultados.

²SQV puede asociarse con la dosis habitual de EFV si se combina con RTV (experiencia con SQV/RTV 400-800/400 mg/12 h o 1.000/100-200 mg/12 h o SQV/NFV 600/750 mg/8 h).

³Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, bupropión, ciclofosfamida, ciclosporina, clonazepam, clorazepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida, flurazepam, glipizida, itraconazol, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, sertralina, sildenafil (Viagra®), vardenafil, tadalafilo, tacrolimus, vincristina y zolpidem.

Véanse las Categorías de seguridad en el embarazo (FDA) y la Nota en la tabla 7.

SNC: sistema nervioso central; TOH: trasplante de órgano hepático (véase resto de abreviaturas en la tabla 7).

la nevirapina de la siguiente forma: un comprimido de 200 mg en pauta QD durante 14 días y posteriormente un comprimido de 200 mg en pauta BID. En el estudio 2NN, la nevirapina en pauta QD parece ser tan eficaz como en pauta BID, aunque en el estudio no hubo poder para valorar la no inferioridad de nevirapina en pauta QD. Además, se observó una mayor hepatotoxicidad con esta pauta²⁰⁴. 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 familia³⁵.

Pautas con nevirapina frente a pautas con IP. La nevirapina ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TAR previo²⁰⁵. Se han publicado dos estudios que comparan regímenes de TAR con nevirapina frente a regímenes con IP: indinavir (Atlantic)¹⁸² y nelfinavir (Combine)²⁰⁶. Cabe destacar que ninguno de estos dos ensayos tenía suficiente poder estadístico para establecer la equivalencia entre ambas pautas. Ambos estudios incluyeron un número relativamente bajo de pacientes con una CVP elevada, lo cual impide conocer la eficacia de nevirapina frente a IP en pacientes con una 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 pacientes (83%) con una CVP > 100.000 copias/ml alcanzaron una CVP indetectable a los 6 meses²⁰⁷.

Pautas con nevirapina frente a pautas con tres ITIAN. En el estudio Atlantic se demuestra que la combinación de NVP + d4T + ddI es significativamente más eficaz (proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml) a las semanas 48 y 96 que la combinación de 3TC + d4T + ddI¹⁸².

Pautas con efavirenz frente a pautas con IP. Efavirenz, combinado con zidovudina y lamivudina ha demos-

trado mayor eficacia virológica (a 48 y 144 semanas) que IDV + AZT + 3TC (estudio DMP-006)^{184,208}. Efavirenz ha demostrado eficacia en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml o gravemente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4+/μl)¹⁸⁰ y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP²⁰⁹. Las combinaciones de efavirenz con d4T + ddI o con d4T + 3TC tienen una actividad similar²¹⁰.

El estudio ACTG 384 demuestra que la combinación de EFV + AZT + 3TC es más eficaz que un régimen con NFV + AZT + 3TC o NFV + ddI + d4T¹⁹¹.

Existen pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de pautas con efavirenz frente a pautas con IP potenciados con ritonavir. En el ensayo FOCUS se comparó una pauta con efavirenz frente a saquinavir potenciado (1.600 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda [CGB] y 100 mg de ritonavir en pauta QD) en 152 pacientes sin terapia previa. La pauta con efavirenz fue más eficaz en la semana 48 (carga viral < 50 copias/ml en el 71% frente al 51%) y presentó una toxicidad inferior²¹¹.

En otro ensayo se compara una pauta de efavirenz frente a otra de amprenavir potenciado con ritonavir. La proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml es del 94% en el primer grupo y del 73% en el segundo²⁰⁰.

En el estudio BMS AI424-034 se ha demostrado que atazanavir (400 mg en pauta QD) + AZT + 3TC fue tan eficaz como EFV + AZT + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²¹².

Pautas con efavirenz frente a pautas con tres ITIAN. Como ya se ha comentado previamente, el estudio ACTG-A5095 ha demostrado que las combinaciones de EFV + AZT + 3TC o de EFV + AZT + 3TC + ABC es más eficaz que la combinación AZT + 3TC + ABC (Trizivir®)¹⁸¹.

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina. Los resultados de algunos estudios de cohortes sugieren que la eficacia virológica de efavirenz es superior a la de nevirapina, especialmente en pacientes con CVP elevadas²¹³⁻²¹⁵. Recientemente se han publicado los resulta-

dos del estudio 2NN²⁰⁴, que es un ensayo clínico aleatorizado y abierto, que compara la eficacia y la tolerancia de cuatro pautas que incluyen: efavirenz, nevirapina (400 mg/día), nevirapina (200 mg/12 h) y EFV + NVP combinados con d4T + 3TC. Se incluyó a 1.216 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa que tenían una mediana de linfocitos CD4+ basales de 190 células/μl y una carga viral basal de 4,7 log₁₀ copias/ml. Se consideró como fracaso del tratamiento cualquiera de estos tres factores: fracaso virológico (descenso de < 1 log₁₀ en el ARN-VIH del plasma en las primeras 12 semanas o dos determinaciones de carga viral de VIH > 50 copias/ml a partir de la semana 24 o una carga viral ≥ 50 copias/ml en la semana 48), progresión clínica de la enfermedad a estadio C de los CDC o muerte, y cambio de terapia. La proporción de pacientes con fracaso del tratamiento a la semana 48 fue de 43,6% en el grupo de nevirapina en pauta QD; 43,7% en el de nevirapina en pauta BID, 37,8% en el de efavirenz y 53,1% en el de NVP + EFV. La diferencia de 5,9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,9-12,8) entre los grupos de nevirapina en pauta BID y efavirenz no fue significativo, pero la equivalencia dentro de los límites del 10% no pudo demostrarse. No hubo diferencias significativas entre los grupos de nevirapina en pauta QD o BID. Los pacientes del grupo de NVP + EFV tuvieron una frecuencia significativamente más elevada de fracaso de tratamiento que aquellos tratados con efavirenz (15,3%, $p = 0,0003$), pero no existieron diferencias significativas respecto al grupo de nevirapina en pauta QD (9,5%; $p = 0,05$). Las diferencias tampoco fueron significativas entre los diferentes grupos en relación con la proporción de pacientes con ARN-VIH < 50 copias/ml en la semana 48: 70% en el grupo de nevirapina en pauta QD, 65,4% en el de nevirapina en pauta BID, 70% en el grupo de efavirenz y 62,7% en el grupo de EFV + NVP (análisis por intención de tratar). Las diferencias en la frecuencia de fracaso de tratamiento entre pacientes con carga viral basal alta y baja (mayor o menor de 100.000 copias/ml) fue de 19,9% para el grupo de nevirapina en pauta QD, 15,8% para nevirapina en pauta BID, 5,9% para efavirenz y 8,2% para NVP + EFV ($p = 0,004$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación con el incremento de la cifra de linfocitos CD4+. El grupo de NVP + EFV tuvo una mayor frecuencia de efectos adversos y el grupo de nevirapina en pauta QD tuvo de forma significativa una mayor frecuencia de toxicidad hepatobiliar. De 25 muertes registradas, dos fueron atribuidas a nevirapina. Como conclusión de este estudio, cabe afirmarse que en cuanto a eficacia no existen diferencias significativas entre las tres ramas que contienen un ITINN. La combinación de NVP + EFV tiene una eficacia inferior al grupo tratado con efavirenz. A la hora de valorar los resultados de este estudio, debe tenerse en cuenta que en su diseño se especificó que era clínicamente significativa la existencia (semana 48) de una diferencia del fracaso terapéutico del 10% entre las dos pautas terapéuticas. Los resultados de este estudio indican, sin embargo, que no puede descartarse una diferencia de esa magnitud ya que, según el IC 95%, la eficacia de efavirenz sobre nevirapina puede superar el 10%.

En resumen, hasta la fecha se ha demostrado que pautas con efavirenz o nevirapina son más eficaces que las pautas con tres ITIAN. Por otra parte, en varios estudios también se ha demostrado que una pauta con efavirenz es

más eficaz que una pauta con algunos IP (IDV, NFV, SQV + RTV, APV + RTV). Por otro lado, atazanavir se ha demostrado no inferior a efavirenz. No se ha realizado estudio alguno que compare la eficacia de efavirenz frente a lopinavir/r ni fosamprenavir (FOS). Por otra parte, en ningún ensayo clínico se ha demostrado que la nevirapina sea más eficaz que un IP. Por último, la comparación entre los dos fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas. Además de estas consideraciones a la hora de elegir un ITINN, debe tenerse en cuenta que:

1. Efavirenz está contraindicado en mujeres embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad. Debería evitarse también en aquellas mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que quieran quedarse embarazadas en los próximos meses. Asimismo, debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Será necesario informar a los pacientes que si presentan estos síntomas, evitarán cualquier tipo de tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

2. Nevirapina debe administrarse con mucha precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas, y está contraindicado cuando las transaminasas tienen unos niveles por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad. Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un período crítico, que requiere un control y su seguimiento estrechos de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves y que supongan un riesgo para la vida o hepatitis grave/insuficiencia hepática. En las primeras 6 semanas de tratamiento existe el mayor riesgo de acontecimientos hepáticos y reacciones cutáneas. Las mujeres y los pacientes con cifra de linfocitos CD4+ elevada presentan un gran riesgo de acontecimientos adversos hepáticos. Se ha observado una incidencia alta de acontecimientos hepáticos sintomáticos en mujeres con una cifra de linfocitos CD4+ > 250 células/μl (11%) y en hombres con una cifra superior a 400 células/μl (6,3%). En caso de utilizar nevirapina en estos pacientes, será necesario un control y seguimiento clínico y analítico durante las primeras 18 semanas. Tanto con efavirenz como con nevirapina debe tenerse especial cuidado en los pacientes que reciben metadona, pues suelen requerir un aumento en la dosis de ésta.

RECOMENDACIONES. Este Comité considera que tanto efavirenz como nevirapina pueden ser una buena opción en el TAR de inicio. En la elección de un fármaco u otro es preciso tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas (*nivel C*).

IP

Siete IP están comercializados en España: saquinavir (en dos formulaciones de gelatina dura [CGD] y blanda [CGB]), indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y atazanavir. Próximamente se comercializará el fosamprenavir. Atazanavir, potenciado con ritonavir, está aprobado por la EMEA en pacientes pretratados, pero no en pacientes sin terapia previa. Este Organismo ha autorizado fosamprenavir en julio de 2004. Las principales características de estos fármacos están descritas en la tabla 9^{9,185-187}. Los IP son inhibidores del citocromo P450, por

TABLA 9. IP (1.ª parte)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I) Fortovase® (F)	Viracept®	Agenerase®	(Se comercializará próximamente)
Dosis (recomendación)	800 mg TID Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 hora ddI y omeprazol	600 mg BID (= 7,5 ml BID) Escalada dosis: Día 1: 300 mg (3,25 ml) BID Días 3-5: 400 mg (5 ml) BID Días 5-7: 500 mg (6,25 ml) BID Días > 7: 600 mg (7,5 ml) BID (1,25 ml = 100 mg) Tomar con comida	(I) 600 mg TID (F) 1.200 mg TID (I-F) Tomar con comida grasa	750 mg TID o 1.250 mg BID Tomar con comida grasa	1.200 mg BID (cáps.) 1.200 mg + 200 mg RTV QD Evitar comidas con alto contenido en grasas Espaciar 1 h ddI y antiácidos	FOS-APV/RTV 700/100 mg/12 h Con o sin alimentos
Presentación comercial	Cáps. 200 y 400 mg	Sol. oral 80 mg/ml Cáps. 100 mg	(I-F) cáps. 200 mg	Comp. 250 mg Polvo (1 cuch. 1 g = 50 mg de NFV)	Cáps. 50 y 150 mg Sol. oral 15 mg/ml	Comp. 700 mg
Biodisponibilidad oral	30-60%	80%	(I) 4-8% (F) 16-32%	20-80%	≥ 70% (cáps.) Sol. oral un 14% menor que las cáps.	No hay datos
Vida media plasmática	1,5-2 h	3-5 h	(I-F) 1-2 h	3,5-5 h	9 h	9 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)	3 µg/ml (4,52 µM)	5,36 µg/ml (10,60 µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg/12 h: 6,08 µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg/24 h: 7,24 µg/ml
C _{mín}	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13 µM)	I: 75 ng/ml F: 216 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81 µM)	0,28 µg/ml (0,554 µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg/12 h: 2,12 µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg/24 h: 1,45 µg/ml
CI	CI ₉₀ : < 0,07 µg/ml (< 0,098 µM)	CI ₉₀ : < 0,1 µg/ml (< 0,138 µM)	CI ₉₀ : 0,1 µg/ml (0,13 µM)	CI ₉₅ : 0,0046-0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	CI ₅₀ : 0,006 µg/ml (0,012 µM)	CI ₅₀ : 0,006 µg/ml (0,012 µM)
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4

(Continúa)

TABLA 9. IP (1ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	B	B	C	C
Efectos adversos	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea ↑ transaminasas Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Diarrea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Exantema Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Exantema Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos
Interacciones						
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Derivados ergotamina <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Cisaprida Clorazepato Clozapina Dextropropoxifeno Diazepam Derivados ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam Éxtasis Flecainida Flurazepam <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Carbamazepina Cisaprida Dexametasona Derivados ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Midazolam Nevirapina Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Derivados ergotamina <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Derivados ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Derivados ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Lopinavir/ritonavir Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam

(Continúa)

TABLA 9. IP (1.ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
Antimicrobianos						
Rifampicina	Contraindicado tanto con IDV como con IDV/RTV	↓ 35% AUC RTV. NRAD (RTV a dosis plenas). Controlar la toxicidad hepática	Contraindicado como único IP ²	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Rifabutin	1.000 mg/8 h IDV Rifabutin 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana ⁰	Rifabutin 150 mg 3 veces/semana ⁰	Contraindicado como único IP ^{0,2}	1.000 mg/8 h NFV Rifabutin 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana ⁰	NRAD APV Rifabutin 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana ⁰	NRAD FOS-APV/RTV Rifabutin 150 mg 3 veces/semana ⁰
Claritromicina	NRAD	Ajustar dosis claritromicina si la función renal está alterada ¹	NRAD	NRAD	NRAD	En presencia de RTV, ajustar dosis claritromicina si función renal alterada ¹
Antiepilépticos						
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Posible ↓ Cp IDV Controlar Cp antiepiléptico y antirretroviral Con carbamazepina ↓ Cp IDV importantes Evitar asociarlos	Controlar Cp antiepiléptico y antirretroviral RTV puede ↓ Cp de fenitoína y lamotrigina	Contraindicados	Posible ↓ Cp NFV Controlar Cp antiepiléptico y antirretroviral	Posible ↓ Cp APV Controlar Cp antiepiléptico y antirretroviral	Posible ↓ Cp APV Controlar Cp antiepiléptico y antirretroviral
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. Controlar estrictamente el tiempo de protrombina					
Anticonceptivos orales	NRAD	↓ 40% AUC etinilestradiol Usar métodos alternativos	No hay datos	↓ 47% AUC etinilestradiol Usar métodos alternativos	Riesgo teórico de interacción Usar métodos alternativos	Usar métodos alternativos
Antifúngicos imidazólicos	Con ketoconazol ↓ IDV 600 mg/8 h Con itraconazol posible ↑ Cp IDV Con fluconazol NRAD de ninguno Con voriconazol + IDV 800 mg/8 h: NRAD Con IDV/RTV no hay datos (RTV 400 mg/12 h contraindicado) Controlar estrechamente	Máximo 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol Con fluconazol NRAD de ninguno Voriconazol contraindicado (estudio con 400 mg/12 h de RTV: ↓ 82% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios)	No se han descrito interacciones clínicamente importantes Con voriconazol y SQV ± RTV: no hay datos (RTV 400 mg/12 h está contraindicado) Se recomienda controlar estrechamente	No se han descrito interacciones clínicamente importantes Con voriconazol: no hay datos Se recomienda controlar estrechamente (podría aumentar la toxicidad de ambos)	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol y ketoconazol Con voriconazol y APV ± RTV no hay datos (RTV 400 mg/12 h está contraindicado) Se recomienda controlar estrechamente	Con FOS-APV/RTV no sobrepasar 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol Con voriconazol y FOS-APV +/- RTV no hay datos (RTV 400 mg/12 h está contraindicado) Se recomienda controlar estrechamente.

(Continúa)

TABLA 9. IP (1ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
Estatinas	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día)	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina contraindicadas Con pravastatina interacción poco probable SQV/RTV 400/400 mg/12 h ↓ 50 % pravastatina (probablemente NRAD) y ↑ × 4,5 AUC atorvastatina (contraindicada)	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg cada 12 h ↓ 50% pravastatina (probablemente NRAD) y ↑ × 4,5 AUC atorvastatina (contraindicada)	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina interacción poco probable Pravastatina es segura pero probablemente requiera ↑ dosis (↓ 47% AUC) Atorvastatina: existen alternativas más seguras. Asociar con precaución (máximo 10 mg/día)	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día)	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. FOS-APV aumentó 2,3 veces el AUC de atorvastatina (10 mg/día): asociar con precaución (máximo 10 mg/día)
Etanol	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP					
Inmunosupresores	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor	RTV puede aumentar hasta 3 veces Cp ciclosporina, prednisona y tacrolimus Posible ↑ Cp sirolimus Controlar niveles/toxicidad del inmunosupresor Micofenolato se glucuronida, por lo que RTV podría ↓ sus Cp Controlar los niveles y la eficacia	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor Un paciente con trasplante de hígado requirió una reducción muy importante en la dosis de tacrolimus Las Cp NFV no se alteraron Micofenolato se glucuronida, por lo que NFV podría ↓ sus Cp Controlar los niveles y la eficacia	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor
Inmunosupresores	La dosis de ciclosporina inicial debe ser aproximadamente de una décima parte de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo) Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios < 1 mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según la función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r. También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej., mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg/día de tacrolimus con estos IP					

(Continúa)

TABLA 9. IP (1.ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
Interferón/ ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP del VIH. IFN: su vía de eliminación no está claramente establecida, así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P450 (ha mostrado p. ej., ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los IP					
Metadona	<i>In vitro</i> ↑ 30% AUC de metadona Probablemente NRAD	<i>In vitro</i> × 2 AUC de metadona <i>In vivo</i> ↓ 36% AUC MT. ↑ dosis de metadona	NRAD	↓ 40-50% Cp de metadona en algunos pacientes Sólo requiere pequeños ↑ dosis	<i>Algunos pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de metadona</i>	<i>Algunos pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de metadona</i>
Otros fármacos	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ IDV puede aumentar 4,4 veces AUC sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx. 2,5 mg/72 h si está asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4 ⁴ > 2D6 ⁵ , ↑ o ↓ Cp si 2C9 ⁶ y ↓ Cp si CYP1A2 ⁷ y glucuronoconjugación ⁸ RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg/72 h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ El zumo de pomelo aumenta los niveles de SQV SQV puede aumentar 3,1 veces AUC sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg/24 h y 2,5 mg/72 h si está asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ ↓ Cp de los que sufren glucuronoconjugación ⁸ Posible aumento Cp sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg/24 h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)	Puede ↑ o ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ , ya que es un inhibidor de esta isoenzima, pero los datos también sugieren que puede inducirlo Posible aumento Cp sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg/24 h y 2,5 mg/72 h si está asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)	Puede ↑ o ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ , ya que es un inhibidor de esta isoenzima, pero los datos también sugieren que puede inducirlo Posible aumento Cp sildenafilo (máx. 25 mg en un período de 48 h) Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg/24 h y 2,5 mg/72 h si está asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h)
Antirretrovirales ITINN (v. la tabla ITINN)						
Antirretrovirales IP IDV	IDV/RTV: 800/100-200 mg/12 h En investigación pauta IDV/RTV: 1.200/200 mg/24 h ↑ × 4-8 AUC SQV (I o F) Sin cambios AUC IDV No hay datos sobre ajuste de dosis (antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar) NFV/IDV: 1.250/1.200 mg/12 h (datos limitados)					
	No requiere el ajuste de dosis No hay datos suficientes sobre el ajuste de dosis					

(Continúa)

TABLA 9. IP (1ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico					
	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Amprenavir (APV)	Fosamprenavir (FOS)
RTV			SQV/RTV: 400 mg/400 mg BID SQV(I)/RTV: 1.000/100 mg/12 h En investigación SQV/RTV 1600/100-200 mg/24 h (preferiblemente en el desayuno) Invirase® asociado a RTV presenta mejor farmacocinética y se tolera mejor que Fortovase®	RTV 100 o 200 mg cada 12 h: ↑ 30% AUC NFV En investigación NFV/RTV 2000/200 mg/24 h	APV/RTV 600-1.200/100-200 mg/12 h. APV/RTV 1.200/200 mg/24 h. Con 100 mg/12 h RTV + APV, Cp RTV menores que combinado con IDV o SQV Se desconoce la importancia clínica	FOS-APV/RTV 700/100 mg/12 h (en investigación: FOS-APV/RTV 1.400/200 mg/24 h)
SQV				SQV(F)/NFV: 800/750 mg/8 h o 1.200/1.250 mg/12 h. SQV(I)/NFV: 600/750 mg/8 h (en investigación 1.000/1.250 mg/12 h)	-36% AUC APV -18% AUC SQV(F) Según datos PK iniciales: APV/SQV/RTV 600/1400/200 mg cada 12 h	Datos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV-CGD/FOS-APV/RTV 1.000/700/200 mg/12 h (se recomienda controlar los niveles plasmáticos).
NFV					APV/NFV 1.200/1.250 mg/12 h (datos insuficientes)	No hay datos

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

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

²SQV (I o F) junto con RTV (400/400 mg/12 h o 1.000/100 mg/12 h) pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg tres veces por semana) (experiencia limitada).

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

⁴RTV pueden aumentar hasta tres veces el AUC de los siguientes fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alfentanilo, antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamazepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonazepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetrón, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus y trazodona, entre otros.

⁵Aumento de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridazina, tramadol y venlafaxina.

⁶Fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenaco, ibuprofeno, indometazina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartán, omeprazol, proguanilo y tolbutamida.

⁷Teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

⁸Atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, lorazepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxazepam, propofol, temazepam y valproico.

Véanse las Categorías de seguridad en el embarazo (FDA) y la Nota en la tabla 7.

F: Fortovase®; I: Invirase® (v. resto de abreviaturas en la tabla 7).

TABLA 9. IP (2ª parte)

	Nombre genérico		
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Atazanavir (ATV)	Tipranavir (TPV)
Nombre comercial	Kaletra®	Reyataz®	(Se comercializará próximamente)
Dosis	400/100 mg BID	300/100 mg/24 h o 400 mg/24 h ^a	TPV/RTV 500-1.250/200-100 mg/12 h
Recomendación	Tomar con comida	Tomar con comida	Tomar con comida
Presentación comercial	Cáps. 133/33 mg Sol. oral 80/20 mg/ml	Cáps. 100, 150 y 200 mg	Cáps. 250 mg
Biodisponibilidad oral	70%	Los alimentos aumentan entre un 35 y un 70% los niveles plasmáticos	Los alimentos aumentan 2 veces el AUC de TPV
Vida media plasmática	5-6 h	5-8 h	6 h
C _{máx}	10 µg/ml ABT-378 (15,9 µM)	–	–
C _{mín}	5,16 µg/ml ABT-378 (8,2 µM)	–	32 µM (TPV/RTV 500/200 mg/12 h) 67 µM (TPV/RTV 1.200/200 mg/12 h)
CI	CI ₅₀ :0,062 µg/ml (0,1 µM)	CI ₅₀ :0,002-0,004 µg/ml (2,6-5,3 nM) CI ₉₀ : 0,007-0,012 µg/ml (9-15 nM)	0,16-0,2 µM (aunque, debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, debería alcanzar entre 0,5 y 1 µM para mostrar actividad antiviral)
Actividad	VIH-1,2	VIH-1	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	No hay datos
Efectos adversos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes Posible aumento de la hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Alteraciones SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor) En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas
Interacciones Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropión Cisaprida Derivados ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Fosamprenavir Éxtasis Flecainida Hypericum (hierba de San Juan) Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Derivados ergotamina Hypericum (hierba de San Juan) Irinotecan Midazolam Omeprazol y afines Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	<i>Teóricamente y debido a que habitualmente se administra en combinación con RTV, se recomienda evitar los siguientes fármacos:</i> Astemizol Bupropión Cisaprida Derivados ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Éxtasis Flecainida Hypericum (hierba de San Juan) Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Saquinavir Terfenadina Triazolam

(Continúa)

TABLA 9. IP (2ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico		
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Atazanavir (ATV)	Tipranavir (TPV)
Antimicobacterianos			
Rifampicina	Contraindicado (en estudio LPV/r 400/400 mg/12 h)	Contraindicado (no hay datos)	Contraindicado (no hay datos)
Rifabutina	Rifabutina 150 mg 3 veces/semana ⁰	NRAD atazanavir Rifabutina 150 mg 3 veces/semana	No hay datos
Claritromicina	Ajustar dosis claritromicina si función renal alterada ¹	Reducir 50% la dosis de claritro. Se reducen las concentraciones de su metabolito 5-hidroxi-. Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC	No hay datos
Antiepilépticos			
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Con fenitoína, se han descrito ↓ 30% en el AUC de fenitoína, LPV y RTV y ↓ ≈ 50% C _{min} LPV y RTV. Posible repercusión clínica. Controlar la Cp de ambos fármacos	Posible ↓ Cp ATV. Controlar la Cp antiepiléptico	No hay datos. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de ambos
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. Controlar estrictamente el tiempo de protrombina		
Anticonceptivos orales	↓ 42% AUC etinilestradiol Usar métodos alternativos	↑ 110% AUC noretindrona ↑ 48% AUC etinilestradiol NRAD	No hay datos Usar métodos alternativos
Antifúngicos imidazólicos	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol Máx. 200 mg/día de itraconazol y de ketoconazol. Con voriconazol y LPV/RTV no hay datos (con RTV 400 mg/12 h contraindicado) Controlar estrechamente	Puede administrarse ATV con ketoconazol junto con una comida ligera sin que se requiera ajuste de dosis (estudio realizado con 200 mg/24 h de ketoconazol) Con voriconazol y ATV ± RTV: no hay datos (con RTV 400 mg/12 h contraindicado). Controlar estrechamente	Con fluconazol (100 mg/24 h), posible aumento de los niveles plasmáticos de TPV (datos limitados) Controlar toxicidad Con voriconazol y TPV ± RTV: no hay datos (con RTV 400 mg/12 h contraindicado) Controlar estrechamente
Estatinas	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas Con pravastatina interacción poco probable Atorvastatina: asociar con precaución (máx. 10 mg/día)	Lovastatina y simvastatina contraindicadas Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable Atorvastatina: asociar con precaución (máx. 10 mg/día)	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. TPV/RTV aumentó 9 veces el AUC de atorvastatina Utilizar preferiblemente pravastatina (interacción poco probable)
Etanol	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP		
Inmunosupresores	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Controlar los niveles/eficacia. En un paciente, las dosis de ciclosporina tuvo que reducirse a 1/20 parte al añadir LPV/r. Con tenofovir no requiere ajuste de dosis	Posible ↑ Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Controlar los niveles/toxicidad del inmunosupresor. En combinación con EFV o con TDF, se recomienda ATV/RTV 300/100 mg/24 h	No hay datos. Se recomienda controlar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresor

La dosis de ciclosporina inicial debe ser aproximadamente 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo). Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios < 1 mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas [según función hepática] antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r). También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej., mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP)

(Continúa)

TABLA 9. IP (2.ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico		
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Atazanavir (ATV)	Tipranavir (TPV)
Interferón/ Ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP del VIH. IFN: su vía de eliminación no está claramente establecida, así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P450 (ha mostrado p. ej. ↑ Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los IP		
Metadona	↓ 53% AUC de metadona Habitualmente NRAD de metadona	Probablemente NRAD	No hay datos
Otros fármacos	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ Posible ↑ Cp sildenafil (máx. 25 mg en un período de 48 h), vardenafil (máx. 2,5 mg/72 h) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h) Podría también ↑ Cp (aumento mucho menor) de los fármacos que se metabolizan a través del 2D6 ⁵ Puede ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP2C9/19 ⁶ o sufren glucuronconjugación ⁸	Reducir dosis de diltiazem a la mitad. Posible ↑ Cp sildenafil (máx. 25 mg en un período de 48 h), vardenafil (máx. 2,5 mg/72 h si asociado a RTV) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg/72 h) Espaciar 12 h con antihistamínicos-H ₂ y 1-2 h con antiácidos. Contraindicado con omeprazol y afines Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ³ y UDPGT 1A1	Antiácidos: administrar TPV 1 h antes o 2 h después de los antiácidos Aunque con TPV/RTV se ha visto que predomina el efecto inhibitor enzimático de RTV, se recomienda mucha precaución, ya que TPV ha reducido los niveles plasmáticos de varios IP aun en presencia de RTV (↓ 70% AUC de SQV, ↓ 45% el AUC de APV y ↓ 49% el AUC de LPV) Podría ocurrir también con otros fármacos
Antirretrovirales ITINN (v. tabla ITINN)			
Antirretrovirales IP IDV	IDV 600-800 mg/12 h LPV/r NRAD		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV Monitorizar los niveles plasmáticos
RTV	Una dosis adicional de RTV 100 mg/12 h: ↑ 46% AUC LPV y × 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	ATV/RTV 300/100 mg/24 h	TPV/RTV 500-1.250/200-100 mg/12 h
SQV	SQV 800-1.000 mg/cada 12 h + LPV/R dosis habitual (datos farmacocinéticos iniciales)	ATV/SQV-CGD/RTV 300/1600/100 mg/24 h (datos iniciales)	Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓ 70% AUC SQV) Monitorizar los niveles plasmáticos
NFV	NFV: 1.000-1.250 mg/12 h. LPV/r: pacientes con susceptibilidad reducida o experiencia previa a IP pueden requerir aumento de dosis		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. Controlar los niveles plasmáticos
APV	Ajuste dosis APV: posiblemente 750 mg/12 h (↓ 33%-NS-C _{min} APV; con 600 mg/12 h ↓ 51% C _{min} APV). En pacientes pretratados, valorar aumento de dosis de LPV/r a 4 cáps./12 h o adición de 100 mg RTV/12 h. La importante acumulación intracelular de APV (x5) y LPV (x3,8) en combinación podría justificar la eficacia de la combinación		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓ 45% AUC APV). Controlar los niveles plasmáticos

(Continúa)

TABLA 9. IP (2ª parte) (Continuación)

	Nombre genérico		
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)	Atazanavir (ATV)	Tipranavir (TPV)
FOS-APV	↓ 64% AUC APV, ↓ 89% AUC LPV Si es preciso usar esta combinación, se recomienda controlar los niveles plasmáticos (como dosis inicial pueden emplearse 1.400 mg/12 h de FOS-APV + 4 cáps./12 h de Kaletra®)		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV Controlar los niveles plasmáticos
LPV/r			Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓ 49% AUC LPV) Monitorizar niveles plasmáticos
ATV			Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV Controlar los niveles plasmáticos

Para las notas voladas del 0 al 8 véase la tabla 9 (1ª parte).

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

Véanse las Categorías de seguridad en el embarazo (FDA) y la Nota en tabla 7.

UDPGT: difosfato de uridina-glucuroniltransferasa; EMEA: Agencia Europea del Medicamento. (v. resto de abreviaturas en la tabla 7).

lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. Deben administrarse en pautas de dos a tres veces al día (BID/TID) y en algunas ocasiones en ayunas, y el número de comprimidos es elevado, lo cual dificulta la adherencia. Atazanavir puede administrarse en pauta QD. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos ITIAN y son las combinaciones triples con las que se tiene una mayor experiencia^{23,26}. La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. Indinavir, tomado como único IP, tiene que administrarse cada 8 h en ayunas, lo cual dificulta la adherencia al TAR. No se recomienda su administración en pauta BID en ayunas (1.200 mg/12 h) debido a la peor respuesta virológica que cuando se administra en pauta TID²¹⁶. Por el contrario, nelfinavir se puede administrar en pauta BID con las comidas ya que estudios con una pauta de 1.250 mg BID es equivalente a la administración de 750 mg en pauta TID²¹⁷. Ritonavir es el IP que peor se tolera²¹⁸, y además deben tomarse 6 cápsulas de 100 mg cada 12 h, motivo por el cual no se recomienda como pauta de inicio. En la actualidad no se recomienda saquinavir en su formulación CGD como único IP debido a su baja biodisponibilidad y a su menor eficacia clínica que el resto de los IP²¹⁹. Con respecto a saquinavir CGB, datos del estudio CHEESE²²⁰ indican que este fármaco en combinación con zidovudina y lamivudina tiene una actividad virológica e inmunológica a las 48 semanas similares a la pauta con zidovudina, lamivudina e indinavir. 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. Amprenavir es un IP que debe administrarse en pauta BID y en su formulación actual los pacientes deben tomar 8 com-

primidos de 150 mg/12 h²²¹, lo que probablemente limite la adherencia. Por este motivo este Comité tampoco lo recomienda en pautas de inicio (tabla 5). Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir, que permite reducir el número de capsulas por día tanto si se utiliza como IP solo (2 cápsulas de 700 mg dos veces al día) o potenciado con ritonavir (una cápsula de 700 mg + una de ritonavir en pauta BID, o bien dos cápsulas de 700 mg + dos de ritonavir en pauta QD, aunque esta última posología puede ser menos eficaz). Fosamprenavir solo o potenciado con ritonavir sustituirá a amprenavir. Atazanavir es un IP aza- péptido que se administra en pauta QD (400 mg) y tiene menos efectos adversos metabólicos que otros IP. Como ya se ha comentado previamente, en el estudio BMS AI424-034 se ha demostrado que ATV (400 mg en pauta QD) + AZT + 3TC no es inferior a EFV + AZT + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²¹².

Combinaciones de TAR que incluyan IP potenciados. Los TAR que incluyen un IP potenciado con ritonavir cada vez se están utilizando con más frecuencia. Hoy en día el motivo principal para administrar dos IP es mejorar el perfil farmacocinético de uno de los dos mediante la combinación con dosis bajas de ritonavir, aunque también pueden combinarse dos IP a dosis plenas para tener una mayor potencia antiviral^{9,185-187}. La utilización de pequeñas dosis de ritonavir (100 o 200 mg) –el IP que tiene mayor efecto inhibidor del citocromo P450– inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético (tabla 9). La combinación de un IP potenciado con ritonavir puede reducir el número de comprimidos y utilizar una posología QD o BID con las comidas, con lo que puede favorecerse la adherencia al TAR. Además, mejora el cocien-

te C_{min}/CI_{50} del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Estas combinaciones con dos IP tienen 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.

LPV + RTV es la primera asociación a dosis fijas de dos IP; su posología es de 3 comprimidos (400 mg/100 mg) cada 12 h. La eficacia de este fármaco, en esta posología, se ha mantenido a lo largo de 4 años²²². En un estudio piloto en 38 pacientes sin tratamiento previo, en el que se compara la dosis estándar de LPV/RTV (400 mg/100 mg) cada 12 h frente a una dosis QD (800 mg/200 mg) en combinación con estavudina y lamivudina, la eficacia y la seguridad de los dos regímenes fueron comparables a las 48 semanas (aunque las concentraciones valle de LPV/RTV en pauta QD fueron más bajas y más variables que las del grupo BID, con un cociente inhibitorio de 40 frente a 84, respectivamente)²²³. En el ensayo clínico Abbott 418 se evalúa la eficacia y la tolerancia de LPV/RTV BID (400 mg/100 mg) frente a LPV/RTV QD (800 mg/200 mg) en combinación con tenofovir y emtricitabina administrados en pauta QD. Se incluyó a 190 pacientes sin TAR previo con una mediana de linfocitos CD4+ de 214-232 células/ μ l y una mediana de carga viral de 4,6-4,8 log₁₀. La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml a la semana 48 fue de 70% en la pauta LPV/RTV QD y 64% en la pauta de lopinavir/ritonavir BID (análisis por intención de tratar)¹⁹⁷.

Comparaciones entre IP. Existen pocos ensayos clínicos que comparen dos IP. El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en el que se incluyó a 653 pacientes sin TAR previo que fueron tratados con d4T + 3TC y LPV/RTV (400 mg/100 mg en pauta BID; n = 326) o nelfinavir (750 mg en pauta TID; n = 327). En un análisis por intención de tratamiento realizado en la semana 60 se observó una mejor respuesta virológica en los pacientes tratados con LPV/RTV que en los tratados con nelfinavir (CVP < 50 copias/ml en el 64 y 52%, respectivamente; p = 0,001)^{224,225}.

En otro ensayo clínico aleatorizado, que incluyó a 318 pacientes sin terapia previa con IP se comparó la eficacia y la seguridad de indinavir (800 mg en pauta TID), ritonavir (600 mg en pauta BID) y la combinación de ritonavir (400 mg en pauta BID) y saquinavir (400 mg en pauta BID), todos ellos en asociación con dos ITAN. La proporción de pacientes con carga viral inferior a 20 copias/ml a la semana 72 fue similar en los tres grupos. Ritonavir se toleró peor que el indinavir y que RTV + SQV^{226,227}.

En el estudio NEAT se evalúa la eficacia y la tolerancia de fosamprenavir (1.400 mg en pauta BID) frente a nelfinavir, ambos en combinación con abacavir y lamivudina, en pacientes sin terapia previa. Un total de 166 pacientes fueron aleatorizados a fosamprenavir y 83 a nelfinavir. Se ha observado que la proporción de pacientes con carga viral inferior a 400 copias/ml a las 48 semanas fue mayor en el grupo de fosamprenavir que en el de nelfinavir (66 y 51%, respectivamente; análisis por intención de tratar). En pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml esta proporción fue del 67 y del 35%, respectivamente²²⁸.

El estudio SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en el que se compara a 322 pacientes tratados con fosamprenavir potenciado con ritonavir en pauta QD (1.400 y 200 mg,

respectivamente) con 327 pacientes tratados con nelfinavir; ambas pautas en combinación con ABC + 3TC. La mediana de linfocitos CD4+ fue de 170 células/ μ l, con un 20% de pacientes con cifra de linfocitos CD4+ < 50 células/ μ l, y una mediana de CVP de 4,8 log₁₀. En un análisis por intención de tratar no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/ml (69% en la rama de fosamprenavir/r frente a 68% en la rama de nelfinavir) e inferior a 50 copias/ml (55% frente a 53%) a las 48 semanas entre ambas ramas. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron fallo virológico fue significativamente superior en la rama de nelfinavir (17%) que en la rama fosamprenavir/r (7%)²²⁹.

Se han realizado dos estudios de búsqueda de dosis de atazanavir que tenían un grupo control con nelfinavir, bien en combinación con d4T + ddI (estudio AI424-007), o bien en combinación con d4T + 3TC (AI424-008). Los resultados de estos estudios han demostrado que la eficacia de atazanavir (400 mg/día) es similar a nelfinavir a las 48 semanas de tratamiento^{230,231}. En un estudio de extensión del AI424-008 (AI424-044) se demostró la durabilidad de la respuesta a las 108 semanas²³².

En resumen, 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. La potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados. Atazanavir ha demostrado tener una eficacia similar a efavirenz cuando se combina con AZT + 3TC²¹² y una eficacia similar o superior a nelfinavir (dosis de 400 o 600 mg, respectivamente), cuando se combina con d4T + 3TC²³¹. Debido a estos datos de eficacia, junto a su fácil administración y a una menor frecuencia de alteraciones en el perfil lipídico, atazanavir puede considerarse un IP alternativo, potenciado o no con ritonavir, en pacientes sin terapia previa, aunque la EMEA todavía no lo ha aprobado para esta indicación. En caso de optar por un IP no potenciado con ritonavir, las alternativas serían nelfinavir e indinavir (aunque no se recomiendan como "de elección"). Fosamprenavir potenciado o no con ritonavir puede ser una alternativa en la terapia de inicio cuando se combina con abacavir y lamivudina.

RECOMENDACIONES. El Comité recomienda como IP de primera elección al lopinavir/ritonavir. Como alternativa se pueden utilizar atazanavir, potenciado o no con ritonavir; saquinavir potenciado con ritonavir, nelfinavir, fosamprenavir potenciado o no con ritonavir, e indinavir preferentemente potenciado con ritonavir. Es importante señalar que atazanavir no está aprobado (ni hasta el conocimiento de este Comité, evaluado) por la EMEA para esta indicación.

Tratamiento en pauta QD

De los parámetros sobre los que se puede influir para mejorar la supervivencia en la infección por VIH en la era de la terapia TAR de gran actividad (TARGA), la adherencia constituye el factor más importante, y en algunos estudios se encuentra una estrecha correlación entre la supervivencia y el grado de adherencia²³³. Esto se traduce en que el fracaso de los pacientes que siguen correctamente el tratamiento puede ir de un máximo de 3,6% al año a 5,2% en más de 3 años²³⁴. Por otro lado, se ha demostrado cómo

TABLA 10. Antirretrovirales aprobados o en investigación para QD

	mg/día
ITIANt	
ABC	600
ddI	250-400
FTC	200
3TC	300
TDF	300
ITINN	
EFV	600
NVP ¹	400
IP	
APV-RTV ¹	1.200-200
ATV ²	400
ATV-RTV ²	300-100
IDV-RTV ¹	1.200-400
LPV-RTV ¹	800-200
SQV-RTV ¹	1.600-100
FOS-RTV ¹	1.400-200

¹No aprobado por la EMEA para uso QD.²ATV sólo está aprobado por la EMEA para pacientes pretratados, y siempre potenciado con RTV.

QD: cada día; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; EMEA: Agencia Europea del Medicamento.

la adherencia en cualquier enfermedad crónica se incrementa de forma muy significativa si el número de tomas diarias de la medicación se reducen a una²³⁵.

Existe ya un número significativo de fármacos antirretrovirales autorizados para su administración en pauta QD: incluyen efavirenz, didanosina, tenofovir, lamivudina, emtricitabina y atazanavir. A finales de octubre, la EMEA ha autorizado también, basado en los resultados de un ensayo clínico, la utilización de abacavir²³⁶ en pauta QD. Además de ello, otros fármacos como nevirapina^{237,238}, lopinavir-ritonavir²²³, saquinavir-ritonavir²³⁹ y fosamprenavir-ritonavir²²⁹ potencialmente pueden utilizarse en pauta QD basándose en los datos farmacocinéticos y en los resultados de ensayos clínicos.

Como estrategia terapéutica, la mayoría de los datos de que se dispone hasta la actualidad hacen referencia al uso del TAR en pauta QD para pacientes sin tratamiento previo y para aquellos a quienes se les quiere simplificar el tratamiento.

Hay una serie de estudios que se han diseñado específicamente para analizar la eficacia de terapias QD. A los datos que aportan estos estudios, y para aplicar una terapia QD, deben añadirse también los ensayos que se han descrito en el apartado de terapia de inicio, cuando en las combinaciones recomendadas se incluían fármacos que en conjunto podían suponer una terapia QD.

Terapia QD para pacientes sin tratamiento previo

Los ensayos comparativos más importantes para analizar la eficacia de la terapia QD en pacientes sin tratamiento previo ya han sido comentados en el apartado "Pacientes sin TAR previo", y los resultados de estos estudios sustentan la posibilidad de utilizar algunas pautas de terapias QD en pacientes sin tratamiento previo: así pues, la combinación FTC + ddI + EFV (3 comprimidos diarios)¹⁹⁶, o la combinación FTC + TDF + EFV (2 comprimidos diarios, dado que en este ensayo, emtricitabina y tenofovir

iban en un único comprimido, ya aprobado por la Food and Drug Administration [FDA])¹⁹⁸.

El estudio ZODIAC comparaba, en un ensayo aleatorizado, la administración de abacavir 600 mg en pauta QD (384 pacientes) frente a la administración tradicional de 300 mg en pauta BID (386 pacientes), en ambos casos junto con lamivudina y efavirenz administrados en pauta QD (4 comprimidos en la pauta QD). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas (66-68%), ni globalmente ni estratificado por CVP basal. Así pues, aunque la EMEA no lo ha aprobado aún para su utilización QD (sí ha dado un informe favorable inicial para la combinación ABC + 3TC en un único comprimido al día), este ensayo demuestra su no inferioridad respecto a la pauta BID²⁴⁰.

Existen otras combinaciones de ITIAN con ITINN que han sido evaluadas en varios estudios de cohortes con tamaños muestrales reducidos (ddI + 3TC + EFV^{241,242}; ddI + 3TC + NVP²⁴³) y en estudios piloto aleatorizados (ddI + 3TC + EFV)¹⁹⁹. Todas ellas han funcionado razonablemente bien, al menos en pacientes no gravemente inmunodeprimidos, aunque el escaso tamaño muestral de los estudios recomienda ser cautelosos. Cabe reseñar los resultados negativos de la combinación TDF + ddI + EFV, en el que 6 pacientes de un total de 14 (43%) fueron aleatorizados a esta combinación y fracasaron precozmente, y todos los pacientes en el estadio C del CDC²⁴⁴ fracasaron.

En cuanto a regímenes QD basados en IP, el estudio Abbott 418, que sustenta la eficacia de la pauta TDF + FTC + LPV/r (8 comprimidos al día; siete cuando se apruebe en nuestro país la coformulación TDF + FTC), ya ha sido comentado en el apartado "Pacientes sin TAR previo" fosamprenavir/r (4 comprimidos diarios más el resto de antirretrovirales) y atazanavir (2 o 3 comprimidos, en función de su potenciación o no con ritonavir, más el resto de antirretrovirales) han demostrado efectividad en régimen QD^{212,229}, aunque en los estudios efectuados el resto del régimen no era QD, lo cual no permite explicitar con qué combinación de antirretrovirales en pauta QD puede administrarse basado en datos de estudios clínicos. Saquinavir/r utilizado QD (9 comprimidos) ha resultado inferior a efavirenz (en ambos casos con dos ITIAN no QD) en un análisis de intención de tratamiento por la elevada incidencia de toxicidad gastrointestinal²⁴⁵.

En la tabla 10 se encuentran los antirretrovirales que en estudios farmacocinéticos y/o clínicos han demostrado poder utilizarse en terapia QD.

RECOMENDACIONES. El tratamiento antirretroviral en régimen QD puede estar especialmente indicado en aquellas condiciones en las que vaya a hacerse terapia directamente observada, o en pacientes con dificultades para tomar un tratamiento varias veces al día (*nivel C*). Debe basarse en una combinación de análogos de nucleósidos o nucleótidos cuya farmacocinética permita esta terapia QD, asociados a no análogos o con IP potenciados con ritonavir.

Pacientes con TAR previo

Los motivos habituales para cambiar 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 una CVP indetectable a los que, por efectos secunda-

rios o para mejorar la adherencia, se les cambia de una pauta con IP a otra sin IP. Otros motivos para cambiar el 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 una CVP indetectable o de regímenes subóptimos (doble terapia), aun a pesar de haber llegado a una CVP indetectable.

Fracaso terapéutico del TAR

El fracaso terapéutico puede definirse 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 TAR". En los estudios observacionales que analizaban la experiencia de los primeros años del TARGA se observó que desarrollaban fracaso virológico entre el 20 y el 63% de los pacientes que iniciaban su primer TAR dependiendo de la duración del seguimiento y de si habían recibido o no tratamiento previo^{51,246,247}. Sin embargo, la efectividad del TAR ha mejorado notablemente tras la introducción de pautas terapéuticas más cómodas de seguir y con menores efectos adversos. Así, en un estudio con 1.326 pacientes que iniciaron su primer TAR entre 1996 y 2002, la proporción de pacientes con una CVP < 400 copias/ml fue del 43% en 1996, fecha en la que los IP sin potenciar constituían la piedra angular del TAR, y aumentó de forma progresiva hasta alcanzar el 68% en 2001-2002, período en el se utilizaron mayoritariamente pautas basadas en ITINN²⁴⁸.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico. Los factores que influyen en el fracaso del TAR son muy diversos aunque pueden clasificarse en tres grandes grupos según dependan del paciente, de los fármacos o del virus. La adherencia al tratamiento es el más importante y se ha identificado como un excelente factor pronóstico de la respuesta terapéutica tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes²⁴⁹⁻²⁵².

Entre los factores que dependen del fármaco, en primer lugar, debe considerarse la potencia del régimen terapéutico. En este sentido hay que señalar que recientemente se ha confirmado en varios ensayos clínicos la menor potencia antiviral de las pautas de TAR de inicio con tres ITIAN^{181,182,200} o con dos ITIAN y un IP no potenciado diferente al atazanavir. Otros factores dependientes del fármaco son los problemas de absorción y de interacciones medicamentosas que pueden dar lugar a bajas concentraciones plasmáticas de los fármacos comprometiendo su eficacia antiviral²⁵³. Desde el punto de vista de la farmacodinamia hay que mencionar el antagonismo entre zidovudina y estavudina por interferencia en la fosforilización intracelular²⁵⁴⁻²⁵⁶.

El más importante entre los factores de fracaso terapéutico que dependen del virus es la resistencia a los fármacos, que resulta de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH, su gran diversidad y la presión farmacológica anti-VIH. Está bien demostrada la transmisión del virus con mutaciones de resistencia, y de hecho en algunos estudios se han detectado virus con alguna mutación de resistencia hasta en el 12% de personas con infecciones recientes^{257,258}. Aunque las mutaciones tienden a desaparecer con el tiempo en ausencia de pre-

sión farmacológica selectiva, es posible, al menos teóricamente, que estas resistencias "primarias" puedan ser causa de fracaso terapéutico. Por otra parte, tal y como se ha mencionado anteriormente, algunas combinaciones de inicio basadas en tres ITIAN que no incluyen análogos de timidina (zidovudina y estavudina) como tenofovir disoproxil fumarato y lamivudina con abacavir^{201,259,260} o con didanosina²⁶¹ favorecen el desarrollo rápido de mutaciones de resistencia (K65R con o sin M184V) y rápidamente conducen al fracaso virológico en muchos pacientes.

Otro factor dependiente del virus propuesto como causa de fracaso terapéutico es su presencia en zonas corporales de difícil acceso para los fármacos; 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 dos a tres grados de magnitud a la concentración en plasma²⁶². Sin embargo, tras la introducción del TAR, la carga viral ganglionar desciende en paralelo con la del plasma, y pese a que muchos pacientes con una CVP indetectable tienen virus detectable en ganglios linfáticos, no hay pruebas de que esto favorezca el desarrollo de resistencias^{262,263}.

Dos estudios de cohortes publicados hace pocos años han coincidido al describir que si se logra una CVP < 50 copias/ml tras el primer TARGA, el rebrote de la CVP se asocia generalmente a interrupciones del tratamiento por mal cumplimiento o por efectos adversos, y en muy escasas ocasiones pueden atribuirse a un fracaso terapéutico genuino por falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción^{234,264}.

Criterios de cambio del TAR por fracaso terapéutico. Para tomar decisiones de cambio del TAR por fracaso terapéutico suelen seguirse criterios virológicos (apartado "Parámetros para guiar el TAR") 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, del resultado de los estudios de resistencia y de la disponibilidad de nuevos fármacos.

En algunos pacientes con TAR y una CVP suprimida se pueden observar elevaciones transitorias de la CVP justo por encima del umbral de detección, también conocidos como *blips*. En la mayoría de los estudios, los *blips* no se han asociado con un mayor riesgo de fracaso virológico^{65,265} incluso en pacientes multitratados que reciben terapias de rescate complejas²⁶⁶. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en las cohortes de pacientes infectados por VIH de Frankfurt y de Suiza, se encontró que 704 de 2.055 pacientes con TAR eficaz desarrollaron *blips* (490 con un episodio y 155 con dos episodios). En los pacientes que presentaron un *blip* el riesgo de fracaso virológico era dos veces mayor que en los pacientes que persistían con la CVP suprimida, mientras que en aquellos que tuvieron dos *blips* seguidos el riesgo de fracaso virológico aumentaba en más de cinco veces⁶⁶.

Con respecto al fracaso inmunológico (v. apartado "Parámetros para guiar el TAR") hay que señalar que en la

TABLA 11. Recomendaciones generales de cambio de TAR por fracaso terapéutico

Recomendaciones según la causa del fracaso

Mal cumplimiento

Identificar las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas (accesibilidad a los fármacos, depresión, consumo de drogas, falta de apoyo sociofamiliar, etc.)

Considerar la simplificación del tratamiento (reducir el número de pastillas o el intervalo de dosificación)

Mala tolerancia

Si la intensidad del efecto adverso lo permite, considerar tratamiento sintomático (antieméticos, antidiarreicos, etc.)

Valorar cambio de fármacos dentro de la misma clase (p. ej., NVP en vez de EFV si hay efectos adversos del SNC)

Valorar cambio de fármacos de diferente clase (p. ej., sustituir IP por ITINN o viceversa)

Problemas de farmacocinética

Considerar requerimientos especiales en relación con la comida de algunos fármacos

Descartar malabsorción

Investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los fármacos

Recomendaciones según la exposición previa a fármacos

En todos los pacientes

En general, debe realizarse un estudio de resistencias

Es preciso contar con una historia farmacológica completa que nos pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas *in vitro*

En algunas situaciones clínicas concretas puede estar justificada la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos

Es muy importante hacer una valoración tanto del cumplimiento como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante

Exposición reducida

El objetivo del TAR de rescate en estos casos es el logro de una CVP indetectable

Exposición extensa

Como norma general, a los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos no se les debe suspender el TAR, pues en estos casos el tratamiento continúa aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico

El objetivo del TAR de rescate en estos casos es la máxima supresión de la replicación viral, sabiendo que en algunas ocasiones descensos de tan sólo 0,5 log₁₀ copias/ml pueden evitar a corto o medio plazo el deterioro inmunológico y la progresión clínica

Para tener garantías de éxito, el tratamiento debe incluir al menos dos fármacos nuevos –a los que el virus sea sensible– de forma simultánea

Debe evitarse la adición de un único fármaco nuevo. Si la situación clínica e inmunológica del paciente lo permite, es preferible esperar a disponer al menos de dos fármacos nuevos a los que el virus sea sensible

TAR: tratamiento antirretroviral; SNC: sistema nervioso central; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; CVP: carga viral plasmática.

mayoría de las ocasiones viene precedido de un fracaso virológico. Según los resultados de un estudio observacional de los pacientes con fracaso virológico que continuaron el TAR, tan sólo el 37% experimentaron fracaso inmunológico tras una mediana de seguimiento de 3 años a partir de la fecha del fracaso²⁶⁷. En dicho estudio el factor de riesgo más importante de fracaso inmunológico fue el descenso de la CVP < 0,69 log₁₀ con la pauta que posteriormente fracasó. Otro factor de riesgo –aunque de menor importan-

cia– fue una CVP > 4,5 log₁₀ tras el fracaso²⁶⁷. Ocasionalmente algunos pacientes con una CVP indetectable presentan un descenso de la cifra de los linfocitos CD4+. En estos casos se podría valorar el tratamiento con IL-2 (v. apartado “Nuevas estrategias”).

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

Recomendaciones generales de cambio de TAR (tabla 11)

Cuando el cambio terapéutico lo dictan los efectos adversos o la intolerancia, y la CVP es indetectable, puede realizarse la sustitución selectiva del fármaco implicado; sin embargo, cuando afrontamos 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, deben identificarse las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas. Es necesario 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 son las infecciones intercurrentes o las vacunaciones.

En general, es preciso realizar un estudio de resistencias pues sus resultados pueden ayudar a la identificación de los fármacos a los que el virus es resistente a fin de confeccionar un nuevo régimen terapéutico con las mejores garantías de éxito (v. apartado “Parámetros para guiar el TAR”). Habrá que tener en cuenta los resultados de estudios de resistencias previos (si los hay) y contar con una historia farmacológica completa que nos 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 llevarse 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.

Cambio de TAR tras un primer fracaso

Actualmente se pueden dar diferentes situaciones: que el paciente esté realizando su primer tratamiento con tres ITIAN, con dos ITIAN y un ITINN o con dos ITIAN e IP.

Cambio de TAR tras el primer fracaso de un régimen que contiene tres ITIAN. No existen estudios aleatorizados que hayan abordado este problema. Sin embargo, en los pacientes que experimentan fracaso virológico tras un tratamiento de inicio con zidovudina, lamivudina y abacavir se ha podido observar que la mutación más frecuente es la M184V¹⁸¹ y que la adquisición de mutaciones adicionales en los pacientes que siguen tomando esta

combinación es lenta y no da lugar a grandes incrementos en la CVP en un plazo de 6 meses²⁶⁸. En estos casos, las pruebas de resistencias también pueden ser útiles para tener información acerca de la resistencia cruzada con otros ITIAN. Tampoco pueden establecerse todavía unas recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de pacientes que fracasan con una pauta de tres ITIAN basadas en tenofovir y lamivudina con abacavir o didanosina; situaciones en las que se detecta con mucha frecuencia la mutación K65R con o sin M184V^{201,259-261}. Sin embargo, en estos casos siguen siendo activos los dos análogos de timidina (zidovudina y estavudina), los ITINN y los IP. En esta situación también se recomiendan las pruebas de resistencia para guiar el tratamiento de segunda línea.

RECOMENDACIONES. En los pacientes que fracasan a una terapia de inicio con tres ITIAN podría optarse por la combinación de dos ITIAN nuevos y un ITINN (*nivel C*), por dos ITIAN e IP (*nivel C*), o por dos ITIAN nuevos, un ITINN e IP (*nivel C*) (tabla 12).

Cambio de TAR tras el primer fracaso de un régimen que contiene dos ITIAN y un ITINN. Los ITINN son inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa que, a diferencia de los ITIAN, no requieren activación metabólica para su acción. Una simple mutación es capaz de generar resistencia de alto nivel a uno o a todos los ITINN, 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 VIH²⁶⁹.

RECOMENDACIONES. En la actualidad existen muy pocos datos clínicos para recomendar tratamientos de segunda línea en pacientes que han fracasado a una pauta con dos ITIAN y un ITINN. La opción más razonable es una nueva pauta de TAR con dos ITIAN nuevos e IP (preferiblemente un IP potenciado con ritonavir), dado que esta opción ha demostrado eficacia antiviral en pacientes tratados previamente con dos ITIAN y, por lo tanto, es esperable que tengan un efecto similar en pacientes tratados con dos ITIAN y un ITINN (*nivel C*) (tabla 12).

Cambio de TAR tras un primer fracaso de un régimen que contiene IP. El fracaso virológico de una pauta "clásica" de TAR con dos ITIAN y un IP ha sido un problema relativamente frecuente en la práctica clínica generalmente motivado por una mala adherencia al tratamiento. En un estudio de la cohorte APROCO constituida por 1.283 pacientes que iniciaron un TAR con IP entre 1997 y 1999, y que han sido seguidos de manera prospectiva, se encontró que tras una mediana de seguimiento de 20 meses hubo un rebrote de la CVP en el 32% de los 830 pacientes que habían logrado una CVP indetectable. El rebrote de la CVP fue más frecuente en pacientes previamente tratados, en los jóvenes, en los que tenían una cifra basal de linfocitos CD4+ < 500/cél./μl y en aquellos con una CVP basal elevada²⁷⁰.

Los IP presentan algunas diferencias con respecto al resto de fármacos antirretrovirales que tienen implicaciones importantes cuando hablamos de fracaso terapéutico. En primer lugar, el desarrollo de resistencias a los IP es un proceso gradual que requiere normalmente la acumulación de mutaciones¹⁰⁰. En segundo lugar, la eficacia de

TABLA 12. Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TAR

Régimen previo	Régimen nuevo
3 ITIAN	2 ITIAN ¹ + ITINN o IP 1 o 2 ITIAN ¹ + ITINN + IP ITINN + IP
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN ¹ + IP
2 ITIAN + IP	2 ITIAN ¹ + 1 ITINN ² 2 ITIAN ¹ + IP ³ 2 ITIAN ¹ + 1 ITINN ² + IP ³

¹La elección de los nuevos ITIAN tiene mucha trascendencia y conviene guiarse por un estudio de resistencias pues la sensibilidad disminuida a un ITIAN probablemente implica algún grado de sensibilidad disminuida a otros fármacos de esta clase.

²En varios estudios se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP e ITIAN y no expuestos a ITINN, la inclusión de un ITINN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica.

³Utilizando en la pauta de rescate IP sin resistencia cruzada al IP de la pauta original.

TAR: tratamiento antirretroviral; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa.

los IP está mucho más condicionada por factores farmacocinéticos que en las otras clases de antirretrovirales^{71,271}. Las concentraciones plasmáticas de los IP tienen una gran variabilidad interindividual y es frecuente que se obtengan bajos cocientes inhibidores. Esto ha motivado la práctica común de administrar algunos IP (lopinavir, saquinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir y atazanavir) en combinación con ritonavir (inhibidor del citocromo P450) a dosis subterapéuticas para aumentar sus concentraciones plasmáticas y sus cocientes inhibidores. 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 monoterapia⁸⁶. 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 frecuentes^{86,272-274}, si bien este problema es significativamente menor para los pacientes que fracasan a una pauta con IP que desarrollan, de entrada, mutaciones no cruzadas con otros IP, como nelfinavir¹²⁴, o atazanavir²⁷⁵, o con pautas de IP potenciados en los que no se ha demostrado el desarrollo de resistencias en pacientes para los cuales es el primer tratamiento, como ocurre con lopinavir²⁷⁶, y fosamprenavir²⁷⁷. A pesar de esto, la utilización de un segundo IP, un IP/r o dos 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 proteasa¹⁰.

La probabilidad de lograr una CVP indetectable tras la segunda pauta con IP es mayor cuanto mayor es la cifra de linfocitos CD4+ y cuanto más baja es la CVP²⁷⁸. Cuando no se ha utilizado un ITINN 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 ITIAN y porque puede que cierto grado de resistencia a

ITIAN aumente la susceptibilidad del VIH a los ITINN²⁷⁹. De hecho, en varios estudios, se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP e ITIAN y no expuestos a ITINN, la inclusión de un ITINN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica²⁷⁹⁻²⁸¹.

El tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/r) y efavirenz, en pacientes multitratados con IP pero que no han recibido previamente ITINN, tiene una buena eficacia virológica, y se ha podido observar que existe una correlación entre las pruebas de resistencia basales (genotípicas y fenotípicas) y la respuesta terapéutica²⁸². En los programas de uso expandido se ha confirmado la reducción gradual en la respuesta terapéutica a medida que se acumulan mutaciones²⁸³, y se ha establecido en cinco el número máximo de mutaciones en el gen de la proteasa para poder asegurar una buena eficacia con este IP. La presencia de más mutaciones se asocia con una reducción gradual del éxito terapéutico^{284,285}. Es importante señalar que no todas las mutaciones tienen el mismo peso a la hora de restar eficacia a lopinavir/r, pues las que más comprometen la eficacia del fármaco son las que ocurren en los codones 33, 82, 84 y 90 también conocidas como *universal protease associated mutations* (UPAM). En un estudio reciente se ha observado que en el análisis univariante la presencia de 5 o más mutaciones a IP o 1 o más UPAM se asociaba de forma significativa con fracaso virológico; sin embargo, en el análisis multivariante tan sólo la presencia de 1 o más UPAM se asoció de manera independiente con fracaso virológico²⁸⁶. En un pequeño estudio se ha observado que la concentración valle de lopinavir igual o superior a 5,7 µg/ml es un factor pronóstico independiente de inhibición de la replicación viral. En dicho estudio se identificó a pacientes que tenían concentraciones valle de lopinavir hasta de 12 µg/ml y que no tenían efectos adversos importantes al fármaco. Estos datos apoyarían la determinación de concentraciones plasmáticas de lopinavir en pacientes que reciben lopinavir/r tras haber fracasado con otros IP y que muestran una respuesta virológica poco satisfactoria a fin de valorar la posibilidad de aumentar la dosis de lopinavir/r en caso de que éstas fueran insuficientes²⁸⁷. En este sentido, se han comunicado datos en los que, mediante el aumento de la dosis del fármaco, se consigue una mayor eficacia virológica²⁸⁸.

Atazanavir es un nuevo IP con un perfil de resistencias diferente al de otros fármacos de esta clase^{275,289}. Este fármaco tiene además las ventajas de poder tomarse en pauta QD y de producir pocas alteraciones en los lípidos. En un ensayo clínico, 290 pacientes con fracaso terapéutico con IP fueron aleatorizados a recibir un nuevo TAR con atazanavir sin ritonavir o lopinavir/r. Tras 24 semanas, el descenso en la CVP en los grupos de atazanavir y lopinavir/r fue de 1,5 y 2,0 log₁₀ copias/ml, respectivamente (p = 0,0032). En este momento la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en los grupos de atazanavir y lopinavir/r fue del 38 y el 54%, respectivamente²⁹⁰.

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 nelfinavir²⁹¹ e indinavir potenciado con ritonavir (indinavir/r)^{292,293}. 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 mg²⁹². La respu-

ta antiviral en pacientes tratados con saquinavir/r depende del número de mutaciones primarias para saquinavir y de las concentraciones séricas de este IP²⁹⁴.

Amprenavir puede mantener actividad *in vitro* en cepas de VIH resistentes a uno o más IP²⁹⁵, aunque todavía no se ha aclarado hasta qué punto esto se correlaciona con la eficacia clínica. La mutación 50V, seleccionada por el tratamiento con amprenavir, aumenta 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/r²⁷⁶.

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir que se hidroliza rápidamente por fosfatasa celular del tubo digestivo durante el proceso de absorción. Una dosis de fosamprenavir de 1.400 mg (2 tabletas) en pauta BID da lugar a un perfil farmacocinético equivalente a una dosis de amprenavir de 1.200 mg (8 tabletas) en la misma pauta. El estudio CONTEXT es un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase 3 donde se ha comparado fosamprenavir potenciado con ritonavir (fosamprenavir/r) frente a lopinavir/r en pacientes que habían tomado con anterioridad uno o dos IP. En total en el estudio se incluyó a más de 300 pacientes que fueron asignados en relación 1:1:1 a recibir fosamprenavir/r 1.400/200 mg en pauta QD, fosamprenavir/r 700/100 mg en pauta BID o lopinavir/r en pauta BID (400/100 mg BID). Todos los pacientes recibieron además dos ITIAN. En este estudio se prohibió el uso de ITINN. El estudio se diseñó para demostrar que fosamprenavir/r no era inferior en ambos grupos frente al grupo control de lopinavir/r, tomando como variable primaria de eficacia el área bajo de curva de la CVP de VIH (log₁₀) desde el momento basal hasta las semanas 24 y 48. Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio en la CVP (log₁₀) a las 24 y 48 semanas con respecto a la basal, la proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/ml a las 24 y 48 semanas y el tiempo hasta el fracaso. Los resultados del estudio mostraron que el fosamprenavir/r en pauta QD era inferior a lopinavir/r en pauta BID y no se pudo demostrar la no inferioridad de fosamprenavir/r en pauta BID frente a lopinavir/r en pauta BID. La proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/ml a las 48 semanas fue 50 y 37% para fosamprenavir/r QD, 58 y 46% para fosamprenavir/r BID y 61 y 50% para lopinavir/r BID^{277,296}.

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 preliminar²⁹⁷.

Existen otras pautas de rescate sin IP para los pacientes tras un primer fracaso con una pauta de dos ITIAN y un IP que consiste en pautas que incorporan dos nuevos ITIAN y un ITINN²⁹⁸.

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, dos nuevos ITIAN y un ITINN 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 dos nuevos ITIAN y un ITINN, siempre y cuando se descarte resistencia cruzada entre los ITIAN de la segunda y la primera pauta que puedan comprometer la eficacia antiviral de la pauta de segunda línea y favorecer la aparición precoz de resistencias al ITINN. 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 dos nuevos IP al ser posible con cambio de los ITIAN, 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 12).

Cambio de TAR tras más de un fracaso terapéutico. *Definición.* El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento se ha denominado *terapia de rescate*, aunque el rescate no debe considerarse de la misma forma tras los dos primeros fracasos que tras fracasos sucesivos. Por ejemplo, en un estudio se comprobó que el porcentaje de pacientes que permanecían por debajo 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 pauta²⁹⁹. 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.

En cualquier caso, es alentador conocer que las respuestas al tratamiento de pacientes en situación de multifracaso están mejorando en los últimos años fundamentalmente por la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico. En un estudio conjunto de la cohorte Suiza y la cohorte PLATO, se ha estudiado la respuesta al tratamiento de rescate de un total de 2.488 pacientes que presentaban fracaso virológico tras haber recibido tratamiento con tres clases de fármacos; se ha observado que en comparación con los años 1996-1997, la respuesta al tratamiento de rescate ha mejorado de forma progresiva hasta el año 2000³⁰⁰.

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^{52,247,301}. De hecho, muchos pacientes en situación de fracaso virológico continúan con recuentos de linfocitos CD4+ estables o en aumento, y aproximadamente un tercio experimentan un descenso hasta cifras anteriores al tratamiento transcurridos 3 años como mediana²⁶⁷.

Se puede afirmar, por lo 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 debe aspirarse 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^{302,303} (tabla 11).

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^{72,278,304-306}.

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-TARGA. En el más amplio publicado hasta la fecha con 106 pacientes se logró una CVP < 400 copias/ml en el 40% tras un año de seguimiento, mientras que el 25% presentaron efectos adversos graves³⁰⁷. También se está estudiando la opción de pautas de mega-TARGA 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^{308,309}. De momento se recomienda mucha precaución con las pautas de mega-TARGA pues todavía está por demostrar su beneficio clínico y porque resultan difíciles de cumplir, asociados a una importante toxicidad y resultan costosas; en todo caso deberá considerarse su uso en pacientes en situación de multifracaso y deterioro inmunológico grave^{8,302}.

Una segunda aproximación al tratamiento del multifracaso son las pautas de rescate precedidas de una interrupción supervisada del TAR (IST). Recientemente se han comunicado los resultados de tres estudios cuyos resultados han sido contradictorios debido en parte a las diferencias en el perfil de los pacientes y en el diseño del estudio. En el estudio CPCRA 064, 270 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a una pauta de rescate guiada por estudios de resistencia precedida o no de una IST de 4 meses. La ausencia de eficacia virológica y la presencia de deterioro inmunológico y clínico en el grupo con IST obligaron a los investigadores a suspender el ensayo clínico³¹⁰. En el estudio Retrogen con 46 pacientes multitratados, la interrupción durante 3 meses seguida de un régimen de cinco fármacos consistente en doble terapia con IP (lopinavir/r + saquinavir) tampoco aportó beneficio alguno respecto a la misma terapia sin IST³⁰⁹. En el estudio ANRS 097, los pacientes fueron aleatorizados a una pauta muy compleja (tres ITIAN, un ITINN, dos IP potenciados con ritonavir e hidroxiurea) precedida o no de una IST de 2 meses. En este estudio se observaron diferencias significativas en la reducción de la CVP y el incremento en la cifra de CD4 a favor del grupo que interrumpió el tratamiento en todos los momentos en los que se practicaron análisis³⁰⁸. En un análisis reciente de este estudio, las variables asociadas con una buena respuesta virológica fueron la reversión del virus resistente a virus silvestre, las concentraciones plasmáticas de fármacos adecuadas y el uso de lopinavir/r en la pauta de rescate. No se puede recomendar de momento la IST en este contexto por los resultados contradictorios de los ensayos clínicos comentados anteriormente, por la ausencia de información a largo plazo y por los riesgos de deterioro inmunológico y clínico.

TABLA 13. Inhibidores de la fusión

Nombre genérico	Enfuvirtida (T-20)
Nombre comercial	Fuzeon®
Dosis recomendada	90 mg/12 h SC
Presentaciones comerciales	Vial de 90 mg
C _{máx}	4,59 µg/ml
C _{mín}	2,6-3,4 µg/ml
CI ₅₀	0,259 µg/ml
Actividad	VIH-1
Biodisponibilidad	80% (SC)
Vida media plasmática	3,8 h
Metabolización	Catabolismo en sus aminoácidos constituyentes
Excreción	No hay datos
Seguridad en el embarazo (FDA)	No hay datos
Efectos adversos	Reacciones locales leve-moderadas en el punto de inyección, dolor de cabeza y fiebre.
Interacciones	Escaso riesgo de interacción metabólica. Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> con una amplia variedad de isoenzimas hepáticas han mostrado ausencia de efecto inhibidor de T-20 sobre los mismos. Estudios en pacientes con infección por VIH han mostrado ausencia de interacción de T-20 con con rifampicina, RTV y SQV/RTV

Véase la Nota de la tabla 7.

SC: subcutánea; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; FDA: Food and Drug Administration.

También se ha propuesto como terapia de rescate las pautas de dos IP potenciados con ritonavir (potenciación doble) que consisten básicamente en la combinación de lopinavir/r con algún otro IP, generalmente amprenavir o saquinavir. De esta forma, la pequeña dosis de ritonavir que lleva la combinación comercial de lopinavir/r potencia también al segundo IP. Aunque atractiva desde el punto de vista teórico, existen pocos estudios que sustenten esta aproximación como pauta de rescate. Cuando se combinan lopinavir y amprenavir, hay que tener presente que existe una interacción entre ambos que da lugar sobre todo a una disminución importante en la concentración valle de lopinavir³¹¹. Asimismo, existe una interacción significativa entre lopinavir y fosamprenavir que produce un descenso en las concentraciones de ambos fármacos³¹². La trascendencia clínica de estos hallazgos no se conoce con exactitud, aunque puede que la tenga a tenor de los resultados de un pequeño estudio con pacientes en situación de fracaso terapéutico, donde se encontró que la respuesta virológica fue mejor en los pacientes que recibieron lopinavir/r y saquinavir que en los que recibieron lopinavir/r y amprenavir³¹³. Para remediar la interacción entre lopinavir y amprenavir se han propuesto diferentes soluciones: aumentar la dosis de la presentación comercial de lopinavir/r a 4 cápsulas cada 12 h en lugar de la dosis usual de 3 cápsulas cada 12 h³¹¹, la administración de una dosis extra de ritonavir (200 mg/12 h)³¹⁴ o el uso de delavirdina dado

que es un ITINN bien tolerado que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de distintos IP³¹⁵.

En general podemos afirmar que para poder tener ciertas garantías de éxito, una terapia de rescate debe incluir al menos dos 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.

Un fármaco cuyo papel en pautas de rescate ha sido bien estudiado en 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 nucleósidos³¹⁶, aunque su eficacia en el rescate se reduce significativamente con la mutación K65R y con tres NAM o más en presencia de las mutaciones 41L y la 210W³¹⁷. Los estudios 902 y 907 han demostrado que tenofovir DF es un fármaco útil para el tratamiento de intensificación de pacientes infectados por el VIH con amplia experiencia de TAR. El estudio 902 fue un ensayo clínico doble ciego de fase 2, con 186 pacientes multitratados en situación de fracaso virológico que fueron aleatorizados a recibir tres dosificaciones de tenofovir DF (75, 150 y 300 mg) o placebo. Tras 24 semanas, el descenso medio de la CVP plasmática de VIH fue significativamente mayor en los pacientes con tenofovir DF que en los pacientes con placebo³¹⁸. En el estudio 907, con un diseño similar al del 902, los pacientes fueron distribuidos al azar a recibir 300 mg de tenofovir DF (n = 368) o placebo (n = 182). En la semana 24 el descenso medio de la CVP plasmática de VIH en los grupos de tenofovir DF y placebo fue -0,59 y -0,03 log₁₀ copias/ml (p < 0,0001), respectivamente. Además, el descenso de la CVP plasmática de VIH en el grupo de tenofovir DF se mantuvo hasta la semana 48 (-0,56 log₁₀ copias/ml). En este estudio, la proporción de pacientes con CVP de VIH < 400 copias/ml en la semana 24 fue del 45% en el grupo de tenofovir DF y del 12% en el grupo de placebo (datos por tratamiento recibido; p < 0,001)³¹⁹.

Enfuvirtida (T-20) es un nuevo fármaco perteneciente a una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de la fusión, que actúan inhibiendo la fusión del VIH con las células humanas evitando que el virus penetre en ellas e inicie su proceso de replicación (tabla 13). Se administra por vía subcutánea (SC) en pauta BID y tiene como principal efecto adverso las reacciones en el punto de inyección. En dos estudios en fase III (TORO I y TORO II) se ha comparado la actividad antiviral del T-20 en combinación con una pauta optimizada de TAR frente a una pauta optimizada de TAR sin T-20. Entre los dos estudios se ha incluido a casi 1.000 pacientes multitratados (el 75% con sida previo) con una mediana de CVP basal > 100.000 copias/ml y una mediana de CD4+ < 100 cél./µl. En ambos se observó que a las 24 semanas el descenso de la CVP plasmática era significativamente mayor en los pacientes tratados con T-20 que en los pacientes tratados únicamente con la pauta de TAR optimizada. El T-20 produjo un descenso adicional de la CVP de 0,93 log₁₀ en el estudio TORO I y de 0,78 log₁₀ en el TORO II (p < 0,0001)^{320,321}. En el análisis combinado de los dos estudios, el descenso de la CVP en la semana 48 respecto al basal fue de 1,48 log₁₀ copias/ml para el grupo que recibió T-20 comparado con un 0,63 log₁₀

copias/ml para los que recibieron sólo tratamiento optimizado ($p < 0,0001$)³²². La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica, independientemente de la definición empleada, fue más del doble en los pacientes tratados desde el inicio del estudio con T-20 respecto al grupo control (descenso de CVP $> 1 \log_{10}$ del 37% frente al 17%, una CVP < 400 copias/ml del 30% frente al 12% y una CVP < 50 copias/ml del 18% frente al 8%) ($p < 0,0001$). El tiempo hasta el fracaso virológico fue casi el triple en el grupo de T-20 con respecto al grupo control, 32 y 11 semanas, respectivamente ($p < 0,0001$)³²³. Es decir, no sólo el análisis primario de eficacia, sino todos los análisis secundarios de eficacia predefinidos en el diseño del estudio demostraron que el tratamiento de rescate de pacientes con infección VIH multitratados es más eficaz cuando se utilizan pautas basadas en la combinación de T-20 con antirretrovirales seleccionados según los estudios de resistencia.

Los factores pronósticos de buena respuesta en los pacientes en tratamiento con T-20, definida como la obtención de una CVP < 400 copias/ml son: una CVP basal inferior a 100.000 copias/ml, una cifra basal de linfocitos CD4+ $> 100 \text{ cél./}\mu\text{l}$, el haber tomado previamente menos de diez fármacos antirretrovirales y la inclusión de dos o más fármacos activos en el tratamiento de rescate³²²⁻³²⁵. Finalmente, hay que señalar que se han identificado mutaciones en la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al T-20, por lo que podemos esperar que en el futuro se comuniquen estudios de correlación entre mutaciones específicas y respuesta virológica al T-20^{320,321}.

Atazanavir también ha sido evaluado en pacientes en situación de multifracaso en el estudio BMS AI424-045. Se incluyó a 358 pacientes (mediana de CVP $4,4 \log_{10}$ copias/ml y mediana de CD4+ aproximadamente de $300 \text{ cél./}\mu\text{l}$) que fueron aleatorizados en tres ramas: atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg en pauta QD o atazanavir 400 mg con saquinavir-CGB 1.200 mg en pauta QD o lopinavir/r a la dosis de 400 mg/100 mg en pauta BID. El objetivo primario del estudio fue el descenso de la CVP ponderado en el tiempo, demostrándose la no inferioridad si el margen superior del IC del 97,5% para la diferencia entre las ramas no superaba los $0,5 \log_{10}$. Los tres grupos recibieron tenofovir DF y un ITIAN adicional. A las 24 semanas, el grupo de atazanavir/saquinavir resultó inferior a cualquiera de los otros dos; y el grupo de atazanavir/r resultó no inferior al grupo de lopinavir/r. Con el resumen de los datos enviados a la EMEA, estos resultados parecían mantenerse a las 48 semanas³²⁶. En cuanto a la proporción de pacientes con una CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas —un objetivo secundario del estudio—, no hubo diferencias significativas entre las ramas de atazanavir/r (38%) y lopinavir/r (46%); pero sí con la de atazanavir/saquinavir (26%), que resultó claramente inferior. Sin embargo, cuando se estratificaba a los pacientes en función del número de mutaciones basales en el gen de la proteasa, los resultados favorecieron significativamente la rama lopinavir/r respecto a atazanavir/r cuando se consideraba a los pacientes con cuatro o más mutaciones entre las siguientes posiciones: 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 y 90³²⁶. En este estudio la rama de atazanavir/ritonavir fue la que menos impacto tuvo en las concentraciones de colesterol y triglicéridos³²⁷. Aunque en pacientes sin tratamiento previo, el atazanavir puede tomarse sin la necesidad de ser potenciado con ritonavir, los datos dis-

ponibles indican que en pacientes en situación de multifracaso el fármaco debe tomarse con ritonavir, especialmente cuando el tenofovir DF también forma parte de la pauta terapéutica de rescate.

El tipranavir es un IP no peptídico y al parecer esta característica le permite unirse de forma más flexible al sitio activo de la proteasa del VIH. En un estudio en fase II se incluyó a 216 pacientes (mediana de linfocitos CD4+ $153 \text{ cél./}\mu\text{l}$, mediana de CVP $4,5 \log_{10}$ copias/ml), que habían recibido tratamientos previos con las tres clases de antirretrovirales comercializados, habían tomado previamente al menos dos IP (37,5% lopinavir/r) y estaban infectados por cepas que tenían al menos una mutación para IP. De forma aleatorizada y ciega fueron asignados a recibir tres dosis de tipranavir (TPV) con ritonavir (500 mg/100 mg; 500 mg/200 mg; y 750 mg/200 mg), y tras 2 semanas de monoterapia funcional se añadieron nuevos fármacos a la pauta de rescate. Tras 2 semanas de monoterapia funcional con tipranavir el descenso en la CVP (mediana) con respecto a la basal por intención de tratamiento fue, respectivamente, de 0,9, 1,0 y $1,2 \log_{10}$ copias/ml en las ramas de 500/100, 500/200 y 750/200 mg. A la luz de los resultados de este estudio se ha decidido seleccionar la dosis de tipranavir con ritonavir (500 mg/200 mg) para los estudios en fase 3³²⁸. En un subanálisis del estudio anterior se ha descubierto que la respuesta antiviral del tipranavir comienza a disminuir cuando la CI₅₀ es el doble de la del virus silvestre, lo que requiere como media la presencia de 16 mutaciones en el gen de la proteasa³²⁹. También se encontró que el punto de corte del cociente inhibitorio a partir del cual comienza a disminuir la actividad viral del fármaco es de aproximadamente 30. Curiosamente, el 80% de los pacientes incluidos en el estudio tenían concentraciones suficientes de tipranavir como para mantener un cociente inhibitorio por encima de dicho nivel. Estos resultados son muy prometedores pues indican que, en combinación con ritonavir, tipranavir logra concentraciones plasmáticas suficientes para inhibir la replicación de cepas virales con numerosas mutaciones de resistencia a IP, lo que le convierte en un fármaco muy atractivo para el tratamiento de pacientes en situación de multifracaso.

¿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 estos estudios se observó un cambio del virus en dos terceras partes de los pacientes, lo cual estuvo acompañado de una mejor respuesta transitoria al retratamiento³³⁰.

Sin embargo no se puede recomendar 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 en un estudio, en el que se observó que tras 12 semanas de interrupción del TAR a pacientes en situación de fracaso virológico se seguía de un aumento pronunciado de la CVP (mediana $0,84 \log_{10}$) y un descenso importante de la cifra de linfocitos CD4+ (mediana $128 \text{ cél./}\mu\text{l}$) coincidiendo con un cambio de virus resistente a virus sensible en plasma; esto indica que a pesar del fracaso virológico el TAR estaba beneficiando al paciente probablemente por la selección de variantes virales menos virulentas³³¹.

A la luz de estos datos y de lo comentado anteriormente sobre la rareza de que el fracaso virológico vaya seguido de deterioro inmunológico y progresión clínica durante los primeros 3 años de seguimiento^{52,247} 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 tenerse 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 cual 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 hacer una valoración tanto de la adherencia como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento, generalmente más complejo, con potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

En general, podemos afirmar que para que una terapia de rescate pueda tener ciertas garantías de éxito debe incluir al menos dos 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*). Debe evitarse 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 dos 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 (tablas 11 y 12).

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 dicha supresión y que permita reducir la complejidad del mismo, beneficiando de esta manera la calidad de vida del paciente y mejorando su adherencia terapéutica. La simplificación también puede prevenir, reducir o revertir algunos efectos secundarios del TAR.

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 del GESIDA³³².

Debemos recordar que esta estrategia comenzó a utilizarse para sustituir el IP de regímenes que los contenían

por otro fármaco que tuviera menos efectos secundarios y menos comprimidos, con la misma eficacia. En este sentido, conviene señalar que los IP más recientes, como lopinavir y atazanavir, no presentan los mismos problemas de complejidad y tolerabilidad que los IP de primera generación.

Se puede simplificar el TAR reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, todo lo cual está comprobado que mejora la adherencia¹⁷⁹.

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*. Esta estrategia consiste en una primera fase de inducción con tres o cuatro antirretrovirales, seguida de una fase de mantenimiento con menos de tres fármacos, y hasta ahora se ha desarrollado en tres estudios fundamentales^{114,333,334}.

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 el tratamiento de mantenimiento (200 o 500 copias/ml), la inclusión de pacientes con posible resistencia a alguno de los fármacos, o la menor potencia de la combinación de sólo dos fármacos³³⁵. Por lo tanto, el fracaso de estos estudios posiblemente se deba más a los diseños de los mismos que al hecho de que la estrategia sea errónea en sí misma.

Recientemente se ha comenzado a explorar la estrategia de simplificar a monoterapia con lopinavir/ritonavir, tras haber conseguido la supresión virológica a través de un período de inducción con triple terapia que incluye este fármaco. La justificación de esta aproximación viene dada por la potencia de este fármaco y la aparente ausencia de resistencias al mismo cuando fracasan las pautas que lo contienen, por lo que el eventual rescate a un fracaso no estaría comprometido. Se han comunicado los primeros datos de un estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto, en el que se incluyó a 42 pacientes con carga viral indetectable tras recibir triple terapia que incluía lopinavir/ritonavir, de los cuales se simplificó el tratamiento a monoterapia con este fármaco a 21, mientras que los otros 21 se mantuvieron con triple terapia³³⁶. Aunque los datos son escasos y el seguimiento corto –por lo que hay que tomar esta estrategia aún con cautela– los resultados alcanzados han provocado la realización de un estudio prospectivo con un diseño más exigente y un mayor número de pacientes, cuyos resultados ratificarán o no la viabilidad de este tipo de simplificación.

Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

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

Simplificación con efavirenz. Se han realizado al menos 15 estudios, que hayan sido comunicados o publica-

dos, explorando esta estrategia. Sólo se incluyen en este apartado los únicos que son comparativos: tres estudios aleatorizados y otros dos con diseño de caso-control.

En el estudio DMP-049³³⁷ se evalúa la sustitución del IP por efavirenz en 346 pacientes con CVP < 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 < 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 DMP-027³³⁸, 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, y se observó por intención de tratar una CVP < 50 copias/ml en el 94 y 74% de los pacientes, respectivamente, a las 48 semanas ($p < 0,01$).

En un estudio español³³⁹ 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+ > 300 células/ μ l y una CVP < 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 < 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-controles y aleatorizado³⁴⁰, se compararon 167 pacientes con CVP < 50 copias/ml en los que se suspende el IP (casos) con otros 167 pacientes que continúan con el IP (controles). Los casos se aleatorizaron a recibir efavirenz ($n = 86$) o abacavir ($n = 81$), manteniendo los mismos ITIAN. A las 48 semanas, por intención de tratamiento, el 70% de pacientes tratados con efavirenz y el 54% de pacientes que continuaron con el IP presentaban una CVP < 500 copias/ml ($p < 0,05$).

Hirschel et al³⁴¹ analizan una cohorte de pacientes con CVP < 400 copias/ml que cambian el tratamiento con IP por efavirenz y lo comparan con un grupo control que no simplifica el tratamiento. La probabilidad de presentar un fracaso virológico (CVP > 1.000 copias/ml) fue mayor en el grupo que continuó con el IP que en el grupo que simplificó a efavirenz (9% frente a 27%; $p < 0,01$).

Simplificación con nevirapina. Existen tres estudios aleatorizados, los tres españoles, y un estudio con diseño caso-control en los que se compara seguir con una pauta que contiene un IP o cambiar a nevirapina.

En el primero de los estudios aleatorizados³⁴², se incluyó a 104 pacientes que simplifican a nevirapina, continuando con los mismos ITIAN, 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 estudio aleatorizado³⁴³, 54 pacientes continúan con el tratamiento previo, con el que habían alcanzado una CVP < 400 copias/ml, y 52 cambian a estavudina, didanosina y nevirapina. Por intención de tratar, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue similar en ambos grupos,

tanto considerando una CVP < 400 copias/ml (79% frente a 77%) como inferior a 50 copias/ml (74% frente a 72%).

En el tercer estudio aleatorizado³³⁹, la eficacia es similar en los pacientes que simplifican a nevirapina ($n = 26$), continuando con los mismos ITIAN, respecto a los que continúan con el tratamiento previo ($n = 26$) (85% frente a 80%; $p = \text{NS}$).

El mismo grupo de investigadores ha publicado un estudio prospectivo destinado a evaluar el impacto sobre el perfil lipídico plasmático de la sustitución de un IP por nevirapina. Un total de 34 pacientes fueron aleatorizados a continuar con el IP ($n = 18$) o a sustituirlo por nevirapina ($n = 16$). Tras 24 semanas, se observó una mejoría en el perfil lipídico de los pacientes que cambiaron a nevirapina, expresado tanto por la reducción de los niveles de colesterol y del número de partículas aterogénicas LDL (lipoproteínas de baja densidad) y de su contenido lipídico, como por el incremento de la fracción HDL (lipoproteínas de alta densidad) protectora³⁴⁴.

Dieleman et al³⁴⁵ estudian, con un diseño de caso-control, una cohorte de pacientes con CVP < 500 copias/ml que reciben IP en su primer régimen antirretroviral y que sustituyen el IP por nevirapina ($n = 125$) o por otro IP –incluyendo cambio del IP, potenciación con ritonavir, cambio de formulación de saquinavir, etc.– ($n = 321$). Al año de seguimiento, el cambio a otro IP fracasó en 187 pacientes (42%), en 27 (6%) por fracaso virológico (CVP > 500 copias/ml) y en 160 (36%) por suspensión del tratamiento. El riesgo relativo de fracasar fue cinco veces superior con el IP que con nevirapina, a expensas de un mayor número de cambios de tratamiento, sin que existieran diferencias significativas en el riesgo de fracaso virológico.

Simplificación con abacavir. Existen cinco estudios aleatorizados y un estudio caso-control prospectivo que analizan esta estrategia.

En un primer estudio aleatorizado se analiza la simplificación del tratamiento sustituyendo el IP por abacavir en pacientes con una CVP < 50 copias/ml, que no hubieran presentado fracaso virológico a tratamientos previos, continuando con los mismos ITIAN³⁴⁶. Se aleatorizó a 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 < 400 copias/ml (88% frente a 77%; $p < 0,05$) como inferior a 50 copias/ml (86% frente a 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 TRIZAL³⁴⁷, en el cual pacientes que han recibido tratamiento supresivo con IP son aleatorizados a recibir AZT + 3TC + ABC, administrados en una asociación fija en forma de un comprimido cada 12 h ($n = 106$), o a continuar con el IP ($n = 103$). Antes de iniciar el TAR, el 15% de los pacientes del grupo AZT + 3TC + ABC y el 21% del grupo IP habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos ITIAN. Analizando por intención de tratamiento, el 78% de pacientes de cada grupo presentaron una CVP < 400 copias/ml.

En un estudio suizo³⁴⁸ se aleatorizó a 163 pacientes con CVP < 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 zidovudina. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica (CVP < 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 ($p = \text{NS}$). Se produjo elevación de la CVP > 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 COLA30305³⁴⁹ incluyó a 87 pacientes, que se aleatorizaron a cambiar el IP por abacavir ($n = 58$) o a 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 < 50 copias/ml (78% frente a 76%, respectivamente; $p = \text{NS}$). 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 otro estudio aleatorizado, John et al³⁵⁰ incluyen a 37 pacientes con CVP < 400 copias/ml que reciben tratamiento con zidovudina o estavudina, lamivudina y un IP a continuar con el mismo tratamiento o a cambiar a AZT + 3TC (Combivir®) y abacavir. Un paciente que cambió el tratamiento presentó fracaso virológico y tres (14%) presentaron hipersensibilidad a abacavir. Se observó una ligera mejoría objetiva de la lipodistrofia en los pacientes que cambiaron el tratamiento.

Por último, en otro estudio comentado anteriormente, el 65% de pacientes tratados con abacavir y el 54% de los que continuaron con el IP presentaban una CVP < 500 copias/ml ($p < 0,05$) a las 48 semanas por intención de tratamiento³⁴⁰.

Tal y como se ha comentado en párrafos anteriores, existe un riesgo muy elevado de fracaso terapéutico y de desarrollo de mutaciones de resistencia a ITIAN cuando se utilizan pautas de simplificación consistentes en lamivudina, abacavir y tenofovir³⁵¹ y probablemente también con combinaciones de lamivudina, didanosina y tenofovir (http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/viread_deardoc.pdf).

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en la simplificación del TAR. Se han publicado los resultados del estudio NEFA³⁵². En este estudio se compara nevirapina ($n = 155$), efavirenz ($n = 156$) y abacavir ($n = 149$) en sustitución de IP en pacientes con CVP < 200 copias/ml. El 50, 58 y 46% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos ITIAN antes de iniciar el TAR con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas (CVP < 200 copias/ml) fue similar en los tres grupos (77, 72 y 77%; $p = \text{NS}$). El número de pacientes que presentaron fracaso virológico fue significativamente más elevado en el grupo de abacavir (6, 4 y 12%; $p < 0,05$), fracasando fundamentalmente los pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos. El número de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente menor en el grupo de abacavir (17, 17 y 6%; $p < 0,01$).

Simplificación con atazanavir. También se puede reducir el número de dosis y comprimidos utilizando un nuevo IP, atazanavir. En este caso se trata de un nuevo concepto de simplificación, ya que no se realiza para retirar el IP del tratamiento, sino para sustituir uno por otro de administración más sencilla y mejor perfil de tolerabilidad. A este respecto se han comunicado los resultados de un estudio piloto de simplificación sustituyendo lopinavir por atazanavir, en 22 pacientes con supresión virológica mantenida de 3 a 5 años. De los 22 pacientes, 18 completaron 48 semanas, los cuales mantuvieron todos la supresión virológica absoluta. De los 4 pacientes que abandonaron antes de las 48 semanas, sólo uno lo hizo por fracaso virológico. En los pacientes que completaron las 48 semanas se objetivó un descenso significativo en los niveles de colesterol y triglicéridos³⁵³. En el estudio BMS AI424-044, previamente descrito, en el que los pacientes procedentes de la rama de nelfinavir de un ensayo aleatorizado que comparaba nelfinavir con atazanavir son cambiados a atazanavir, se observa a las 72 semanas entre los 63 pacientes incluidos el mantenimiento de la eficacia y la mejora en el perfil lipídico²³².

Simplificación a regímenes de administración en pauta QD. Una forma de simplificación es la administración de un régimen QD a pacientes que han logrado un buen control con el TAR. En este sentido, en un ensayo clínico se aleatorizó a 355 pacientes o bien a seguir con el TAR con el que habían conseguido negativizar la carga viral y alcanzar unos linfocitos CD4+ de 540 células/μl de media, o a cambiar a una terapia QD constituida por ddI + FTC + EFV. En la semana 48, el 95% de los pacientes de la rama QD frente al 87% que seguían en su TAR previo ($p = 0,01$) tenían menos de 50 copias/ml de CVP³⁵⁴. En un estudio no aleatorizado se incluyó a 169 pacientes con CVP < 50 copias/ml, de los que 84 siguieron con su TAR habitual y 85 se cambiaron a la combinación ddI (dosis no ajustada) + TDF + NVP en régimen QD. Aunque la eficacia virológica de esta combinación fue buena (76% frente a 86% en análisis de intención de tratar), la cifra de linfocitos CD4+ disminuyó en la rama QD con un decremento medio de 95 linfocitos CD4+/μl³⁵⁵, por lo que en la actualidad esta combinación no debe utilizarse de forma rutinaria hasta que se tengan resultados más concluyentes respecto a su posología, seguridad y eficacia³⁵⁶.

Hay algunos pequeños estudios de simplificación a regímenes que contienen IP administrados en pauta QD, aunque el resto de fármacos no sigan esta pauta. En este sentido, además del atazanavir ya descrito, se han comunicado simplificaciones a regímenes que contienen amprenavir/r y saquinavir/r³⁵⁷⁻³⁶⁰.

Sin embargo, es necesario conocer que el impacto de perder por olvido o incumplimiento una dosis de medicación es mayor en un régimen QD que en un régimen de múltiples dosis diarias, ya que perder una dosis en un régimen de varias tomas diarias conlleva que el paciente esté desprotegido por sólo unas pocas horas, mientras que perder una dosis en un régimen QD puede conducir al paciente a estar desprotegido durante un período más prolongado, lo cual permite al virus infectar nuevas células y desarrollar resistencias³⁶¹.

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 un 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. La mejoría del perfil lipídico se ha evidenciado de forma más intensa y más consistente entre los distintos estudios cuando la simplificación se ha realizado con nevirapina.

En los pacientes sin fracaso previo de ITIAN no existen diferencias notables en eficacia entre los tres fármacos utilizados en la sustitución del IP. Sin embargo, en pacientes con fracaso previo con ITIAN 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 ITIAN, 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 puede simplificarse el tratamiento (*nivel A*).
2. En aquellos pacientes sin fracaso previo con ITIAN ni tratamientos subóptimos puede simplificarse el tratamiento indistintamente a efavirenz, nevirapina o abacavir (*nivel A*).
3. No se recomienda simplificar a abacavir, cuando existe fracaso previo con ITIAN (*nivel A*). Está contraindicada la simplificación a abacavir asociado a tenofovir y lamivudina, o a tenofovir y didanosina (*nivel C*).
4. En pacientes con carga viral indetectable, en su primera pauta terapéutica, es posible simplificar a una pauta QD consistente en ddI + FTC + EFV (*nivel A*), TDF + 3TC + EFV (*nivel B*) y, probablemente, a ddI + 3TC + EFV (*nivel C*).
5. Otras posibles simplificaciones referidas como estudios piloto en este apartado deben realizarse en el seno de ensayos clínicos y, de momento, no en la práctica clínica habitual (*nivel C*).

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 puede 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%^{174,233,249,362}. Además, se ha demostrado que una mala adherencia se asocia a una peor respuesta inmunológica³⁶³ y a un mayor riesgo de mortalidad^{174,233,364}. 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 medica-

ción. 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 pronósticos 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^{14,362}. 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 personas³⁶². Corregir los factores que puedan predecir una mala adherencia e incrementar los factores que la mejoran deben formar parte de la optimización del TAR.

El inicio de este tratamiento no es urgente en los pacientes con una infección crónica por el VIH¹⁴. 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^{14,365}. Es muy importante conocer los factores dependientes del paciente (aspectos laborales, restricciones dietéticas, etc.) para poder hacer un tratamiento a la medida de cada caso. Si se decide que el paciente inicie el TAR, es imprescindible que en el momento de la prescripción y la dispensación de los fármacos se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en todos los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido, la utilización de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales. Durante el TAR, la evaluación periódica de la adherencia es imprescindible y deberá tenerse en cuenta a la hora de tomar las 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 paciente¹⁴. 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 paciente¹⁴. Por último, es importante recordar que la adherencia decae con el tiempo de tratamiento y, por lo tanto, las estrategias diseñadas para optimizar la adherencia deben estar dirigidas no sólo a incrementarla, sino también a mantenerla constante de forma duradera³⁶⁶. En este sentido, se han identificado en otros contextos diversos factores que se asocian a la disminución de la adherencia con el tiempo³⁶⁷. Es imprescindible que conozcamos cuáles son las causas que se asocian a la disminución de la adherencia en nuestro medio para así poder optimizar las estrategias adecuadas con el objetivo de volver a incrementarla.

Todos estos aspectos han quedado analizados en el mayor estudio sobre adherencia realizado en nuestro país: el estudio GEEMA. Se incluyó a 3.004 pacientes que habían comenzado el tratamiento con nelfinavir, junto con otros antirretrovirales, entre enero de 1998 y diciembre de 1999, en 69 hospitales españoles. Entre los resultados que han sido publicados o comunicados 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 adherentes, y se ha comprobado la influencia que tienen los factores sociales y la comunicación entre médico y paciente en la adherencia, así como el poder pronóstico de la adherencia inicial al TAR sobre la eficacia, la progresión clínica y la mortalidad, y la diferencia en adherencia entre los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual. Sin duda, los resultados finales de este estudio podrán servir de referencia para evaluar aspectos relacionados con la adherencia al TAR en nuestro medio.

El GESIDA y el PNS, juntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹⁴, 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. Este documento está en proceso de actualización. Desde estas recomendaciones nos remitimos a ese documento para profundizar en este tema de la adherencia al TAR.

RECOMENDACIONES. Antes de comenzar el TAR debe prepararse 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, 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 al mismo. Para ello es necesario facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales del VIH. Si la adherencia es correcta, se controlará y reforzará, coincidiendo con las visitas clínicas (*nivel C*). El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinario, en el cual deben estar implicados no sólo el médico, sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria (*nivel C*).

Efectos secundarios TAR

En las tablas 14-19 se describen los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales que pueden ser agudos o a medio-largo plazo y específicos de fármaco o del grupo. En la tabla 14 se expone la toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales y en la tabla 15 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: anemia³⁶⁸, miopatía³⁶⁹, neuropatía³⁷⁰, toxicidad neuropsíquica³⁷¹, exantema y/o hipersensibilidad^{372,373}, hepatitis³⁷⁴⁻³⁷⁶, toxicidad gastrointestinal, pancreatitis³⁷⁷, insuficiencia renal y nefrolitiasis³⁷⁸.

El efecto secundario específico de grupo más importante de los ITIAN es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja, pero que si no se reconoce puede llegar a ser mortal (un episodio por cada 1.000 pacientes/año)³⁷⁹. La causa probablemente es secundaria a una toxicidad mitocondrial de los ITIAN por inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial. Puede haber manifestaciones clínicas y acidosis si el lactato es superior a 5-10 mmol/l. El cuadro clínico es subagudo y poco específico.

TABLA 14. Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia (%)	Sintomatología
ITIANt ¹	Toxicidad mitocondrial	20-40	Neuropatía periférica Miopatía Miocardiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia
ITINN ²	Hipersensibilidad	15-30	Exantema (variable en extensión y gravedad) Afectación multiorgánica Fiebre
IP ³	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión ⁴	Inflamación dérmica local	60-70	Dolor Tumoración

Las manifestaciones de toxicidad suelen manifestarse de forma aislada. Su aparición se produce generalmente durante los primeros 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.

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

²EFV puede tener toxicidad neuropsíquica como efecto adverso singular.

³IDV puede tener nefrolitiasis e insuficiencia renal como efecto adverso singular. ATV no comporta el riesgo de alteraciones metabólicas común a otros IP.

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

TABLA 15. Toxicidad de antirretrovirales por órganos y aparatos

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dependiente de la dosis)	Durante el primer trimestre de tratamiento Generalmente, cuadro clínico de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina < 8 g/dl o hay cuadro clínico de anemia) Eritropoyetina recombinante 100 U/kg SC o IV 3 veces/semana (si es absolutamente necesario mantener tratamiento con AZT)
Miopatía	AZT (dependiente de la dosis)	Después del primer semestre de tratamiento Generalmente, cuadro clínico de mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, aldolasa, LDH)	Toxicidad mitocondrial	Suspensión de AZT Si el cuadro clínico es intenso, prednisona 1-2 mg/kg/día
Neuropatía periférica	ddC (12-46%) ddI (13-34%) d4T (15-20%) (dependientes de la dosis)	Hipoestesia, parestesia o dolor en partes acras de las 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 si o con hidroxiurea Valorar el mantenimiento de fármacos potencialmente implicados si la sintomatología no es grave y no hay alternativas terapéuticas razonables Suspensión de fármacos implicados si la sintomatología es progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años) En dolor leve, capsicina tópica En dolor moderado-intenso, gabapentina ± benzodiazepinas; si no hay eficacia, valorar carbamazepina y/o amitriptilina (producen efectos secundarios colinérgicos) En dolor muy intenso, opiáceos
Toxicidad neuropsíquica	EFV (20-50%) (dependiente de la dosis) (más riesgo si la administración es concomitante con alimentos)	Durante el primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos subyacentes, y alteraciones motrices	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 EFV Suspender en casos de manifestaciones graves o invalidantes Administración por la noche, al menos 1-2 h después de la cena Valorar benzodiazepinas o neurolepticos si las alteraciones del sueño son persistentes Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético
Exantema y/o hipersensibilidad	ITINN (más frecuente NVP) (20%) IP (más frecuente APV) (3-5%) ITIAN (más frecuente ABC) (< 1%)	Durante los 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 ABC (haplotipo HLA-B*5701, DR7, DQ3)	Comienzo escalonado de dosis de NVP y evitación de corticoides profilácticos (no evitan riesgo e incluso lo pueden aumentar). La profilaxis con antihistamínicos no es eficaz Si el exantema es leve sin cuadro clínico de hipersensibilidad acompañante, puede mantenerse el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha Si el exantema es grave o hay sintomatología de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco En los casos donde pueda estar implicado ABC y la sintomatología no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 h más con una vigilancia estrecha para hacer el diagnóstico diferencial y valorar la evolución antes de retirar ABC Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran <i>Nunca reintroducir un fármaco retirado por hipersensibilidad</i>

(Continúa)

612 TABLA 15. Toxicidad de antirretrovirales por órganos y aparatos (Continuación)

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Hepatitis	ITIAN (más frecuente AZT y ddI) ITINN (más frecuente NVP) IP (más frecuente RTV)	El 50 % de los casos aparece en el primer semestre Aumento de transaminasas sin sintomatología (10-15 % de pacientes) Hepatitis clínica (< 1 %) Infección por VHB y VHC son los factores de riesgo más reconocidos	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (ITIAN), efecto tóxico-inmunológico (ITINN), efecto mixto (toxicidad directa, efecto de recuperación inmunológica en pacientes con hepatitis crónicas por virus B y C) en caso de IP, 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 (RTV a dosis plenas 40%, IDV 25%, NFV 25%, APV 25%, LPV/RTV 25%, SQV 5%) ITIAN con menor frecuencia que IP (particularmente AZT)	Sabor desagradable (RTV suspensión) Molestias digestivas altas (IDV y APV) Diarrea (NFV y LPV/RTV)	Multifactorial Inhibición de enzimas pancreáticas (IP) Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales)	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar adherencia al TAR Para la diarrea, dieta rica en alimentos astringentes o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida) Suspensión del fármaco si las molestias son persistentes o intensas
Pancreatitis	ITIAN (más frecuente ddI y d4T). Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea, y cuando se administra TDF con ddI	Generalmente, asintomática Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea	Toxicidad mitocondrial	Retirar el fármaco potencialmente implicado
Insuficiencia renal	IDV TDF	Elevación leve o moderada de creatinina. No suele ir acompañado de sintomatología	Nefritis intersticial por cristales (IDV) Alteración tubular (TDF)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina Suspensión del fármaco (en muy raras ocasiones)
Nefrolitiasis	IDV	Dolor cólico lumbar Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Precipitación de IDV 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 el ambiente es caluroso o hay pérdidas extraordinarias de líquidos). Evitar bebidas carbónicas AINE para el dolor Suspensión transitoria de IDV si el dolor es intenso. Suspensión definitiva de IDV si hay episodios repetidos sin desencadenante evidente Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético

64 AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CPK: creatinfosfocinasa; LDH: lactatodeshidrogenasa.

TABLA 16. Evaluación y tratamiento de la acidosis láctica

Evaluación	Tratamiento
Determinación rutinaria de lactato no está justificada Determinación de la lactatemia y un equilibrio ácido-base en: – Síntomas sugestivos de acidosis láctica – Síntomas generales inespecíficos y persistentes sin una causa evidenciable – Episodio previo de acidosis láctica y reinicio de TAR que incluya ITIAN – Embarazo – Tratamiento de la hepatitis C con ribavirina – Infecciones u otras descompensaciones agudas que requieran ingreso hospitalario	Suspensión del TAR 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 los ITIAN, se considerará esta posibilidad en primer término. Si no es así, deberán evitarse al menos AZT, d4T y ddI, y se vigilará estrechamente al paciente

TAR: tratamiento antirretroviral; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido.

TABLA 17. 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 la c-LDL según la presencia o no de enfermedad coronaria o riesgo equivalente (JAMA 2001;285:2486-97). Si triglicéridos > 500 mg/día, deberá tratarse la hipertrigliceridemia independientemente del c-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 IP Si las medidas previas no son eficaces, tratamiento farmacológico: – Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o con elevación moderada de c-LDL – Estatinas si elevación aislada del c-LDL. Utilizar pravastatina o atorvastatina si el tratamiento es concomitante con IP Precaución con coadministración de fibratos y estatinas (riesgo incrementado de toxicidad muscular)

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA 18. Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

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

IP: inhibidores de la proteasa.

co. Puede haber astenia, disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Es preciso mantener un alto grado de sospecha, pues a pesar de la relativa rareza de este cuadro, puede ocasionar la muerte, razón por la cual es muy importante efectuar un diagnóstico precoz. El tratamiento consiste en retirar los ITIAN de la pauta antirretroviral y hacer un control y un seguimiento de los niveles plasmáticos de lactato³⁷⁹ (tabla 16). El uso de ITIAN también se ha relacionado con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo del síndrome de lipodistrofia son multifactoriales³⁸⁰. Las pautas que incluyen estavudina han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia^{195,381}. De los efectos secundarios que son específicos del fármaco es muy importante saber reconocer la reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir. La reacción de hipersensibilidad a este fármaco es rara (3-4%), aunque puede ser fatal. Suele aparecer de for-

ma relativamente precoz (antes del primer mes) y evoluciona rápidamente³⁸². La sintomatología consiste en fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantema, lo cual dificulta distinguir este efecto de otros procesos. Existen marcadores específicos que permiten predecir el riesgo de hipersensibilidad a abacavir, aunque la relación coste-beneficio no justifica su uso clínico en la actualidad³⁷³. Si no se interrumpe abacavir o si se hace y se vuelve a reintroducir, puede aumentar la gravedad de los síntomas, e incluso se han descrito casos de fallecimiento. Por consiguiente, no se volverá a utilizar este fármaco ante un síndrome de hipersensibilidad³⁸².

Los efectos secundarios específicos de grupo más importantes de los ITINN son el exantema (no necesariamente cruzado entre los nevirapina y efavirenz) y la hipertransaminasemia que en general son leves o mode-

TABLA 19. Evaluación y tratamiento de la alteración de la distribución de la grasa corporal

Evaluación	Tratamiento
<p>Diagnóstico clínico</p> <p>Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal según la disponibilidad y las posibilidades económicas de cada centro</p>	<p>No hay medida alguna 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso > 5% del peso adecuado, ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal – Sustitución de antirretrovirales (IP, ITIAN): la retirada de los IP puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal, la retirada de análogos de timidina mejora la lipoatrofia (existen más estudios con d4T que con AZT) – Fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento): no son útiles, la hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal, pero este efecto puede alcanzarse con medidas más sencillas, seguras y baratas – Cirugía plástica (infiltración facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipoacúmulos accesibles): es el único tratamiento actual con resultados satisfactorios evidentes, la infiltración facial puede hacerse con grasa autóloga (generalmente, subcutánea abdominal) o con materiales protésicos (polimetilmetacrilato u otros)

La alteración de la distribución de la grasa corporal es una complicación prevalente y limitante de la calidad de vida en los pacientes que reciben TAR. Por ello consideramos conveniente que se evalúe la posibilidad de cobertura económica pública por parte de las autoridades sanitarias para realizar medidas objetivas de la composición corporal con fines preventivos o diagnósticos y para realizar infiltración facial en caso de lipoatrofia moderada o grave. IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.

rados, siendo infrecuentes los casos de síndrome de Stevens-Johnson y de hepatitis grave, que en especial se relacionan con la nevirapina³⁷⁵. De los efectos específicos del fármaco 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 confusiones), que suelen desaparecer a las 2-4 semanas, y que en menos de un 3% de casos obligan a interrumpir el tratamiento³⁷¹. 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. El riesgo es mayor cuando se utiliza ritonavir, ya sea como único IP o como potenciador de otro IP. Aunque la información es aún escasa, el nuevo IP atazanavir no parece compartir los efectos secundarios metabólicos del resto de los IP. La dislipemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de colesterol HDL (c-HDL); su manejo se comenta en la tabla 17^{383,384}. La resistencia a la insulina suele ser asintomática, aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas en un 2% de pacientes³⁸⁵ (tabla 18). Estas alteraciones metabólicas suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal. A corto plazo no se ha observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares³⁸⁶, aunque estudios de cohortes durante un período superior a un año han evidenciado que la duración del TAR es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica³⁸⁷.

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). Actualmente 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 el TAR aumenta progresivamente con el tiempo. La estimación de lipodistrofia moderada o grave en estos pacientes al cabo de 2 años es del 20%³⁸⁰. En la tabla 19 se discuten la evaluación y las opciones terapéuticas para el síndrome de lipodistrofia³⁸⁸⁻³⁹⁰.

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 desconocidos³⁹¹. Asimismo, se desconoce si la osteonecrosis es un efecto adverso del TAR. Es poco frecuente, se produce generalmente en el cuello del fémur y puede ser unilateral o bilateral. No se conocen los factores de riesgo, aunque se ha relacionado con el tratamiento con corticoides³⁹².

RECOMENDACIONES. Es necesario controlar la tolerancia y los efectos secundarios agudos del TAR durante las primeras 2-4 semanas, y se llevarán 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 le atienden. Se evitarán los fármacos que puedan potenciar patologías preexistentes. En los pacientes que reciben el TAR se recomienda solicitar al inicio un perfil lipídico y controlar cada 2-4 meses los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma. También se aconseja 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 ITINN, tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibidor 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 ITINN, hace que se puedan producir interacciones entre tres fármacos a la vez, sin olvidarnos del resto del tratamiento (convencional o alternativo) que pueda llevar el paciente, lo que hace tremendamente complejo la forma de llevar a estos pacientes. En las tablas 7, 8, 9 y 12 se especifican las dosis que deben administrarse cuando en el TAR se emplean estos fármacos en combinación^{253,393-417} o con otros fármacos (tuberculostáticos⁴¹⁸⁻⁴²⁹, metadona⁴³⁰⁻⁴³⁵, estatinas⁴³⁶⁻⁴³⁹, IFN/ribavirina y otros⁴⁴⁰⁻⁴⁴⁹) y aquellas asociaciones contraindicadas o no recomendadas. En la tabla 20 se especifican los ajustes de dosis de los fármacos antirretrovirales en caso de insuficiencia renal o hepática⁴⁵⁰⁻⁴⁶⁶.

Aunque sin duda alguna las interacciones más importantes son las farmacocinéticas, también existen algunas interacciones farmacodinámicas^{256,467-469} de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre zidovudina y estavudina o entre lamivudina y zalcitabina. Se ha visto que esta interacción tan sólo se produce si ambos fármacos se administran simultáneamente. En la actualidad, debido al tratamiento de los pacientes coinfectados por VHC con IFN y ribavirina, tiene también interés el hecho de que ribavirina haya mostrado antagonismo *in vitro* con zidovudina y estavudina. Sin embargo, un subestudio farmacocinético del APRICOT demostró que esta interacción no se produce en los pacientes tratados con estos fármacos⁴⁴⁷.

Datos recientes alertan sobre el riesgo de toxicidad mitocondrial con la asociación de ribavirina y didanosina. El uso concomitante de estos fármacos aumentó cinco veces el riesgo de toxicidad mitocondrial comparado con la asociación de ribavirina y otros ITIAN. Los pacientes que presentaron toxicidad habían recibido, en promedio, 18 meses de tratamiento con ddI y 5 meses con ribavirina. Tres de los 23 casos comunicados a la FDA fueron mortales. Se recomienda evitar esta asociación⁴⁶⁷.

En el estudio ACTG 384¹⁹¹, que comparaba la combinación de AZT + 3TC frente a ddI + d4T, ambas pautas administradas con efavirenz o nelfinavir, la combinación ddI + d4T se asoció significativamente a una mayor tasa de lipotrofia periférica, por lo que los autores incluso han propuesto retirar dicha combinación de los listados de asociaciones de ITIAN recomendadas en la actualidad.

Finalmente, otras interacciones farmacodinámicas tienen un carácter beneficioso como la que se produce entre micofenolato y algunos ITIAN (abacavir y didanosina) y de nucleótidos (ITIANt, tenofovir).

Con respecto a las interacciones farmacocinéticas, las más importantes son las metabólicas, que tienen lugar principalmente en el citocromo P450. Los antirretrovirales

pueden actuar como sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450. Se ha demostrado que en los pacientes infectados por VIH la actividad del CYP3A4 es un 20% menor y la del CYP2D6 un 40% menor. También se producen algunas interacciones metabólicas en la glucuroconjugación hepática. Por otra parte, cada vez está adquiriendo un mayor protagonismo la glucoproteína-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. ITIAN y nucleótidos: tienen pocas interacciones metabólicas. zidovudina se glucuroniza, por lo que otros fármacos pueden alterar su glucuroconjugación. Presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. Lamivudina, estavudina, zalcitabina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas. Con la nueva presentación de ddI en cápsulas entéricas se evitan las interacciones en la absorción que producían los comprimidos tamponados, de manera que actualmente la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas.

2. ITINN:

– Nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6.

– Efavirenz es un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de algunas isoenzimas como el CYP2B6.

– Delavirdina es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19.

3. IP:

– Ritonavir se comporta como inhibidor de las siguientes isoenzimas: CYP3A4 > 2D6 > 2C9 e inductor del CYP1A2, 2B6, 2C9/19, 3A4⁴⁷⁰ y de la glucuroconjugación. 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 del CYP2B6 y de la glucuroconjugación.

– Indinavir es un inhibidor del CYP3A4.

– Saquinavir es un inhibidor del CYP3A4.

– Amprenavir: es un inhibidor del CYP3A4 y, en menor proporción, del CYP2C19. Es probable que amprenavir presente efecto inductor sobre el CYP3A4³⁹⁵.

– Lopinavir/ritonavir inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuroconjugación y los CYP2C9/19⁴⁷¹.

– Atazanavir es inhibidor del CYP3A4 y de la difosfato de uridina-glucuroniltransferasa (UDPGT) 1A1, que también es la enzima encargada de la glucuroconjugación de la bilirrubina, y es por ello que con este fármaco es habitual el aumento de la bilirrubina total (especialmente en la no conjugada)⁴⁷².

– Tipranavir se diferencia del resto de IP en que es predominantemente un inductor enzimático. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con ritonavir, predomina el efecto inhibidor enzimático de ritonavir. No obstante, se

TABLA 20. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en la insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal		Insuficiencia hepática
ITIAN AZT	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) ClCr 10-50: 250-300 mg/12 h ClCr < 10: 250-300 mg/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
ddI ¹	ClCr ≥ 60	≥ 60 kg: 200 mg BID o 400 mg QD ClCr 30-59 100 mg BID o 200 mg QD ClCr 10-29 150 mg QD ClCr < 10 100 mg QD HD: no suplemento Administrar después de la HD	< 60 kg: 125 mg BID o 250 mg QD 75 mg BID o 150 mg QD 100 mg QD 75 mg QD Valorar reducción de dosis No hay recomendaciones
ddC	ClCr ≥ 40 ClCr 10-40 ClCr < 10 HD: 0,75 mg QD, después de la HD	0,75 mg TID 0,75 mg BID 0,75 mg QD	NRAD
d4T	ClCr ≥ 50 ClCr 26-49 ClCr 10-25 ClCr < 10 o HD	≥ 60 kg: 40 mg BID 20 mg BID 20 mg QD 20 mg QD	< 60 kg: 30 mg BID 15 mg BID 15 mg QD 15 mg QD, después de la HD NRAD
3TC	ClCr ≥ 50 ClCr 30-49 ClCr 15-29 ClCr 5-14 ClCr < 5 HD: administrar la dosis diaria post-HD	Dosis inicial: 150 mg 150 mg 150 mg 150 mg 50 mg	Dosis de mantenimiento: 150 mg BID 150 mg QD 100 mg QD 50 mg QD 25 mg QD NRAD
ABC	NRAD Evitar en IR terminal por falta de experiencia		IH leve: NRAD IH moderada: no hay datos IH grave: contraindicado
FTC	ClCr ≥ 50 ClCr 30-49 ClCr 15-29 ClCr < 15 o HD	200 mg/24 h 200 mg/48 h 200 mg/72 h 200 mg/96 h	No hay datos específicos. Probablemente NRAD basado en su eliminación principalmente renal
ITIANt TDF	Cl Cr ≥ 50 Cl Cr 30-49 Cl Cr 10-29 HD: habitualmente 300 mg una vez por semana (asumiendo tres sesiones de diálisis semanales de 4 h)	NRAD 300 mg/48 h 300 mg/72 a 96 h	NRAD
ITINN NVP	En 13 pacientes con IR leve-moderada no se requirió ajuste de dosis. En 6 pacientes en HD se redujo el AUC de NVP un 41%, por lo que se requiere una dosis adicional de 200 mg NVP post-HD		Los pacientes con alteración hepática leve no requieren ajuste de dosis. Aquellos con alteración moderada a grave pueden requerir ajuste de dosis. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos. En 4 pacientes con alteración hepática moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó un 41%. Algunos autores sugieren controlar los niveles plasmáticos de NVP si ASAT > 1,5 V.N. ya que observaron que este parámetro influía en los parámetros farmacocinéticos de NVP
EFV	No hay datos específicos Probablemente NRAD		Precaución por su elevado metabolismo hepático. Al administrar dosis únicas de 600 mg a pacientes con IH moderada-grave su AUC no se modificó. Sin embargo, la situación puede ser diferente con dosis múltiples. La coinfección por VHC o VHB se ha asociado con mayor frecuencia a niveles plasmáticos elevados de EFV (> 4.000 mg/ml). El control de los niveles plasmáticos de EFV puede ser de utilidad en estos pacientes

(Continúa)

TABLA 20. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en la insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática
IP		
IDV	No hay datos específicos Probablemente NRAD HD: probablemente NRAD si la función hepática está conservada (datos de un solo paciente)	IH leve-moderada por CH: 600 mg TID IDV/RTV: en pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC pueden requerirse reducciones importantes de dosis, incluso hasta IDV/RTV 200/100 mg/12 h, si bien la mayoría alcanzan niveles adecuados con IDV/RTV 400/100 mg/12 h Controlar los niveles plasmáticos
RTV	NRAD	IH leve-moderada: no hay datos IH grave: contraindicado
LPV/r	No hay datos específicos Probablemente NRAD	En pacientes con IH leve y moderada, el AUC de LPV libre en plasma aumentó un 32 y un 71%, respectivamente, comparado con pacientes con función hepática normal (en estos mismos pacientes, el AUC de RTV aumentó un 41 y un 185%, respectivamente) Precaución en pacientes con IH grave Controlar los niveles plasmáticos
SQV (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
NFV	No hay datos específicos Probablemente NRAD en IR leve-moderada No es probable que se elimine significativamente a través de la HD Datos de un paciente con IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de hemodiálisis de 4 h	Algunos autores recomiendan reducir un 25% la dosis en pacientes coinfectados por VIH/VHC sin cirrosis y un 50% en aquellos con CH Controlar los niveles plasmáticos
APV	No hay datos específicos Probablemente NRAD	Child-Pugh 5-8: 450 mg BID Child-Pugh 9-12: 300 mg BID
FOS	No hay datos específicos Probablemente NRAD	No hay datos específicos para FOS (sólo para APV)
ATV	No hay datos específicos	Considerar reducir la dosis de ATV a 300 mg/24 h (sin RTV) en pacientes con IH moderada Child-Pugh B. No se recomienda su uso en IH grave Child-Pugh C
TPV	No hay datos específicos	No hay datos específicos
Inhibidores de la fusión Enfuvirtida (T-20)	ClCr > 35 ml/min NRAD. No hay datos para establecer una recomendación de dosis con ClCr ≤ 35 ml/min	No hay datos

¹Con la formulación de ddI en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera 2 comprimidos de ddI 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; IR: insuficiencia renal; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; QD: una vez al día; BID: dos veces al día; TID: tres veces al día; ITIN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa.

recomienda mucha precaución a la hora de valorar posibles interacciones, ya que recientemente se han observado reducciones importantes en los niveles plasmáticos de diferentes IP potenciados con ritonavir al añadir tipranavir⁴¹⁷.

Las interacciones metabólicas en el citocromo P450 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 riesgo potencial de fracaso terapéutico. Las rifamicinas (rifampicina > > rifabutina), an-

tiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, 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.

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, y los efectos tóxicos de los sustratos pueden aparecer 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 a 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 = atazanavir >> saquinavir), delavirdina, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo voriconazol y fluconazol los menos inhibidores del CYP3A4), macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibidor), quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprima. Efavirenz, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibidor *in vitro* sobre algunas isoenzimas del citocromo P450.

En la actualidad, la inhibición enzimática que producen algunos IP (en especial ritonavir) o delavirdina se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros antirretrovirales que son sustratos del citocromo P450. 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). La mejora en la farmacocinética de los IP permite mejorar también la actividad frente a cepas resistentes de VIH (se ha visto, p. ej. con lopinavir/ritonavir), o compensar el efecto inductor enzimático que ejercen algunos ITINN.

Con respecto a la glucuronconjugación hepática, esta se efectúa, después de la oxidación, a través del complejo enzimático de las UDPGT. Diversos fármacos actúan como inductores o inhibidores de la glucuronconjugación. Paradójicamente, algunos inhibidores de citocromo P450 son inductores de la glucuronconjugación y viceversa. Así, por ejemplo, ritonavir y, en menor medida, nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y son inductores de las UDPGT. Atazanavir inhibe la UDPGT 1A1.

RECOMENDACIONES. Documentar en la historia clínica todos los medicamentos, los productos naturales y las medicinas alternativas para evaluar posibles interacciones. Tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario. Cuando se administren de forma simultánea dos o más fármacos con posible influencia en la actividad del citocromo P450, debe considerarse el control y seguimiento de los niveles plasmáticos para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica (*nivel C*).

Hepatopatía crónica y TAR

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 manejarse 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 de lamivudina, emtricitabina y 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 hepatotoxicidad por antirretrovirales tiene importancia en tanto que puede asociarse con enfermedad hepá-

tica clínica, progresión más rápida de la fibrosis, muerte o interrupción del TAR. La toxicidad hepática ha sido descrita con las tres familias de fármacos antirretrovirales, pero su incidencia y mecanismos patogénicos son diferentes de unos fármacos a otros⁴⁷³⁻⁴⁷⁵. La incidencia real es difícil de estimar ya que no existe una definición universal de hepatotoxicidad. Su tasa varía entre 6 y 18% de pacientes-año según los estudios, y es menor (5-10%) si sólo se tienen en cuenta toxicidades de grado III y IV^{374,473-477}.

La toxicidad hepática asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB) o el de la C (VHC), aunque la mayoría de ellos tolerarán el TAR sin problemas^{374,473-477}. Por otro lado, se ha demostrado el efecto beneficioso del TAR sobre la morbimortalidad global y sobre la de causa hepática en los pacientes infectados por el VIH⁴⁷⁸.

RECOMENDACIONES. En la actualidad no existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales en uso en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB (*nivel B*). Sin embargo, en estos pacientes se debe priorizar el uso de antirretrovirales con menor potencial de hepatotoxicidad (*nivel C*).

En caso de hepatotoxicidad asociada a TAR deberán retirarse los antirretrovirales si existe una sintomatología acompañante o las transaminasas se elevan más de diez veces del límite superior de la normalidad (toxicidad de grado IV), independientemente del mecanismo de toxicidad (*nivel C*). Si se elevan entre cinco y diez veces del límite alto de la normalidad, la suspensión del TAR debe considerarse de forma individual 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 (*nivel C*). El TAR se interrumpirá en caso de sospecha de toxicidad mitocondrial como mecanismo de hepatotoxicidad. En estos casos puede reintroducirse el TAR con fármacos con menor toxicidad o sin ella dependiendo de las características del paciente (*nivel C*). También se interrumpirá cuando haya reacción de hipersensibilidad, introduciendo otros antirretrovirales, y como alternativa podrán introducirse fármacos de la misma familia (*nivel C*).

Manejo de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

En estos pacientes pueden alterarse el metabolismo y la biodisponibilidad de los fármacos antirretrovirales con incremento de la toxicidad o alteración de su actividad antiviral^{454,462,479-485}. Pueden tomarse en consideración las siguientes situaciones:

- Hepatitis aguda: no existen estudios que demuestren la seguridad del empleo del TAR en esta situación.
- Hepatitis crónica sin signos de insuficiencia hepatocelular: esta situación es muy frecuente y la experiencia indica que pueden usarse los antirretrovirales a las dosis habituales. La eficacia del TAR no está comprometida en estas circunstancias. En estos casos, los ITIAN y efavirenz son más seguros que nevirapina o la mayoría de los IP.
- Hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular: en pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática grave se encuentra reducido el metabolismo de fármacos que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450 o de

la glucuronoconjugación. Efavirenz y tenofovir⁴⁶⁴ pueden administrarse a dosis plenas; sin embargo, nevirapina puede resultar especialmente tóxica, por lo que, si es posible, debe evitarse su uso. Los IP, por sus características metabólicas, precisan un ajuste en la dosis cuando haya insuficiencia hepática, tanto más cuanto más avanzada sea ésta (grado de Child-Pugh). Para reducir su toxicidad y preservar la actividad antiviral del IP puede ajustarse la dosis mediante la determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco una vez alcanzado el estado de equilibrio, si bien ni la determinación de niveles ni las concentraciones óptimas de antirretrovirales están suficientemente estandarizadas.

RECOMENDACIONES. En caso de hepatitis aguda es preciso interrumpir el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema (*nivel C*).

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

En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular se intentará ajustar la dosis dependiendo de las concentraciones plasmáticas especialmente en pacientes con sospecha de toxicidad (*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 IFN pegilado con ribavirina⁴⁸⁶. Este tratamiento, aunque menos eficaz, también es de elección en pacientes coinfectados por VHC y VIH⁴⁸⁷⁻⁴⁹¹. La pauta más adecuada de tratamiento con IFN pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por VIH y VHC está aún por definir. Resultados preliminares indican que estos pacientes deberían ser tratados al menos durante un año independientemente del genotipo⁴⁹⁰. El IFN es un fármaco inmunomodulador con múltiples efectos secundarios. En su forma pegilada tiene actividad antirretroviral con descensos de la viremia de aproximadamente 1 log₁₀⁴⁹⁰. Ribavirina es un análogo de nucleósido que se fosforila 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 antiviral^{467,492-496}. Recientemente se ha estudiado el efecto *in vivo* de la ribavirina sobre las concentraciones plasmáticas e intracelulares de zidovudina, estavudina y lamivudina y, a diferencia de los descritos *in vitro*, no se ha demostrado interacción significativa tras 8-12 semanas de tratamiento⁴⁴⁷. Sin embargo, la asociación de ribavirina con didanosina puede aumentar el riesgo de pancreatitis, acidosis láctica, y en el caso de pacientes con cirrosis, descompensación hepática^{497,498}.

RECOMENDACIONES. En caso de que sea posible, es preciso tratar la hepatitis crónica por VHC antes de iniciar el TAR (*nivel C*). No existen datos para recomendar la interrupción del TAR en pacientes con infección VIH estabilizada y una buena situación inmunológica con el fin de tratar el VHC con menor riesgo de toxicidad e interacciones (*nivel C*). Cuando se tratan ambas infecciones al mismo tiempo, debe realizarse un seguimiento estrecho

del paciente por el posible aumento de efectos adversos especialmente hepatotoxicidad, acidosis láctica, descompensación hepática en casos de cirrosis, pancreatitis, citopenias y toxicidad del SNC (*nivel B*). Si es posible, se evitará la asociación de ribavirina con ddI (*nivel B*). No se considera necesario un control y seguimiento especial de la replicación del VIH durante el tratamiento simultáneo con antirretrovirales y fármacos para la hepatitis crónica C (*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^{499,500}. En pacientes coinfectados por VHB y VIH existe experiencia en el tratamiento de la hepatitis B con lamivudina, emtricitabina, tenofovir y adefovir⁵⁰¹⁻⁵⁰⁵. Todos ellos han demostrado ser eficaces en disminuir la viremia por VHB, pero también pueden dar lugar a la selección de cepas resistentes de VHB. El tratamiento con adefovir a dosis de 10 mg/día en pacientes coinfectados por VIH y VHB por cepas de VHB resistentes a lamivudina fue bien tolerado y dio lugar a una reducción significativa del ADN de VHB en suero durante 3 años. En este mismo estudio, en los pacientes sin supresión de la replicación del VIH no se observó el desarrollo de mutaciones asociadas al tratamiento con adefovir que pudieran comprometer el tratamiento con tenofovir⁵⁰⁴. Es posible que las pautas de tratamiento antirretroviral que incluyen tenofovir y lamivudina (o emtricitabina) permitan un mejor control de la replicación del VHB y un menor riesgo del desarrollo de resistencias.

RECOMENDACIONES. En pacientes que deban recibir tratamiento para la infección por VHB, pero que no sean candidatos a recibir TAR, debe evitarse la monoterapia con lamivudina (o emtricitabina) 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 (*nivel C*). En pacientes con indicación de TAR y replicación del VHB se recomienda incluir en la pauta de tratamiento tenofovir y lamivudina (o emtricitabina) (*nivel C*). Si por cualquier motivo se suspende lamivudina (o emtricitabina) o tenofovir a un paciente con infección crónica por VHB, sin incluir otro fármaco con actividad anti-VHB se recomienda un seguimiento estrecho por la posibilidad de que ocurra un brote de hepatonecrosis (*nivel C*).

TAR en el embarazo y prevención de la transmisión maternofetal

Evidencias para la toma de decisiones

La transmisión maternofetal es la causa de prácticamente todos los casos de infección por VIH en niños. La tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre el 13 y el 48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos⁵⁰⁶, dado que, aunque la mayor parte de la trans-

TABLA 21. Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA	Paso a través de placenta (cociente RN/madre)	Carcinogenicidad en animales	Teratogenicidad en animales
AZT	C	0,85	Sí	Sí
ddC	C	0,3-0,5	Sí	Sí
ddI	B	0,5	No	No
d4T	C	0,76	Sí	No
3TC	C	1	No	No
ABC	C	Sí (ratas)	Sí	Sí
TDF	B	Sí (ratas)	No completado	No
FTC	B	¿?	No completado	No
SQV	B	Mínimo	No completado	No
IDV	C	Mínimo	Sí	No
RTV	B	Mínimo	Sí	No
NFV	B	Mínimo	No completado	No
APV	C	¿?	Sí	No
LPV	C	¿?	No completado	No
ATV	B	¿?	No completado	No
NVP	C	1	Sí	No
EFV	C	Sí (ratas)	Sí	Sí
Enfuvirtida (T-20)	B	¿?	No completado	No

FDA: Food and Drug Administration.

misión ocurre al final del embarazo y durante el parto, la lactancia materna es también una forma de transmisión muy efectiva, justificando el 40% de los casos de transmisión vertical en países subdesarrollados⁵⁰⁷. Además, en el mundo desarrollado, el éxito del TARGA, así como las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical, han reavivado el interés por la procreación tanto en parejas en que ambos miembros están infectados por el VIH como en parejas discordantes. A continuación se resumen las evidencias científicas sobre las que se basan las recomendaciones para el 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 PNS¹⁶.

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 pronóstico fundamental de transmisión¹⁶. Existe una clara correlación entre el nivel de CVP materna y el 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 la ausencia de transmisión (se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CVP < 1.000 copias/ml tratadas con antirretrovirales, y de 9,8% de mujeres no tratadas con CVP < 1.000 copias/ml, lo cual demuestra la importancia del TAR incluso en madres con CVP baja)⁵⁰⁸.

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH es imprescindible el conocimiento

de la situación de la infección 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, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente a VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, las estrategias que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el TAR y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical^{509,510}.

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

1. El tratamiento con zidovudina (500 mg/día vía oral [VO] comenzando entre las semanas 14 y 34 de la gestación, zidovudina intravenosa [IV] en el parto y zidovudina VO al recién nacido, durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión del 25,5 al 8,3%⁵¹¹. Sólo parte de la eficacia del zidovudina 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 profiláctico⁵¹², similar al que es capaz de disminuir la probabilidad de infección postaccidente ocupacional. Pautas cortas de zidovudina en países con pocos recursos resultan poco o nada efectivas a largo plazo⁵¹³.

2. Nevirapina en dosis única como único antirretroviral en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en un 50%⁵¹⁴, y es capaz de mantener su efectividad a los 18 meses en niños que se alimentan con lactancia materna⁵¹⁵. Sin embargo, la aparición de la mutación en la posición K103N a las 6 semanas posparto, en el 20% de las mujeres tratadas y en el 46% de los niños infectados tratados⁵¹⁶, asociado a la demostración de su ineficacia cuando se añade a un TAR estándar y la confirmación de riesgo de desarrollo de resistencias en un ECA realizado en Estados Unidos⁵¹⁷, desaconseja la utilización de este fármaco en dosis única en nuestro medio y cuestiona su utilización en el mundo subdesarrollado⁵¹⁸.

3. En estudios de cohortes se ha demostrado que la combinación de AZT + 3TC reduce la transmisión vertical a un 1,6%⁵¹⁹. Además, en algunos estudios observacionales de mujeres con TARGA, muchos de ellos con IP, la transmisión vertical ha sido del 0% (IC 95%, 0-2) y cifras por debajo del 3% se están observando tanto en nuestro país⁵²⁰ como en Europa⁵²¹ y Estados Unidos^{522,523}. Los datos de seguridad de los antirretrovirales para el feto son, en general, limitados. En la tabla 21 se puede observar la clasificación de la FDA de la seguridad de los antirretrovirales. De los datos disponibles, se puede destacar:

- Zidovudina es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugiere un riesgo, aunque sea muy pequeño, de toxicidad mitocondrial en niños nacidos de madres tratadas con ITIAN (no confirmado por otros autores).

- Es posible que, en un pequeño número de niños, la utilización de IP en la madre se asocie con riesgo de muy bajo peso al nacer^{521,524}.

– La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y la mayoría se catalogan como categoría “C” según la FDA (tabla 21). A la vista de los resultados de los estudios de teratogenicidad en animales y de la muy escasa información disponible en humanos, deben evitarse (hasta no disponer de más información) los siguientes antirretrovirales: zalcitabina, 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 limitada⁵²⁵.

– En un registro establecido en 1989 se recogen de forma prospectiva, hasta enero de 2004, los datos de exposición a antirretrovirales antes del parto y la evolución de 3.944 niños. La prevalencia de defectos al nacimiento entre los expuestos en el primer trimestre de embarazo ha sido de 3,1% nacidos vivos, cifra que no difiere significativamente de los nacidos no expuestos (2,1%)⁵²⁶.

En cuanto a la madre, 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 a zidovudina, posteriormente se han descrito casos relacionados con otros ITIAN, especialmente estavudina. Se han comunicado tres muertes maternas (y dos de los fetos) en el posparto inmediato en mujeres tratadas durante todo el embarazo con estavudina y didanosina en combinación con otros antirretrovirales (nevirapina o IP). La causa de la muerte se debió a acidosis láctica (dos de ellas con pancreatitis) que se presentó tardíamente en la gestación⁵²⁷. Además, la FDA ha comunicado más casos de acidosis láctica grave en mujeres embarazadas tratadas con d4T o d4T + ddI, incluyendo tres fallecimientos de mujeres y tres muertes fetales, por lo que desaconseja el uso de esta combinación, salvo que no existan otras alternativas terapéuticas, en cuyo caso el control y seguimiento deberán ser estrechos⁵²⁸. Se han comunicado casos aislados de acidosis láctica grave, no letales, en embarazadas tratadas con otros ITIAN, por lo que probablemente esta complicación se relacione también con otros fármacos del grupo⁵²⁹. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por nevirapina sería 12 veces superior en mujeres embarazadas con CD4+ > 250/ml⁵³⁰. Además, cualquier TAR que no sea radicalmente supresivo, tiene el riesgo potencial de que se desarrollen resistencias, hecho que debe tenerse en cuenta al diseñar cualquier pauta terapéutica, incluidas las de las mujeres embarazadas¹⁶.

La cesárea programada (realizada antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical del VIH se ha mostrado útil en algunas situaciones. En un metaanálisis de estudios de cohorte, cuando la cesárea se efectuó antes de la rotura de membranas el riesgo de transmisión disminuyó en cerca del 50% (*odds ratio* [OR], 0,43; IC 95%, 0,33-0,56). La probabilidad de transmisión disminuyó en un 87% para aquellos casos de cesárea programada y tratamiento con zidovudina (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 zidovudina (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 parto⁵³¹.

En un ensayo clínico europeo las mujeres con cesárea programada tenían una transmisión vertical significativamente más baja que las que tuvieron un parto vaginal (1,8% frente a 10,5%; $p < 0,001$). Sin embargo, en las pacientes tratadas con zidovudina, 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)⁵³² (influido probablemente por el escaso tamaño muestral de este grupo). Datos recientemente comunicados sugieren que en mujeres que se presentan al parto con carga viral inferior a 1.000 copias/ml, la cesárea electiva no es efectiva en disminuir el riesgo de transmisión: se observó una tasa de transmisión de 0,8% en cesárea electiva, frente a 0,7% en parto vaginal⁵²². Aunque inicialmente preocupó la morbilidad, un estudio realizado en Europa en más de 900 mujeres concluye que, al menos en nuestro continente, la cesárea electiva no presenta morbilidad grave en mujeres infectadas por VIH, y, por otro lado, el parto vaginal no está libre de riesgo, por lo que debe valorarse la indicación de profilaxis antibiótica en mujeres infectadas por VIH que precisan una episiotomía mediolateral⁵³³. La lactancia, en el mundo desarrollado, está contraindicada por el riesgo de transmisión de la infección.

RECOMENDACIONES:

1. En la actualidad el diagnóstico de la infección por VIH en la mujer embarazada permite prevenir la transmisión a su hijo, con una alta efectividad, por lo que la prueba del VIH debe incluirse en la evaluación de toda mujer embarazada.

2. El adecuado control de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical (*nivel B*). Es preciso que el tratamiento de la madre no sólo contemple el TAR sino también otros aspectos como son el fácil acceso a programas de metadona, la 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 la transmisión vertical. También se informará acerca de los efectos secundarios conocidos de los fármacos y de las incertidumbres respecto a la seguridad tanto de ella como del feto a medio y largo plazo. Es preciso 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*).

4. En la referencia 534 de la Bibliografía y en la dirección electrónica www.gesidaseimc.com se recoge la actuación en las diferentes situaciones. En todas ellas, además de los principios generales, hay que tener en cuenta:

– El objetivo del TAR es conseguir una CVP indetectable, con una combinación de fármacos antirretrovirales (*nivel B*). Uno de estos fármacos, en lo posible, debe ser zidovudina, que se administrará durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido. Incluso en aquellos casos donde se ha utilizado este fármaco en una pauta previa que ha fracasado, debe indicarse la forma IV en el parto y VO en el recién nacido (*nivel A*).

– No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico elevado (como efavirenz, zalcitabina e hidroxiurea) (*nivel A*) o con riesgo elevado de toxicidad sobre el feto (como

indinavir) o riesgo todavía poco definido (amprenavir, abacavir, lopinavir, tenofovir) (*nivel C*).

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

– No se recomienda la utilización de nevirapina como dosis única añadido a TARGA en el parto (*nivel A*). Tampoco se recomienda el inicio de TARGA con nevirapina en mujeres embarazadas con CD4+ > 250/ml si existen otras alternativas (*nivel B*).

– 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 TAR alguno o hacerlo sólo con zidovudina, está indicada la cesárea programada en las semanas 37-38 (*nivel A*). Probablemente también esté indicada en aquellos casos en que, a pesar del TAR, no se consigue una CVP suficientemente baja (p. ej., < 1.000 copias/ml) (*niveles B y C*).

– Las pacientes que quedan embarazadas estando en fracaso virológico son las que tienen un mayor riesgo de transmisión. En esta situación también debe utilizarse zidovudina (al menos en el momento del parto, sabiendo que es incompatible con estavudina), 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*).

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

– En cualquiera de las situaciones anteriores es obligada la administración de zidovudina IV 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 zidovudina VO a 2 mg/kg/6 h en las primeras 6 semanas (*nivel A*).

– Además, en todas las situaciones está indicado el TAR en el niño, más o menos intenso dependiendo del riesgo, incluyendo siempre zidovudina 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 embarazada¹⁶. En esa misma referencia se puede consultar las recomendaciones para las parejas serodiscordantes que desean tener descendencia.

PPE

PPE ocupacional

En estudios prospectivos se ha estimado que el riesgo de transmisión del VIH a personal sanitario tras exposición percutánea a sangre infectada es del 0,3^{535,536} y del 0,09% tras una exposición de membranas mucosas⁵³⁷.

En un estudio de casos y controles se ha demostrado que el tratamiento solamente con zidovudina reduce el riesgo de infección hasta en un 81%⁵³⁸, por lo que se aconseja la utilización de un TAR potente tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. En la actualidad no existen datos que permitan establecer recomendaciones firmes en la pauta, dosis o duración del tratamiento tras una exposición accidental; sin embargo, se sabe que para que la profilaxis sea eficaz es fundamental iniciarla antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el accidente^{539,540}. Basándose en los conocimientos actuales de la patogenia de la infección por el VIH, se recomienda un TAR que incluya al menos dos ITIAN que no se hayan administrado al paciente fuente y añadir un IP en caso de riesgo elevado⁵⁴¹. La duración de la profilaxis no está establecida, pero se considera que debe administrarse durante un período de 4 semanas.

Los CDC han clasificado los accidentes laborales en función del riesgo de adquisición de la infección y según el mismo, basan las directrices terapéuticas (tablas 22 y 23)⁵⁴². Los CDC recomiendan la administración de dos ITIAN en caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o una pauta TARGA en el caso de accidentes con riesgo elevado, lo que ya se aconsejaba en ediciones anteriores de estas Recomendaciones de GESIDA y PNS. El efavirenz no puede usarse en caso de embarazo y se ha de tener en cuenta que la elevada incidencia de exantema secundario puede confundirse con el exantema de la infección aguda al VIH. En cuanto a la nevirapina, aunque por su potencia, rapidez de acción y capacidad de prevención de la infección por VIH en modelos animales⁵⁴⁰, podría considerarse para profilaxis, no se recomienda por el riesgo de toxicidad hepática grave en este contexto⁵⁴³. Si se sabe o se sospecha de que el paciente fuente puede tener un virus resistente a uno o varios fármacos, es preciso seleccionar antirretrovirales sin resistencia cruzada con aquellos^{543,544}. Algún estudio ha demostrado que hasta el 38% de los virus de los casos fuente presentan mutaciones de resistencia, especialmente a ITIAN⁵⁴⁵. Esto podría ser una indicación para realizar estudios de resistencias en el caso fuente, pero sin demorar la instauración de la profilaxis en el paciente expuesto^{15,35}. Es necesario recordar que la intolerancia a los fármacos antirretrovirales entre el personal sanitario es muy elevada (50%)⁵⁴⁶ por lo que en caso de utilizar un IP, debe considerarse como primera opción lopinavir-ritonavir que combina tolerancia y potencia.

RECOMENDACIONES (niveles B y C). Debe iniciarse la administración precoz de TAR (inicio antes de 6 h) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. En la actualidad no existen datos que permitan aconsejar una determinada pauta de TAR. Se recomienda administrar dos ITIAN (zidovudina/lamivudina o estavudina/lamivudina) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de dos ITIAN más un IP (lopinavir-ritonavir o indinavir o nelfinavir) 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 medicamentos sin resistencia cruzada. Para iniciar el TAR de forma precoz se recomienda administrar la primera dosis de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de la profilaxis. Si se realizan estudios de resistencia en el caso fuente, no debe demorarse el inicio del TAR hasta disponer de los resultados.

TABLA 22. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) al VIH tras lesión percutánea

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente				
	VIH+ Clase 1 ³	VIH+ Clase 2 ³	Infección por VIH desconocida ⁴	Fuente desconocida ⁷	VIH-
Leve (riesgo bajo) ¹	Se recomienda PPE con dos fármacos	Se recomienda PPE con tres fármacos	No recomendada; considerar PPE ⁶ con dos fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ⁵	No recomendada; considerar PPE ⁶ con dos fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada
Grave (riesgo elevado) ²	Se recomienda PPE con tres fármacos	Se recomienda PPE con tres fármacos	No recomendada; considerar PPE ⁶ con dos fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ⁵	No recomendada; considerar PPE ⁶ con dos fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada

¹Lesión superficial o con aguja no hueca.²Lesión amplia o punción profunda o con gran cantidad de sangre.³VIH+ Clase 1: infección asintomática o con carga viral baja (< 1.500 copias/ml); VIH+ Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.⁴Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar.⁵Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada.⁶El término "considerar PPE" indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable.⁷Fuente desconocida (p. ej., aguja procedente de un contenedor).

PPE: profilaxis postexposición; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Nota: este Comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 h) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH.

En la actualidad no existen datos que permitan recomendar una determinada pauta de TAR. Se recomienda la administración de dos ITIAN (AZT/3TC o d4T/3TC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de dos ITIAN más LPV-RTV o IDV o NFV o EFV, en el caso de accidentes de riesgo elevado.

Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada.

Se recomienda mantener el tratamiento durante 4 semanas.

Modificada de MMWR 2001;50(RR-11):1-42.

PPE no ocupacional

El riesgo de transmisión del VIH a partir de una fuente infectada es del 0,67% tras inyección intravenosa⁵⁴⁷, del 0,4% tras inyección percutánea⁵³⁶, del 0,05 al 0,8% tras penetración (vaginal o anal) o recepción vaginal y del 0,8 al 3% tras recepción anal⁵⁴⁸.

Las ventajas e inconvenientes de la PPE no ocupacional han sido analizadas por diferentes autores e instituciones en relación con la patogenia de la infección VIH, la información procedente de otras profilaxis frente al VIH (exposición ocupacional, transmisión vertical) y datos procedentes de

experimentación animal. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no ocupacional con antirretrovirales^{17,549-552}. Recientemente se ha publicado una revisión que recopila la experiencia mundial de los datos observados sobre la efectividad de este tipo de intervención preventiva⁵⁵³.

Los inconvenientes de la PPE no ocupacional son fundamentalmente dos. En primer lugar, que no está exenta de riesgos a tenor de la información de que se dispone⁵⁵³⁻⁵⁵⁵. En segundo lugar, se corre el riesgo de que su difusión pueda perjudicar las estrategias de prevención primaria, en el sentido de que una supuesta "profilaxis para el mismo día"

TABLA 23. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) mucocutánea al VIH¹

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente				
	VIH+ Clase 1 ⁴	VIH+ o Clase 2 ⁴	Infección por VIH desconocida ⁵	Fuente desconocida ⁸	VIH-
Poco volumen (riesgo bajo) ²	Se recomienda PPE con dos fármacos	Se recomienda PPE con dos fármacos	No recomendada; considerar PPE ⁷ con dos fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ⁶	No recomendada; considerar PPE ⁷ con dos fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada
Gran volumen (riesgo elevado) ³	Se recomienda PPE con dos fármacos	Se recomienda PPE con tres fármacos	No recomendada; considerar PPE ⁷ con dos fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH ⁶	No recomendada; considerar PPE ⁷ con dos fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada

¹Sólo está indicado el seguimiento si hay evidencia de contacto mucoso o pérdida de integridad de la piel (p. ej., dermatitis, herida abierta o abrasión).²Salpicadura de unas gotas.³Salpicadura amplia o chorro de sangre.⁴VIH+ Clase 1: infección asintomática o con carga viral baja (< 1.500 copias/ml); VIH+ Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.⁵Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar.⁶Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada.⁷El término "considerar PPE" indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable.⁸Fuente desconocida (p. ej., salpicadura de sangre situada en un lugar inadecuado).

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Para la Nota y la Fuente véase la tabla 22.

TABLA 24. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) al VIH tras relación sexual*

Evaluar las consideraciones previas y el riesgo	Situación infectiva de la fuente				
	Infección VIH conocida			Infección desconocida	
	Riesgo apreciable	Riesgo bajo ¹	Riesgo mínimo	Riesgo bajo ²	Riesgo mínimo
Recomendación PPE	Se recomienda	Se considera ²	No recomendada	Se considera ³	No recomendada

Consideraciones previas a la administración de PPE: la exposición es esporádica y excepcional, se acude antes de 48-72 h tras la exposición, existe capacidad de seguimiento clínico de la persona expuesta.

Valoración del riesgo:

Riesgo apreciable (0,8-3 %): recepción anal con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo.

Bajo riesgo (0,05-0,8 %): recepción vaginal con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; recepción anal sin eyaculación; recepción vaginal sin eyaculación; penetración anal, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; penetración vaginal, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; sexo orogenital receptivo o activo con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo.

Riesgo mínimo (0,01-0,05 %): sexo oral sin eyaculación. Recepción vaginal con preservativo 0,001% si infección desconocida. Penetración vaginal o rectal con preservativo, riesgo 20 veces menor que sin él.

¹Si la fuente tiene una carga viral elevada (> 5.000 copias/ml), tiene infección aguda, estado avanzado de la infección o enfermedad indicativa de sida, se considerará de riesgo apreciable.

²Si la persona fuente es usuaria de drogas por vía parenteral (UDVP) o pertenece a grupos con prevalencia $\geq 10\%$, se equipara a la persona fuente con el estado serológico VIH+ conocido y pasan a considerarse como riesgo apreciable.

³El término "considerar PPE" indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Nota: este Comité recomienda la administración precoz de TAR (desde el accidente hasta las 72 h). No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una pauta concreta de TAR. Se recomienda la administración de dos ITIAN (AZT/3TC o d4T/3TC) más LPV/RTV o IDN o NFV o EFV, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento durante 4 semanas.

*Modificado de: Guía de actuación para profilaxis no ocupacional del VIH. Enferm Infec Microbiol 2002;20:391-400.

podría relajar la seguridad en las prácticas sexuales o la inyección de drogas. Hay antecedentes al respecto; por ejemplo, en la ciudad de San Francisco, la generalización del TARGA se asoció a una disminución en la seguridad de las prácticas sexuales^{550,556}. Sin embargo, cuando la PPE va acompañada de la oportuna intervención de educación sanitaria, puede reducir las prácticas de riesgo^{549,557-559}.

En la "Guía de actuación para la PPE no ocupacional al VIH"¹⁷ del Centro de Estudios Epidemiológicos sobre Sida de Cataluña (CEESCAT), el PNS y el GESIDA se insiste en dos aspectos clave de la PPE:

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

2. La decisión de llevar a cabo PPE con antirretrovirales ha de ser tomada por el médico y el paciente de forma individualizada, valorando sus beneficios y riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas de riesgo (tablas 24 y 25). La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico

y/o las prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TAR recibido por el paciente fuente caso de estar infectado por el VIH y la existencia de factores de riesgo añadidos^{17,553}.

RECOMENDACIONES (nivel C). No se recomienda el uso generalizado de PPE no ocupacional con antirretrovirales debido a que todavía no es evidente que suponga 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*) exposición de riesgo excepcional, y *d*) garantía de seguimiento clínico y analítico del paciente.

Nuevas estrategias

Interrupciones estructuradas del tratamiento

Existen nuevos datos sobre las IST que permiten mejorar los conocimientos de estas estrategias. Las IST se han

TABLA 25. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) tras exposición percutánea*

Evaluar las consideraciones previas y el riesgo	Riesgo apreciable	Riesgo bajo ¹	Riesgo mínimo
Recomendación PPE	Se recomienda	Se considera ³	No recomendada

Valoración del riesgo:

Riesgo apreciable (0,8-3 %): compartir jeringuillas o agujas usadas; pinchazo profundo o con abundante hemorragia con una jeringuilla de forma inmediata tras haber sido usada.

Bajo riesgo (0,05-0,8 %): utilizar una jeringuilla usada de origen desconocido; pinchazo superficial o con una pequeña hemorragia con una jeringuilla de forma inmediata tras haber sido usada; contacto de sangre abundante con las mucosas.

Riesgo mínimo (0,01-0,05 %): compartir el resto del material: recipiente, el agua de la preparación, el filtro, los algodones, etc.; pinchazo accidental con una pequeña hemorragia con una jeringuilla de procedencia desconocida.

Para las Consideraciones previas a la administración de PPE, las notas voladas 1 y 3, la Nota y la Fuente, véase la tabla 24.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Modificado de: Guía de actuación para profilaxis no ocupacional del VIH. Enferm Infec Microbiol 2002;20:391-400.

planteado, generalmente, por alguno de los siguientes tres objetivos:

1. Estimulación de la respuesta inmune celular en pacientes con una CVP indetectable (autoinmunización).
2. Reversión de mutaciones del VIH, en pacientes en mult fracasado, previo al reinicio de un TAR de rescate, generalmente Mega-TARGA.
3. Reducción de la exposición al TAR, principalmente en pacientes con una CVP indetectable, para prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas).

Los estudios que intentan la autoinmunización se han diseñado como IST intermitentes⁵⁶⁰, con una duración fija de los períodos "sin tratamiento". En el resto, las IST son permanentes⁵⁶¹, hasta alcanzar los objetivos predeterminados (desaparición de los efectos adversos, reversión de las 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 inmune 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, en parte, en contextos de primoinfección pero no en la infección crónica⁵⁶². Un estudio piloto y un ensayo clínico, ambos con un pequeño número de pacientes, y un estudio observacional efectuado en 133 pacientes, demostraron que aunque era posible inducir una respuesta inmunespecífica frente al VIH, el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia de TAR fue muy bajo⁵⁶³⁻⁵⁶⁵. En el último estudio las tasas fueron del 17 y del 8% a las 12 y 56 semanas de parar el TAR, respectivamente.

Las IST previas a un TAR de rescate tienen como objetivo revertir las resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales³³⁰, 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 TAR. Tres estudios recientemente publicados^{309,310,331}, ya apuntados en el apartado de tratamiento de rescate, han demostrado que las interrupciones del TAR de 3 o 4 meses no comportan beneficio virológico ni inmunológico alguno en comparación con continuar con el mismo TAR y, por el contrario, existe un mayor riesgo de progresión clínica de la enfermedad, por lo que se desaconseja. Datos preliminares indican que interrupciones de menor tiempo (2 meses) seguidas de mega-TARGA podrían tener un beneficio virológico e inmunológico adicional³⁰⁸.

En un contexto similar, en pacientes con una CVP detectable y en mult fracasado, se han experimentado las llamadas interrupciones parciales de tratamiento (IPT), que consisten en interrumpir generalmente los IP, manteniendo el tratamiento con ITIAN, a los cuales el virus es resistente. Esta estrategia permite contener la replicación viral, al perpetuar las mutaciones virales que condicionan una baja capacidad replicativa, prolongando la supervivencia, al menos temporalmente, de linfocitos CD4+^{267,566}. Estas IPT se plantearían como apoyo hasta disponer de nuevos fármacos de rescate.

Para reducir la exposición al TAR, las IST tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida y, además, reducir costes, todo esto sin exponer a los pacientes al riesgo de progresión a sida⁵⁶⁷. Los pacientes incluidos suelen tener una CVP indetectable, con cifra de linfocitos CD4+ > 500-800/ μ l en el momento de la interrupción. Ésta se mantendría hasta que la cifra de linfocitos CD4+ cayera a un determinado nivel preestablecido (p. ej., 350 cél./ μ l), momento en el que se reanudaría el TAR. Esta estrategia (vacaciones terapéuticas) parece relativamente segura en los pacientes con un nadir de linfocitos CD4+ elevado (> 350/500 cél./ μ l)^{567,568}, verdadero factor pronóstico del descenso linfocitario⁵⁶⁹, y podría emplearse en pacientes respondedores que iniciaron su primer tratamiento con linfocitos CD4+ > 500/ μ l. La estrategia del uso o retirada del TAR guiada por valores de linfocitos CD4+ se está estudiando en el ensayo CPCRA-SMART.

Por el contrario, los ciclos de interrupciones intermitentes del TAR no parecen útiles. Un estudio piloto que evaluó administrar TAR a semanas alternas dio unos resultados preliminares satisfactorios⁵⁶⁰. Sin embargo, un ensayo clínico que evaluaba esta estrategia en comparación con continuar el TAR o suprimirlo hasta que cayera la cifra de linfocitos CD4+ a un determinado umbral, tuvo que ser suspendido prematuramente por la alta tasa de fracasos virológicos (> 50%) en la rama de TAR a semanas alternas⁵⁷⁰. Otro ensayo clínico que evaluaba ciclos de 4 semanas de parada del TAR con 8 semanas de TAR en comparación con TAR continuo, no observó beneficio virológico ni inmunológico alguno ni redujo la toxicidad⁵⁷¹.

Diversos estudios de IST han puesto de manifiesto los riesgos de esta estrategia. El síndrome retroviral agudo, el síndrome poliadenopático o los acontecimientos oportunistas menores no son frecuentes⁵⁶⁹. El desarrollo de resistencias no es despreciable (generalmente la M184V y K103N) cuando se utilizan antirretrovirales de baja barrera genética^{572,573}, llegándose a recomendar la suspensión de estos fármacos una semana antes que los demás antirretrovirales para prevenir las resistencias.

RECOMENDACIÓN. No se recomienda la IST como forma de autoinmunización (*nivel B*), ni como parte de una estrategia de rescate (*nivel A*) ni los ciclos de IST para reducir la exposición al TAR para mejorar la calidad de vida y evitar la toxicidad (*nivel A*). La suspensión continua del TAR con el fin de reiniciar el TAR cuando la cifra de linfocitos CD4+ caiga a un determinado nivel preestablecido (p. ej., 350 cél./ μ l) debe efectuarse en el contexto de estudios clínicos (*nivel C*).

Tratamientos inmunomediados

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

Citocinas: IL-2

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la IL-2, administrada de forma intermitente vía SC (4,5 a 7,5 MU/12 h durante 5 días cada 8 semanas) en combina-

ción 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^{574,575}. 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 actualmente se están realizando dos grandes estudios, con seguimiento a 5 años: el SILCAAT (1.400 sujetos con cifra de linfocitos CD4+ entre 50 y 300 cél./μl) y el ESPRIT (4.000 pacientes con cifra de linfocitos CD4+ > 300 cél./μl).

Un ensayo clínico efectuado en Francia⁵⁷⁶, en pacientes discordantes inmunológicos con una cifra de linfocitos CD4+ < 200 cél./μl demostró que la administración de varios ciclos de IL-2 en combinación con TARGA fue más efectiva que sólo TARGA para conseguir la restauración inmunológica (cifra de linfocitos CD4+ > 200 cél./μl) a los 6 meses de iniciado el tratamiento (81% frente a 33%). El tratamiento con IL-2 no aumentó la carga viral. Ningún paciente presentó progresión clínica de la enfermedad. Este estudio es el que permitió el uso compasivo de IL-2 en Francia y España para esta situación clínica.

Los efectos adversos del tratamiento con IL-2 son moderados y dependientes de la dosis. Consisten en síntomas generales como fiebre, malestar general, mialgias, etc. Se presentan unas 4 h después de la inyección, y alcanzan su máxima intensidad en el cuarto y quinto día del ciclo, para mejorar a las 24 h de la finalización. También pueden existir nódulos en el lugar donde se realizó la inyección.

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. 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./μl (*nivel A*).

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, sin embargo no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico y clínico⁵⁷⁷. En la actualidad las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental y no pueden recomendarse para su uso clínico.

Nuevos antirretrovirales

A pesar de la larga lista de antirretrovirales disponibles actualmente, las evidencias inicialmente descritas: imposibilidad de erradicar la infección por el VIH con la terapéutica actual, necesidad de adherencia estricta al tratamiento para conseguir supresión viral mantenida, aparición de efectos adversos tardíos, y desarrollo de resistencias cruzadas a las diferentes clases o familias de antirretrovirales, imponen la necesidad de búsqueda de nuevos fármacos que aminoren esas barreras.

Las formulaciones nuevas de fármacos preexistentes (estavudina 100 mg, nelfinavir 625 mg, saquinavir 500 mg), y la reciente aprobación de otros (emtricitabina, atazanavir, fosamprenavir, enfuvirtida), mejoran la conveniencia, la eficacia y la tolerancia de las opciones terapéuticas, como ya se ha apuntado en otras partes de este documento.

El desarrollo de antirretrovirales activos frente a cepas virales resistentes se centra tanto en productos que inhiben dianas conocidas (retrotranscriptasa y proteasa), como sobre nuevas dianas (inhibidores de la entrada, de la fusión o de la integración viral)⁵⁷⁸. Estos últimos, al actuar sobre otros pasos del ciclo viral, *per se* no tienen resistencia cruzada con los actuales. Describiremos aquellos en fases de desarrollo algo más avanzada y que tengan opciones de entrar en el uso clínico.

De la familia de los análogos de nucleósidos destaca reverse (D-D4FC). Es un análogo de la citidina, con una vida media de 17 h que permite el uso en pauta QD. Es capaz de inhibir cepas con mutaciones 184V y TAMs, aunque es menos activo en presencia del complejo Q151M y de la mutación K65R⁵⁷⁹. A dosis de 50, 100 o 200 mg/día consigue, en monoterapia, reducciones de 1,67 log₁₀ de la CVP en 10 días⁵⁸⁰. La toxicidad mitocondrial es baja, y posiblemente menor con la forma enantiómera L-D4FC⁵⁸¹. Actualmente se encuentra en ensayos en fase IIb, en pacientes con resistencia previa a ITIAN. Entre otros posibles candidatos de esta familia, está el amdoxovir (DAPD)⁵⁸², análogo de guanósina, activo también frente al VHB y a cepas resistentes a ITIAN, salvo en presencia de la K65R o L74V. La cristaluria con nefropatía obstructiva y depósitos corneales pueden frenar su desarrollo⁵⁸³. El SPD-754⁵⁸⁴, análogo de citosina como lamivudina y el Reverse, también es activo frente a cepas resistentes a zidovudina y lamivudina. La asociación a este último disminuye la concentración intracelular al 16% sin modificar las plasmáticas, por posible competencia de la fosforilación. En pacientes sin TARGA previo alcanza reducciones de 1,44 log₁₀ copias/ml a los 10 días en monoterapia⁵⁸⁵.

La mutación K103N, que confiere resistencia cruzada a toda la familia de los nucleósidos, exige la búsqueda de compuestos que salven la resistencia a efavirenz y nevirapina. TMC-125 es muy efectivo *in vitro* a cepas resistentes a los ITIAN. En pacientes sin TARGA previo, las reducciones de la CVP son de 2 log₁₀ copias/ml a los 7 días⁵⁸⁶. Actualmente está en ensayo fase IIb, en búsqueda de dosis, y por el momento existen pocos datos de eficacia clínica. En un estudio sobre 16 pacientes resistentes a ITINN, consiguió reducciones de 0,89 log₁₀ en 7 días⁵⁸⁷. El número de comprimidos a administrar puede ser una limitante. El GW678248 es otro ITINN en fase de desarrollo, con buena actividad frente a cepas resistentes. DPC 083 y DPC-961, promesas de hace 2 años, han casi desaparecido en el desarrollo.

De la familia de los IP, tipranavir ha alcanzado la fase de acceso expandido, continuando con los ensayos fase III. Es el primer IP no peptídico. Consigue en pacientes sin TARGA previo, asociado a ritonavir, reducciones de 1,64 log₁₀ a los 14 días⁵⁸⁸. Es activo frente a la mayoría de cepas con fracaso a múltiples IP^{589,590}, siendo necesarias tres o más mutaciones universales de resistencia asociada a IP (UPAM, mutaciones en las posiciones 33, 82, 84 y 90) para conferir resistencia a tipranavir⁵⁹¹. La dosis utilizada en los dos grandes ensayos clínicos que actualmente se realizan es de 500 mg (cápsulas de 250 mg) con 200 mg de ritonavir, en pauta BID. El otro prometedor IP es el TMC 114. También es un IP no peptídico, de vida me-

dia superior a 10 h, lo que permite su uso en pauta QD, y muy sensible incluso a cepas con mutaciones de multirresistencia (UPAM) a IP⁵⁹². Por ahora está en fase 2.

Por último, los desarrollos de fármacos sobre nuevas dianas se centran en los diferentes pasos de la entrada del VIH, inhibidores de: el receptor CD4 (BMS-488043), de la unión gp120-CD4 (Cyanovirina-N), de receptores de quimioquinas CCR5 y CXCR4 (SCH-D, PRO-140, UK 427), y de la fusión de membrana (T-1249). El SCH-D es una pequeña molécula, inhibidora del receptor CCR5, que permite su administración VO, en pauta BID, con una potente actividad antirretroviral (reducción 1 log₁₀ a los 10 días). Es posible que tenga efecto "postantibiótico", al comprobar que durante la primera semana de "lavado" tras su supresión no existía replicación viral⁵⁹³. El T-1249 ha detenido su desarrollo por el momento, a pesar de haber demostrado su eficacia en pacientes sin TARGA previo, como en pacientes con resistencia demostrada a enfuvirtida (T-20). Tiene la ventaja farmacocinética de que se administra en pauta QD, y consigue reducciones de 1,96 log₁₀ copias/ml de CVP en pacientes multitratados, a los 14 días⁵⁹⁴. Existen revisiones actualizadas de estos posibles nuevos fármacos^{578,595}.

Coste comparativo de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales

En los últimos años, gracias al tratamiento antirretroviral, se ha reducido la mortalidad relacionada con el sida

a la vez que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la terapia antirretroviral tiene un elevado coste, por lo que en un entorno donde los recursos son limitados, es necesario gestionar correctamente las inversiones económicas. Por este motivo se planteó por ello introducir en estas guías unas tablas comparativas de los costes de las diferentes combinaciones de tratamiento antirretroviral utilizadas como terapia de inicio, ya que existen diferencias sustanciales entre ellas. Para la elaboración de la tabla 26 se ha utilizado el precio de venta laboratorio (PVL) con IVA (4%) incluido. En la primera parte se indican los costes mensuales en euros (€) de las distintas terapias de inicio recomendadas en la tabla 5. En el margen izquierdo se indican los costes de cada análogo de nucleósidos y el acumulado de ambos. En el margen superior figura el coste del tercer fármaco y en la intersección de ambos figura el coste de la combinación. En la tabla 27 se puede consultar el coste de los distintos antirretrovirales a las dosis utilizadas habitualmente.

Agradecimientos

Por su contribución en la elaboración de estas guías, queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. L. Guerra, F. Laguna y F. Parras. Por sus comentarios al borrador expuesto en la web del GESIDA y del PNS, queremos agradecer a los Dres. P. Arazo, C. Álvarez, J.R. Arribas, A. Burgos, M. Cotarelo, R. Delgado, I. de José, J. Lavara, L.F. López-Cortés, D. Podzamaczer, M.J. Pérez-Eliás, F. Pulido y P. Vallejo, así como a R. Espacio.

TABLA 26. Combinaciones de TAR en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 5 (1.ª parte)

					Tercer fármaco			EFV		NVP		LPV/r	
					2 ITIAN			293,59		221,21		402,83	
Pautas preferentes													
3TC/FTC		156,37	Combivir			321,70	615,29		542,91		724,53		
			AZT	Retrovir 300 mg	164,04	320,41	614,00		541,62		723,24		
			AZT	CombinoPharm	123,04	279,41	573		500,62		682,24		
			TDF			319,80	476,17	769,76		697,38		879	
			ABC			250,02	406,39	699,98		627,60		809,22	
			ddI 400 mg			171,02	327,39	620,98		548,60		730,22	
Pautas preferentes-ITIAN alternativos													
ddI		400 mg	171,02	AZT	Retrovir 300 mg	164,04	335,06	628,65		556,27		737,89	
				AZT	CombinoPharm	123,04	294,06	587,65		515,27		696,89	
3TC/FTC		156,37	d4T	Zerit 30 mg	157,32	313,69	607,28		534,90		716,52		
			d4T	Zerit 40 mg	162,57	318,94	612,53		540,15		721,77		

Coste mensual (PVL + IVA en euros) en función de la pauta seleccionada.

TABLA 26. Combinaciones de TAR en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 5 (2.ª parte)

				<div>Tercer fármaco</div> <div>2 ITIAN</div>					ATV/r ¹	IDV/r ²	IDV	NFV	SQV/r ³
									488,20	243,07	289,95	363,23	381,88
Pautas alternativas													
3TC/FTC	156,37	Combivir		321,70	809,90	564,77	611,65	684,93	703,58				
		AZT Retrovir 300 mg	164,04	320,41	808,61	563,48	610,36	683,64	702,29				
		AZT CombinoPharm	123,04	279,41	767,61	522,48	569,36	642,64	661,29				
		TDF	319,80	476,17	964,37	719,24	766,12	839,40	858,05				
		ABC	250,02	406,39	894,59	649,46	696,34	769,62	788,27				
		ddI 400 mg	171,02	327,39	815,59	570,46	617,34	690,62	709,27				
Pautas alternativas-ITIAN alternativos													
ddI 400 mg	171,02	AZT Retrovir 300 mg	164,04	335,06	823,26	578,13	625,01	698,29	716,94				
		AZT CombinoPharm	123,04	294,06	782,26	537,13	584,01	657,29	675,94				
3TC/FTC	156,37	d4T d4T 30	157,32	313,69	801,89	556,76	603,64	676,92	695,57				
		d4T d4T 40	162,57	318,94	807,14	562,01	608,89	682,17	700,82				
Pautas en caso de no poder usar IP o ITINN													
ABC	250,02	3TC/FTC	156,37	Trizivir		543,15	¹ ATV/r 300/100 mg/24 h ² IDV/r 800/100 mg/12 h ³ SQV-CGD/r 1.000/100 mg/12 h						
				AZT Retrovir 300 mg	164,04	570,43							
				AZT CombinoPharm	123,04	529,43							

Coste mensual (PVL + IVA en euros) en función de la pauta seleccionada.

TABLA 27. Coste mensual de los antirretrovirales de uso más frecuente

Nombre comercial	Presentación	Dosis diaria	PVL + IVA (4%) mensual
Agenerase®	150 mg 240 cápsulas	600 mg/12 h	249,58
Combivir®	150/300 mg 60 comprimidos rec.	1 comprimidos/12 h	321,70
Crixivan®	400 mg 180 cápsulas	800 mg/8 h	289,95
Crixivan®	400 mg 180 cápsulas	800 mg/12 h	193,30
Emtriva®	200 mg 30 cápsulas	200 mg/24 h	156,37
Epivir®	300 mg 30 comprimidos cub. pelicular	300 mg/24 h	156,37
Fortovase®	200 mg 180 cápsulas blandas	1.200 mg/8 h	415,08
Fortovase®	200 mg 180 cápsulas blandas	1.000 mg/12 h	230,60
Fuzeon®	90 mg/ml 60 viales + 60 disol + 60 jer + 180 toallas	90 mg/12 h	1618,75
Hivid®	0,75 mg 100 comprimidos	0,75 mg/8 h	131,70
Invirase®	200 mg 270 cápsulas dura	1.000 mg/12 h	332,11
Kaletra®	30 blister 6 cápsulas	3 cápsulas/12 h	402,83
Norvir®	100 mg 4 × 84 cápsulas blandas	100 mg/12 h	49,77
Retrovir®	300 mg 300 comprimidos	300 mg/12 h	164,04
Reyataz®	150 mg 60 cápsulas	300 mg/24 h	463,32
Sustiva®	600 mg 30 comprimidos cub. pelicular	600 mg/24 h	293,59
Trizivir®	300/150/300 mg 60 comprimidos rec.	1 comprimidos/12 h	543,15
Videx®	250 mg 30 cápsulas	250 mg/24 h	106,88
Videx®	400 mg 30 cápsulas	400 mg/24 h	171,02
Viracept®	250 mg 270 comprimidos recub.	1.250 mg/12 h	363,23
Viramune®	200 mg 60 comprimidos	200 mg/12 h	221,21
Viread®	245 mg 30 comprimidos recub.	1 comprimidos/24 h	319,80
Zerit®	30 mg 448 cápsulas	30 mg/12 h	157,32
Zerit®	40 mg 448 cápsulas	40 mg/12 h	162,57
Ziagen®	300 mg 60 comprimidos	300 mg/12 h	250,02
Zidovudina®	300 mg 300 cápsulas	300 mg/12 h	123,04

PVL + IVA en euros.

Bibliografía

- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto. 1.ª ed. Vol. 3. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995; p. 1-12.
- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto. 4.ª ed. Vol. 10. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997; p. 1-16.
- GESIDA. Tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14 (Supl 1):1-52.
- Miró 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.
- Miró 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.
- 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.
- Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, 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 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
- BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2003.
- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. October 29, 2004.
- Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292:251-65.
- 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, Miró JM, Carmona A, García 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, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:53-60.
- Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José 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, Alpeuz A, García-Alcaide F, Del Romero J, Tural C, et al. Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. Grupo de consenso español sobre profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:391-400.
- 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.
- 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, Stanley K, Parras Vázquez F. La historia natural de los antirretrovirales: el *continuum* de su evaluación. *Med Clin (Barc)* 1999;112(Supl 1):59-66.
- Alberdi JC, López-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.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998;351:543-9.
- Delta. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
- 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.
- 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.
- Mcroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
- 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;11:101-5.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- 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.
- Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997;336:1531-2.
- 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, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28.
- Kelleher AD, Carr A, Zaunder 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 WG. Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy. *AIDS* 2001;15:591-9.
- Plana M, García F, Gallart T, Miró 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.
- 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.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger 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.
- 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.
- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351:228-30.

46. Peña JM, Miró JM. Restauración inmunológica en pacientes con sida. ¿Réquiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999;113:375-8.
47. 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.
48. Pulido F, Peña JM. Síndromes de reconstitución inmune. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 2001*. Madrid: Doyma, 2002; p. 53-74.
49. 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.
50. 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;12:235-40.
51. 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;13:35-43.
52. 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.
53. 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.
54. García 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.
55. Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Pérez-Eliás MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naïve human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2002;35:1005-9.
56. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershow RC, Katzenstein DA, et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. *Virology Quality Assurance Program*. *AIDS* 1999;13:2269-79.
57. Anónimo. Guidelines for the performance of CD4+ T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-17.
58. 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.
59. 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;12:9-14.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
64. 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.
65. 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.
66. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1967-9.
67. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996;2:625-9.
68. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001;15 (Suppl 5):171-81.
69. 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.
70. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996;52:541-6.
71. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998;12:111-5.
72. Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Dronda F, Antela A, Dehertogh P, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance, and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS* 2002;16:47-52.
73. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis* 1998;177:1514-20.
74. Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP, et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998;3:215-20.
75. Fatkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, Schwenk A, Franzen C, Reiser M, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:1485-9.
76. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
77. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, Collier A, Feinberg J, Ribaud H, et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naïve, human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:918-23.
78. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
79. Dieleman JP, Gyssens IC, Van Der Ende ME, De Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-8.
80. González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
81. González de Requena D, Blanco F, García-Benayas T, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17:443-5.
82. 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.
83. Gallego L, Barreiro P, Del Río R, González de Requena D, Rodríguez-Albariño A, González-Lahoz J, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004;38:430-2.
84. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.
85. Clevener P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002;16:2311-5.
86. 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.
87. Duval X, Lamotte C, Race E, Descamps D, Damond F, Clavel F, et al. Amprenavir Inhibitory Quotient and Virological Response in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on an Amprenavir-Containing Salvage Regimen without or with Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:570-4.
88. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3907-16.
89. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4171-5.
90. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998;148:1667-86.
91. 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.
92. 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.
93. 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.

94. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267:483-9.
95. 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.
96. Wain-Hobson S. Is antigenic variations of HIV important for AIDS and what might be expected in the future? En: Morse SS, editor. *The Evolutionary Biology of Viruses*. New York: Raven Press, 1994; p. 185-209.
97. 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.
98. Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine-resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990;88:8S-10S.
99. 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.
100. 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.
101. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999;13:123-7.
102. Oari SH, Respass R, Weinstock H. A comparative analysis of Virco Antivirogram and ViroLogic PhenoSense phenotypic assays for drug susceptibility of HIV-1. *Antiviral Ther* 2000;5:49.
103. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (VirtualPhenotype). *Antiviral Ther* 2000;5:49.
104. Miró JM, Pumarola T, García F. Prevalence of transmission of HIV-1 drug resistant mutations in patients with primary HIV-1 infection in Barcelona (Spain). XIII International AIDS Conference. Durban, 2000.
105. Puig T, Pérez-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.
106. Gómez-Cano M, Rubio A, Puig T, Pérez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998;12:1015-20.
107. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer E, Rubio A, Clotet B, et al. Changes in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in Spain. *AIDS* 2001;15:1894-6.
108. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, Cohen CJ, Baxter JD, Zhang H, et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001;134:440-50.
109. Sax PE. Meeting notes from the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Resistance rates in treatment-naïve patients. *AIDS Clin Care* 2003;15:80.
110. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
111. 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.
112. 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 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *J Infect Dis* 1995;171:1172-9.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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):51-9.
119. 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 Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:83-93.
120. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, Del Giudice P, Mondain V, Montagne N, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000;5:65-70.
121. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-18.
122. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:579-88.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Mazzotta F, Lo CS, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F, et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPhoRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:268-80.
127. Pérez-Eliás MJ, García-Arota I, Muñoz V, Santos I, Sanz J, Abaira V, et al. Phenotypic or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther* 2003;8:577-84.
128. 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.
129. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WAIII, 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.
130. 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.
131. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaria del Plan Nacional sobre el Sida. [Consulta: 11/5/2004]. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm>.
132. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33-9.
133. Stekler J, Collier A. Treatment of Primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:81-7.
134. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004;113:937-45.
135. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1452-8.
136. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK Jr, Lennox J, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003;163:2097-100.
137. 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.
138. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, Von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000;14:2333-9.
139. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C, et al. Effect of Treatment during versus after Acute Retroviral Syndrome (ARS) on HIV Viral Load and CD4 Cell Counts within 3 Years of Infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 23].
140. Blattner WA, Ann OK, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, et al. Rapid Clearance of Virus after Acute HIV-1 Infection: Correlates of Risk of AIDS. *J Infect Dis* 2004;189:1793-801.

141. Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A, et al. Virological and immunological effects of short course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:2049-54.
142. Portsmouth S, Imami N, Pires A, Stebbing J, Hand J, Nelson M, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy is effective and well tolerated. *HIV Med* 2004;5:26-9.
143. 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.
144. 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.
145. Oxenius A, Yerly S, Ramírez 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfeld M, Allen T, Johnston M, Lee P, et al. Limited Durability of Immune Control following Treated Acute HIV Infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 24].
150. Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, Arvieux C, et al. Final Results of the Multicenter Prospective PRIMSTOP Pilot Trial. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 395].
151. Miró JM, Plana M, García F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, et al. Structured Treatment Interruptions (STI) in Patients Receiving HAART within 90 days after onset of Primary HIV-1 Infection (PHI) Symptoms: Spontaneous Control of Viremia in only one Third of Cases after Four Cycles Off Therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract ThOrB1437].
152. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Gigué F, Flynn T, Johnston M, et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS* 2003;17:1086-9.
153. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Laughlin M, Krzywick R, Pignosn C, et al. Early control of HIV replication in primary HIV-Infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS* 2001;15:1437.
154. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Miguéles SA, Justement JS, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus specific responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002;185:61-8.
155. Ravot E, Tambussi G, Jensen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziesicz J, et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:619-22.
156. Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellfsen K, Ciuffreda D, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with ciclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002;109:681-8.
157. 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.
158. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK, et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002;415:331-5.
159. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo Y, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003;9:27-32.
160. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, et al. Randomized, Placebo-controlled, Phase I/2a Evaluation of the Safety, Biological Activity and Antiretroviral Properties of an Axiopox Virus Vaccine Expressing HIV gag-pol and Interferon-gamma in HIV-1-Infected Subjects. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 169].
161. Kinloch S, Perrin L, Hoen B, Lampe F, Phillips A, Goh L, et al. Evaluation of 2 Therapeutic HIV Vaccination Regimens in HAART-treated Primary HIV Infection Subjects following Analytical Treatment Interruption: QUEST PROB3005, a Randomized, Placebo-controlled Study. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 168].
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Mellors JW, Muñoz 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.
167. 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.
168. 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.
169. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Muñoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:2455-9.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;188:1421-5.
174. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139:810-6.
175. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts < 350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003;37:951-8.
176. 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.
177. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
178. 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.
179. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
180. Pulido F, Arribas JR, Miró JM, Costa MA, González J, Rubio R, et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:343-50.
181. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA III, et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850-61.
182. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003;17:987-99.
183. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-63.
184. Staszewski S, Morales-Ramírez 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.

185. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital 2004 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. Disponible en: http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/book_toc.html.
186. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 2004.
187. Peiperl L, Volberding P. HIV InSite Knowledge Base. University of California San Francisco and San Francisco General Hospital, 2004. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>.
188. Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2001.
189. 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.
190. Pollard R, Ivey 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. Seattle, 2002 [Abstract 411-W].
191. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-303.
192. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304-15.
193. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
194. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Castillo S, Bonny T, Thorpe D, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
195. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Lonca M, et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naïve Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 716].
196. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-9.
197. Gathe J, Podzamczar D, Johnson M, Tressler R, Brun S. Once-Daily vs. Twice-Daily Lopinavir/ritonavir in Antiretroviral-Naïve Patients: 48-Week Results. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 570].
198. Arribas JR, De Jesús E, Campo R, Jemsek J, Gallant JE, Gazzard B, et al. for the study 934 Team. The Combination of Tenofovir DF (TDF), Emtricitabine (FTC) and Efavirenz (EFV) Has Significantly Greater Response vs Fixed Dose Zidovudine/Lamivudine (CBV) and EFV in Antiretroviral Naïve Patients: A 24-week preliminary analysis. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow: November 14-18, 2004.
199. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2003;8:339-46.
200. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract TuOrB1189].
201. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, et al. Early Non-Response to Tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC) in a Randomized Trial Compared to Efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 Unplanned Interim Analysis. 43th ICAAC Chicago, 2003 [Abstract: H-1722a].
202. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once-daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir. Gilead Sciences, Inc. 2003 October 14.
203. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple NRTI regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003;17:2045-52.
204. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
205. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P, et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naïve HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-5.
206. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002;7:81-90.
207. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naïve persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001;2:317-22.
208. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio García R, Podzamczar D, et al. 3-year durability of response with an Efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estambul, 2001.
209. 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.
210. Stein A, Luskin-Hawk R, Pegram S. Efficacy of efavirenz in combination with stavudine (d4T) and didanosine (ddI) in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients (Study 044). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1999 [Abstract I-1982].
211. Montaner JSG, Saag MS, Barylski C, Siemon-Hryczuk D. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV-infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 2002.
212. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-9.
213. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, D'Arminio MA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002;185:1062-9.
214. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3:296-303.
215. 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-naïve patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
216. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, De Jesús 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.
217. Petersen A, Antunes F, Arasteh KN, Soebel 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 [Abstract 205].
218. 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.
219. 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.
220. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, Koopmans PP, Sprenger HG, Juttmann JR, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999;13:53-8.
221. 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.
222. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
223. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004;189:265-72.
224. Ruane P, Mendonca J, Timmerman A, Cernohous P, Bauer E, Bernstein B, et al. Kaletra vs Nelfinavir in antiretroviral-naïve subjects: week 60 comparison in a phase III, blinded, randomized clinical trial. The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Buenos Aires, 2001.
225. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.

226. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, Lundgren JD, Nielsen H, Obel N, et al. The Danish Protease Inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000;182:744-50.
227. 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;13:9-16.
228. Rodríguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 *versus* nelfinavir in antiretroviral therapy naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:22-32.
229. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, De Jesús E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir *versus* twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18:1529-37.
230. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:18-29.
231. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS* 2003;17:2603-14.
232. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Atazanavir With Stavudine and Lamivudine in Patients Previously Treated With Nelfinavir or Atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:684-92.
233. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:105-10.
234. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D, et al. Viral break through after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS* 2003;17:768-70.
235. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
236. Piliero PJ, Shachoy-Clark AD, Para M, Preston S, Lou I, Drusano G, et al. A Study Examining the Pharmacokinetics of Abacavir and the Intracellular Carbovir Triphosphate (GSK Protocol CNA10905). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA. Category A – Antimicrobial Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and General Pharmacology Session 179 – Poster Session – Antiviral Pharmacology, 2003 [Abstract: A-1797].
237. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Wit FW, Lange JM, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once-daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000;14:77-82.
238. García F, Knobel H, Sambeat MA, Arrizabalaga J, Aranda M, Romeu J, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000;14:2485-94.
239. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Higgs C, Fletcher C, Johnson C, et al. Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) Pharmacokinetics (PKs) in HIV + Subjects: 1,000/100 mg BD vs 1,600/100 and 2,000/100 mg Once-Daily (OD). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, 2003 [Abstract: A-1612].
240. Gazzard BG, De Jesús E, Cahn P, Castillo H, Zhao H, Gordon D, et al. Abacavir (ABC) Once-Daily (OAD) plus Lamivudine (3TC) OAD in Combination with Efavirenz (EFV) OAD is Well-Tolerated and Effective in the Treatment of Antiretroviral Therapy (ART) Naive Adults with HIV-1 Infection (ZODIAC Study: CNA30021). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA. Category Late-Breakers Abstracts Session 167-Slide Session-HIV-II, 2003 [Abstract: H-1722b].
241. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003;17:1017-22.
242. Maggioriolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001;6:249-53.
243. Ribera E, Rodríguez D, Soler A, Rubio M. Efficacy And Safety Of Nevirapine, Didanosine And Lamivudine As A Once-Daily Highly Active Antiretroviral Therapy In Adult HIV-1-Infected Naive Patients. 9th European Aids Conference (Eacs) Warsaw Poland. 1st Eacs Resistance & Pharmacology Workshop, 2003 [Abstract 7.3/1].
244. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, León A, et al. Early virological failure and occurrence of resistance in naive patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. XIII International HIV Drug Resistance Workshop; 2004 8-12 June; Tenerife (Spain) [Abstract 156].
245. Montaner JS, Saag MS, Siemon-Hryczky P. FOCUS Study: saquinavir QD regimen *versus* efavirenz QD regimen 24 week analysis in HIV-infected patients. En: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: December 16-19, 2001 [Abstract I-670].
246. 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.
247. 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.
248. Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. Improvement in Virologic, Immunologic, and Clinical Outcomes in Clinical Practice from 1996 to 2002. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 558].
249. 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.
250. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999;13:271-8.
251. 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.
252. Casado JL, Knobel H, Sabido R, Ruiz I, Rodríguez 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 [Abstract I-1719].
253. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH. [Consulta: 05/05/2004]. Disponible en: <http://www.interaccioneshiv.com>.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
258. Bennett D, Smith A, Heneine W, McCormick L, Zaidi I, Garcia-Lerma G, et al. Geographic variation in prevalence of mutations associated with resistance to antiretroviral drugs among drug-naive persons newly diagnosed with HIV in ten US cities, 1997-2001. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract 787].
259. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 43].
260. Landman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, et al. Low Genetic Barrier to Resistance Is a Possible Cause of Early Virologic Failures in Once-Daily Regimen of Abacavir, Lamivudine, and Tenofovir: The Tonus Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 52].
261. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor Virologic Responses and Early Emergence of Resistance in Treatment Naive, HIV-infected Patients Receiving a Once-Daily Triple Nucleoside Regimen of Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 51].
262. Cavert W, Notermans DW, Staskus K, Wietgreffe 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.
263. 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.
264. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001;15:2379-84.

265. 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.
266. 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 [Abstract 93].
267. 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.
268. 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 [Abstract 448].
269. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res* 1999;27:348-52.
270. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002;16:21-9.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Dronda F, Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Garcia-Arata I, Antela A, et al. Phenotypic cross-resistance to nelfinavir: the role of prior antiretroviral therapy and the number of mutations in the protease gene. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:211-5.
275. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friberg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004;189:1802-10.
276. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003;17:955-61.
277. De Jesús E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and Safety of GW433908/RTV in PI-experienced Subjects with Virological Failure (24 Week Results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003 (Abstract 178).
278. 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.
279. 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 [Abstract 45].
280. 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.
281. Munsiff A, Watson-Bitar M. How Effective are Various Types of HAART after Failure of an Initial Nefinavir-Based Regimen? *Int Conf AIDS* 2000;13.
282. Danner S, Brun S, Sylte J, Isaacson 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 [Abstract I-1925].
283. Isaacson J, Kempf D, Calvez V, Cohen-Codar I, Descamps D, Guillevie 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: February 24-28, 2002 [Abstract 559-T].
284. Cohen-Codar I, Boer F, Terrier R, Guillevie E, Pellier D, Ngo Van P, et al. Pre-Registrational Use of ABT 378/r in Heavily-Experienced Patients: the French ATU Program Experience. Abstract: I-1926. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2001 [Abstract: I-1926].
285. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Díaz B, Valencia E, Jiménez-Nacher I, et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antiretroviral drug families. *HIV Clin Trials* 2002;3:304-9.
286. Postel N, Wolf E, Ruemmelein N, Buchberger A, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Universal protease associated mutations (UPAMS) are responsible for lopinavir/ritonavir (LPV/R)-based HAART-failure: analysis of 79 patients based on genotyping. 9th European AIDS conference (EACS) 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop. Varsovia, 2003 [Abstract 3.4/9].
287. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002;16:2081-3.
288. Bertz R, Li J, King M, Kempf D, Podzameczer D, Flexner C, et al. Lopinavir Inhibitory Quotient (IQ) Predicts Virologic Response in Highly Antiretroviral (ARV)-Experienced Patients Receiving High-Dose Lopinavir/ritonavir (LPV/r). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 134].
289. Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1324-33.
290. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, González-García J, Cohen C, McGovern R, et al. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with 2 NRTIs in patients who have experienced virologic failure with prior pi-containing regimen(s): 24-week results from BMS. 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract 117].
291. 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;13:23-8.
292. 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 [Abstract 558-T].
293. Casado JL, Moreno A, Marti-Belda P, Sabido R, Pinheiro S, Bermúdez E, et al. Overcoming resistance: virologic response to a salvage regimen with the combination of ritonavir plus indinavir. *HIV Clin Trials* 2003;4:21-8.
294. Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, Labarga P, Garcia-Henarejos A, Barreiro P, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002;16:1964-6.
295. Schmidt B, Korn K, Moschik B, Paatz C, Ueberl K, Walter H. Low level of cross-resistance to amprenavir (141W94) in samples from patients pretreated with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3213-6.
296. Telzir, Scientific Discussion, 2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm>.
297. Brun S, Kempf D, Isaacson 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 [Abstract 452].
298. 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 [Abstract I-1918].
299. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP. Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:194-5.
300. Ledergerber B, Lundgren JD, Fusco GP, Weber R, Wit F, Castelli F, et al. Factors Contributing To The Success Of Art Following Three Class Virologic Failure: The PLATO Collaboration. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract 576].
301. 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.
302. Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient. *AIDS* 2001;15:117-9.
303. Youle M. Salvage treatment in HIV disease. *Int J STD AIDS* 2001;12:286-94.
304. 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): [Abstract 21].
305. Arrizabalaga J, Iribarren JA, Pinilla J, Rodríguez 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. South Africa: Durban, 2000 [Abstract WePB4164].
306. Paredes R, Puig T, Arno A, Negro E, Balagué 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.

307. 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.
308. Katlama C, Domínguez S, Goullain C, Duvivier C, Delaunay C, Legrand M, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004;18:217-26.
309. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martínez-Picado J, Paredes J, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188:977-85.
310. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-46.
311. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002;16:797-8.
312. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, Vergis EN, Klingman K, Mellors J, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir; 908) With Lopinavir/Ritonavir (LPV/R) In HIV-1-Infected Adults Results In Substantial Reductions In Amprenavir (APV) And LPV Concentrations: Pharmacokinetic (PK) Results From Adult ACTG Protocol A5143. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003 [Abstract H-855a].
313. Zala C, Patterson P, Coll P, Bouzas MB, Kaufman S, Gun A, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with Lopinavir/R plus either Saquinavir or Amprenavir in heavily pretreated HIV-infected patients. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract TuPeB4492].
314. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, Taburet AM, Droz C, Le Tiec C, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir ± an additional boost with ritonavir: 1-year results of PUZZLE 1-ANRS104 study. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 585].
315. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002;16:798-9.
316. Harrigan PR, Miller MD, McKenna P, Brumme ZL, Larder BA. Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1067-72.
317. Miller MD, Margot N, Lu B, Zhong L, Chen SS, Cheng A, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis* 2004;189:837-46.
318. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002;16:1257-63.
319. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1-infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:313-20.
320. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV-infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.
321. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.
322. Katlama C, Arasteh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract LB2].
323. Trottieri B, Arasteh K, Henry K, Katlama C, Lazzarin A, Montaner J, et al. Durability of Response of Enfuvirtide through 48 Weeks in the TORO Trials. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003 [Abstract: H-835].
324. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Gafour Z, Salgo M. Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract 116].
325. Walmsley S, Clotet B, Cooper D, Lalezari J, Nelson M, O'Hearn M, et al. Efficacy of enfuvirtide in subgroups of patients through 48 weeks of therapy in the TORO trials. 9th European AIDS Conference (EACS). Varsovia, 2003 [Abstract 7.3/15].
326. Reyataz, Scientific Discussion, 2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>.
327. De Jesús E, Grinsztajn B, Rodríguez C, Nieto-Cisneros L, Coco J, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS A1424-045. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 547].
328. Gathe J, Kohlbrener VM, Pierone G, Arasteh K, Rubio R, LaLonde R, et al. Tipranavir/Ritonavir Demonstrates Potent Efficacy in Multiple Protease Inhibitor Experienced Patients: BI 1182.52. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003 [Abstract 179].
329. Mayers DL, Kohlbrener VM, Dohnanyil C, Sabo JP, MacGregor TR, Verbiest W, et al. The inhibitory quotient of tipranavir/ritonavir in triple class experienced HIV(+) patients; results from BI 1182.52. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract 9].
330. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martínez-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.
331. 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.
332. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (Supl 2):48-57.
333. 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.
334. Flandre P, Raffi F, Descamps D, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002;16:561-8.
335. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection-time to think hard. *N Engl J Med* 1998;339:1319-21.
336. Arribas JR, Pulido F, Lorenzo A, Delgado R, Blanco A, Miralles P, et al. Simplification to Lopinavir/r single-drug HAART: 24 weeks results of a randomized, controlled, open label, pilot clinical trial (OK Study). XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004 [Abstract TuPeB4486].
337. Becker S, Rachlis A, Gill J, De Jesús 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 [Abstract 20].
338. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1-RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). XIII International AIDS Conference. South Africa: Durban, 2000 [Abstract LbPeB7044].
339. Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34:504-10.
340. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:41-9.
341. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
342. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz JJ, González-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.
343. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balagué 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.
344. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferré R, Sirera G, Ruiz L, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1-infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002;16:1383-9.
345. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH, et al. Low-risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002;185:1261-8.
346. 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.
347. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
348. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine compared with zidovudine, zalcitabine, and zalcitabine.

349. 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.
350. John M, McKinnon EJ, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB, et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipotrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:29-33.
351. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003;362:1979-80.
352. Martínez E, Arnáiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
353. Markowitz M, Simon V, Vasani S, Louie M, Hurley A, Rowe L, et al. 48-week results of an atazanavir-based QD regimen in patients switching from BID PI-based HAART. *Antivir Ther* 2003;8 (Suppl 1): [Abstract].
354. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Yeni P, Rozenbaum W, Journot V, et al. Once-daily Combination of Emtricitabine, Didanosine, and Efavirenz vs Continued PI-based HAART in HIV-infected Adults with Undetectable Plasma HIV-RNA: 48-week Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial (ALIZE-ANRS 99). *Conf Retroviruses Opportunistic Infect*. 2003; 10: [Abstract].
355. Negro E, Molto J, Muñoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004;9:335-42.
356. Negro E, Molto J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004;18:459-63.
357. Arasteh K, Wood R, Teófilo E. Amprenavir (APV) 600 mg/ritonavir (RTV) 100 mg BID or APV 1200 mg/RTV 200 mg QD given in combination with abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) maintains efficacy in ART naive HIV-1-infected adults over 24 weeks (APV20001). Program and abstracts of the 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Greece: Athens, 2001 [Abstract 218].
358. Cardillo PG, Van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebku P, Mahanontharit A, Samor TM, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:464-70.
359. Cardillo PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, Van Heeswijk RP, Burger D, Hill A, et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:375-9.
360. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Gyssens IC, Nouwen J, De Marie S, et al. A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir Ther* 2003;8:455-61.
361. Pollard RB. Can HIV infection be treated successfully with a once-daily regimen? *AIDS Read* 2002;12:489-8, 500, 508.
362. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):171-6.
363. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:261-8.
364. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
365. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.
366. Casado JL, Knobel H, Ruiz I, González J, and the GEEMA Study Team. Change in adherence level and outcome of HIV infection: the importance of the consistency of adherence to antiretroviral therapy. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 2002 [Abstract H-1707].
367. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004;18:683-8.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. Blanch J, Martínez E, Rousaud A, Blanco JL, García-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.
372. Knobel H, Miró JM, Domingo P, Rivero A, Márquez 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;28:14-8.
373. 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.
374. 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.
375. Martínez E, Blanco JL, Arnáiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
376. 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.
377. Martínez E, Milinkovic A, De Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with the co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults [en prensa]. *Lancet* 2004; p. 363.
378. Martínez E, Leguizamón M, Mallollos J, Miró JM, Gatell JM. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis* 1999;29:422-5.
379. Falco V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró 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.
380. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez Cuevas JB, Blanco JL, Mallollos J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
381. Dube MP, Zackin R, Tebas P, Roubenoff R, Mulligan K, Robbins G, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naive subjects randomized to receive zidovudine + lamivudine or didanosine + stavudine combined with nelfinavir, efavirenz or both: A5005s, a substudy of ACTG 384. *Antiviral Ther* 2002;7:L18. Abstract 27.
382. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23:1603-14.
383. Dube MP, Stein JH, Aberg J, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashmina KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
384. 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. En: GESIDA, editores. Documentos de consenso de GESIDA. Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002), 2002; p. 157-71.
385. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-75.
386. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
387. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
388. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibbald N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly(lactic acid) injections for the cosmetic management of facial lipotrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004;5:82-7.
389. Boix V. Poly(lactic acid) implants. A new smile for lipotrophic faces? *AIDS* 2003;17:2533-5.
390. Strauch B, Baum T, Robbins N. Treatment of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy with dermalfat graft transfer to the malar area. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:363-70.
391. 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;14:63-7.

392. 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.
393. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
394. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001;23:591-605.
395. Agencia Europea del Medicamento. Amprenavir (Agenerase®). All summary of product characteristics. [Consulta:04/05/2004]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Agenerase/Ahenerase.htm>.
396. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, Randall D, Galdes M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract H-1716].
397. Bertz RJ, Foit C, Ashbrenner Horn P, Selness D, Bernstein B, Chiu Y, et al. Assessment of the Steady-State Pharmacokinetic Interaction of Lopinavir/Ritonavir with Either Indinavir or Saquinavir in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract 1822].
398. Boyd M, Ruxrungtham K, Zhang X, Bellibas E, Buss NE, Patel IH. Enfuvirtide: Investigations on the Drug Interaction Potential in HIV-infected Patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 541].
399. Breilh D, Bertouin K, Pellegrin I, Xuereb F, Munck M, Remi H, et al. *In Vivo* Intracellular and Plasma Pharmacokinetic Parameters to the Combination of Lopinavir/r and Amprenavir in HIV Infected Patients During Salvage Therapy. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract H-1714].
400. Corbett AH, Eron JJ, Diebold M, Rezk N, Troiani L, Kashuba ADM. A triple protease inhibitor [PI] salvage regimen of amprenavir [APV] + saquinavir [SQV] + minidose ritonavir [r]: steady state [SS] pharmacokinetics [PK] and initial RNA and CD4 response. XIV International AIDS Conference. Barcelona: July 7-12, 2002 [Abstract TuPeB4464].
401. Harris M, Alexander C, Ting L, McNabb K, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, et al. Rescue therapy with indinavir (IDV) 600 mg twice-daily and lopinavir/ritonavir (LPV/RTV): baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics (PK). 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow: November 17-21, 2002 [Abstract 170].
402. Kaul S, Damle B, Bassi K, Xie J, Gale J, Ryan K, et al. Pharmacokinetic Evaluation of Reduced Doses of Didanosine Enteric Coated Capsules (ddI EC) in Combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Food for a Once-Daily Antiretroviral Regimen. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 8.1].
403. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, Namini H, Cheng A. Didanosine and Tenofovir DF Drug-Drug Interaction: Assessment of Didanosine Dose Reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract n° 533].
404. Loutfy M, Raboud J, Thompson C, Tseng A, Abdurrahman Z, Kovacs C, et al. Clinical impact of double protease inhibitor boosting with lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2003;4:301-10.
405. Mummaneni V, Randall D, Galdes M, Uderman H, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Lamivudine (3-TC) and Zidovudine (ZDV) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract H-1713].
406. Peytavin G, Meynard JL, Lamotte C, Vray M, Matheron S, Morand-Joubert L, et al. for the Narval Trial Group. Impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) plasma concentrations on virological response to antiretroviral therapy in HIV-1-infected NNRTIs naive-patients enrolled in ANRS 088 trial. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 17: P 4.1].
407. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of Saquinavir hard gel (Invirase) when combined with Atazanavir. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 8.11].
408. Ribera E, Díaz M, Pou L, Ruiz L, Ruiz I, Ocaña I, et al. Steady-state Pharmacokinetics of double boosting regimen of Lopinavir, plus Minidose Ritonavir, plus Saquinavir Soft-Gel in HIV-infected adults. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract B4545].
409. Smith GHR, Klien MB, Murphy T, Macleod JD, Routy JP, LeBlanc RP, et al. Double, boosted salvage therapy with lopinavir (LOP)/ritonavir (RIT) and saquinavir-sgc (SQR) in HIV-1-infected patients having failed 3 antiretroviral classes. XIV International AIDS Conference. Barcelona: July 7-12, 2002 [Abstract B4547].
410. Smith PF, Robbins G, Shafer R, Wu HYU S, Hirsch M, Merigan T, et al. ACTG 384 Study Team. Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Nelfinavir and M8 in Naive, HIV-infected Patients Receiving Long-term HA-ART Therapy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 148].
411. Tackett D, Child M, Agarwala S, Geiger M, Galdes M, Laura B, et al. Atazanavir: A Summary of Two Pharmacokinetic Drug Interaction Studies in Healthy Subjects. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 543].
412. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, Walker S, Van Heeswijk R, Giguère P. Steady-State Pharmacokinetics and Tolerability of Indinavir When Co-Administered With Lopinavir/r in Antiretroviral-Experienced Subjects. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 8.10].
413. Fosamprenavir (Lexiva®). Prescribing information. GlaxoSmithKline, 2003.
414. Schürmann D, Gathe J, Sanne I, Sanne I, Wood R, on behalf of the SOLO Study Team. Efficacy and safety of GW433908/ritonavir once-daily in therapy-naive subjects, 48 week results: the SOLO Study. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow: November 17-21, 2002 [Abstract PL14.4].
415. Barrail A, Raffi F, Brun-Vezinet F, Vincent I, Sereni D, Force G, et al. Pharmacokinetic parameters of GW433908/ritonavir-containing regimen in heavily protease inhibitors experienced patients (APVF3002). 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 15].
416. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Nelson M, Moyle G, Higgs C, et al. Steady State Pharmacokinetics of Saquinavir Hard Gel/Fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg and 200 mg of Ritonavir Twice-Daily in HIV + Patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 608].
417. Leith J, Walmsley S, Katlama C, Arasteh K, Pierone G, Blick G, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 34].
418. 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.
419. Ribera E, Pou L, López RM, Crespo M, Falco V, Ocaña I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-3.
420. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Galdes M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic (PK) effect of rifabutin (RIF) on atazanavir (ATV) with and without ritonavir (RTV) in healthy subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle: February 24-28, 2002 [Abstract 445].
421. Boulanger C, Ha B, Desrosiers M, Simon V, Jayaweera D. Rifabutin Given Twice-Weekly With Ritonavir-Boosted Amprenavir in a Once-Daily HA-ART Regimen May Result in Sub-Therapeutic Levels of Rifabutin Despite Directly Observed Treatment. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 8.5].
422. Justesen U, Andersen A, Klitgaard N, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic Interaction between Rifampin and the Twice-daily Combination of Indinavir and Low-dose Ritonavir in HIV-infected Patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 542].
423. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1553-60.
424. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17:637-8.
425. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001;15:1185-7.
426. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. [Consulta: 11/5/2004]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/PDF/tbhiv.pdf Version 1.20.04.
427. Azuaje C, López RM, Ribera E, Domingo P, Soriano A, Pou L, et al. Pharmacokinetics and efficacy of once-daily regimen with saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in patients with tuberculosis and HIV infection (TBQD Study). 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 14].
428. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jiménez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-90.

429. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas J, Ruiz J, León E, Vergara A, Alarcón A. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of efavirenz (EFV) 800 mg qd co-administrated with rifampin (R) in HIV-infected patients with tuberculosis. 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris: July 13-16, 2003 [Abstract 895].
430. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 2000;67:429-36.
431. 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.
432. 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.
433. 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.
434. Friedland G, Rainey P, Jatlow P, Andrews L, Damle B, McCancekatz E. Pharmacokinetics (pK) of didanosine (ddI) from encapsulated enteric coated bead formulation (EC) vs chewable tablet formulation in patients (pos) on chronic methadone therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona: July 7-12, 2002 [Abstract TuPe 4548].
435. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:650-1.
436. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, Vega JM, Yang A, Alston B, et al. Efavirenz Is a Significant Inducer of Simvastatin and Atorvastatin Metabolism: Results of ACTG A5108 Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 603].
437. Wire MB, Baker KL, Moore KHP, Weller S, Lou Y, Stein DS. The Pharmacokinetic (PK) Interaction of GW433908 (908) with Atorvastatin (ATO) and 908/Ritonavir (RTV) with ATO (APV10013). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: September 14-17, 2003 [Abstract 1622].
438. Van Heeswijk R, Sabo JP, Cooper C, Cameron W, MacGregor TR, Elgadi M, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 35].
439. 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.
440. Stockley IH. Drug Interactions. 5th ed. Nottingham: Pharmaceutical Press, 1999.
441. Aweeka F, Lizak P, Karan L, Kosel B, Au S, Weiner M, et al. The Effect of Ethanol on Protease Inhibitor Exposure in Chronic Heavy Ethanol Users. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 545].
442. Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson L, Stock P, Benet LZ. Two-year Evaluation of the Interactions between Antiretroviral Medication and Cyclosporine in HIV + Liver and Kidney Transplant Recipients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 540].
443. Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz R, Robinson M, Gaedigk A, et al. A Two-way Drug Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Phenytoin. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 535].
444. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, Gerales M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Clarithromycin (CLR) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract H-1717].
445. Neff G, Tzakes A, Safdar K, Jayaweera D. Liver Transplantation in HIV, Complex Pharmacokinetic Interactions between Tacrolimus and Highly Active Antiretroviral Therapy. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 8.4].
446. Vogel M, Qurishi N, Lichterfeld M, Ziske C, Michaelis HC, Sudhop T, et al. Management of drug to drug interactions between cyclosporin A and the proteinase-inhibitor lopinavir/ritonavir in an organ-transplanted HIV-infected patient. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow: November 17-21, 2002 [Abstract 192].
447. Gries JM, Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Soriano V, Borucki MJ, Piliero P, et al. Effect of Ribavirin on Intracellular and Plasma Pharmacokinetics of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Patients With HCV/HIV Co-infection: Final Results of a Randomized Clinical Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 136LB].
448. Van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor TR, Elgadi M, Harris F, Mayers D, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 20].
449. Voriconazol (Vfend®). Prescribing information. Pfizer, 2003.
450. Guardiola JM, Manges MA, Domingo P, Martínez E, Barrio JL. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998;12:1395.
451. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodríguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV-patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:384-95.
452. 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.
453. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Ait-Mohand H, Bonmarchand M, Ktorza N, et al. High Indinavir Plasma Concentrations in HIV-1-Patients Co-infected with Hepatitis B or C Virus Receiving Indinavir and Ritonavir Low Dosages: A GENOPHAR Substudy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 546].
454. 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 [Abstract 367].
455. Kearney B, Liaw S, Yale K, Hayashi S, Namini H, Wolf J, et al. Pharmacokinetics following single-dose administration of tenofovir DF in patients with renal impairment. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow: November 17-21, 2002 [Abstract 4].
456. Lamson M, Maldonado S, Hutman H, MacGregor T, McDonough M, Robinson P, et al. The effects of underlying renal or hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of nevirapine (Viramune®) [Abstract TuPeB3301]. XIII International AIDS Conference; Durban: July 9-14, 2000 (Viramune®). XIII International AIDS Conference; Durban: July 9-14, 2000 [Abstract TuPeB3301].
457. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004;39:e119-21.
458. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B, et al. Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1-infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:642-3.
459. Regazzi MB, Villani P, Zucchi P, Cusato M, Sighinolfi L, Catania A, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis. 4rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes: March 27-29, 2003 [Abstract 14:P3.5].
460. Billaud E, Dailly E, Reliquet V, Breurec S, Perré P, Léautez S, et al. A population approach to study the influence of HCV or HBV co-infection on nevirapine pharmacokinetics in HIV-1 patients. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw: October 25-29, 2003 [Abstract 4.2/5].
461. Dominguez S, Benhamou Y, Peytavin G, Astriti M, Simon A, Agher R, et al. Indinavir-ritonavir regimen (400 MG/100 MG BID) in HIV/HCV-co-infected patients in the hepadosc study: relationship between protease inhibitors plasma concentrations and liver lesions. The 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris: July 13-16, 2003 [Abstract 995].
462. Arribas J, Pulido F, Peng JZ, Kemmis S, Li JL, Lorenzo A. Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV and HCV-co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw: October 25-29, 2003 [Abstract F2/6].
463. Harris M, Zalunardo N, Bonner S, Werb R, Valyi M, Montaner JSG. Use of Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Renal Toxicity in Patients Receiving Tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 750].
464. Kearney BP, Benhamou Y, Flaherty J, Sayre J, Yale K, Currie G, et al. Tenofovir Pharmacokinetics in Hepatic Impairment and Drug Interaction Potential with Agents Used to Treat Viral Hepatitis. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 600].
465. Lavrut T, Héripet L, Durant J, Séreni MA, Carsenti H, Dellamonica P, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-HCV-co-infected patients. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: April 1-3, 2004 [Abstract 8].
466. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Boudraa C, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of HCV or HBV Infection on Efavirenz Plasma Concentrations in HIV-infected Patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 837].
467. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Evidence Suggesting Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV Co-infected Patients Receiving Ribavirin and Didano-

- sine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: February 10-14, 2003 [Abstract 546].
468. Hor T, Deshayes J, Banisadr F, Pol S, Rosenthal E, Carrat F, et al, on behalf of the ANRS HCO₂ group. Concomitant ddI/d4T and IFN (Standard or Pegylated)/Ribavirin Treatments May Induce a High Risk of Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV-infected Patients (ANRS HCO₂- RIBAVIC study). 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract H-1735].
469. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, De Gruttola J, Pettinelli C, Snyder S, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV + subjects: Comparison of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference. Barcelona: July 7-12, 2002 [Abstract LbOr20A].
470. Hsu A, Granneman R, Bertz R. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin Pharmacokinet 1998;35:275-91.
471. Yeh R, Gaver V, Park J, Patterson K, Rezk N, Baxter-Meheux F. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and CYP2C19 activity, as measured by warfarin and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome: March 11-13, 2004 [Abstract 13].
472. O'Mara E, Randall D, Passarell J, Steinberg S, Grasela D, Cirincione B. Population Pharmacodynamic Assessment of Atazanavir Exposure, Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase (UGT) 1A1 Genotype and Safety in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: September 27-30, 2002 [Abstract A-1253].
473. 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.
474. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, et al. Severe Hepatotoxicity During Combination Antiretroviral Treatment: Incidence, Liver Histology, and Outcome. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:259-67.
475. 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.
476. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of protease inhibitor containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3451-5.
477. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G. Hepatotoxicity in the U.S. Adults Clinical Trial Group. Gastroenterology 2001;A54.
478. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. Lancet 2003;362:1708-13.
479. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus infection and hepatic disease (AIDS Clinical Trials Group protocol 062). Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2732-7.
480. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:363-6.
481. 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.
482. 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.
483. 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. Chicago, 1999 [Abstract 369].
484. 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.
485. 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.
486. 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 randomized trial. Lancet 2001;358:958-65.
487. Pérez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin. AIDS Res Hum Retroviruses 2003;19:1083-9.
488. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN-alpha-2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2003;17:1023-8.
489. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al, on behalf of AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 110].
490. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodríguez-Torres M, Lissen E, González J, Lazarin A, et al. Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin vs Interferon-alfa-2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV-Co-infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 112].
491. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, et al. Final Results of ANRS HCO₂-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 117B].
492. Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E. Potentiating effect of ribavirin on the anti-retrovirus activity of 3'-azido-2,6-diaminopurine-2',3'-dideoxyribose *in vitro* and *in vivo*. Antiviral Res 1989;11:161-71.
493. 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.
494. 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 Retrovir 1996;13:235-46.
495. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. Semin Liver Dis 1999;19 (Suppl 1):17-24.
496. Hittinger-Chalucet G. Mitochondrial toxicity in HIV/HVC-co-infected patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. X International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract TuPeB4516].
497. Perronne C, Sadr FB, Morand P, Lunel F, Rosenthal E, Pol S, et al. Adverse events in HIV/HCV-co-infected-patients with interferon alfa-2b and ribavirin (ANRS HCO₂ Ribavir trial). Antiviral Therapy 2003;8.
498. Mauss S, Larrey D, Valenti W, Torriani F, Dieterich D, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in cirrhotic patients with HIV/HCV-co-infection treated with pegylated interferon-alpha or interferon-alpha and ribavirin, or placebo. Antiviral Therapy 2003;8.
499. 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.
500. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodríguez M, Martínez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV-co-infection. AIDS 1999;13:1002-3.
501. Cooper D, Dore G, Pozniak A, De Jesús E, Tran S, Sayre J, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Combination Therapy Compared to Lamivudine Alone for HBV in Therapy-naive HIV/HBV-Co-infected Patients: 48-week Interim Results. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003 [Abstract 825].
502. Marcelin AG, Tubiana R, Benhamou Y, Katlama C, Calvez V, Thibault V. Long-term tenofovir treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B in HIV-Co-infected patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003 [Abstract 824].
503. Piketty C, Pellegrin I, Katlama C, Rozenbaum W, Neau D, Le Teuff G, et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B Virus in HIV-co-infected Patients: The TECOVIR Study. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 834].
504. Benhamou Y, Thibault V, Calvez V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, et al. 3-Year Treatment with Adefovir Dipivoxil in Chronic Hepatitis B Patients with Lamivudine-resistant HBV/HIV-Co-infection, Results in Significant and Sustained Clinical Improvement. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 835].
505. Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K, Mondou E, Sorbel J, Dalton M, et al. Emtricitabine Therapy for Hepatitis Infection in HIV + Patients Co-infected with Hepatitis B Virus: Efficacy and Genotypic Findings in Antiretroviral Treatment-naive Patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 836].
506. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: re-

- sults from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
507. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mutha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: A randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-74.
508. 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 < 1,000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.
509. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000;355:2237-44.
510. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002;346:1879-91.
511. 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.
512. 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.
513. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpin ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16:631-41.
514. 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 randomized trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
515. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* 2003;362:859-68.
516. Eshleman SH, Mraacna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;15:1951-7.
517. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: A substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002;186:181-8.
518. Beckerman KP. Long-term findings of HIVNET 012: the next steps. *Lancet* 2003;362:842-3.
519. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benfla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-93.
520. Apilánez M, Iribarren JA, Echeverría J, Landa J, Arrizabalaga J, Larraz J, et al. Evolución de la transmisión vertical del VIH en Gipuzkoa: la experiencia de 20 años. XI Congreso de la SEIMC. Bilbao: Mayo 16-19, 2004 [Abstract 26].
521. Thorne C, Newell ML, European Collaborative Study. Pregnancy Outcome in ART-Treated HIV-Infected Women in Europe. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 98].
522. Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, Burchett S, Read J, Cababasi M, et al. Mother-to-Child HIV Transmission Risk According to Antiretroviral Therapy, Mode of Delivery, and Viral Load in 2895 U.S. Women (PACTG 367). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 99].
523. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Díaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
524. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.
525. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. [Consulta: 23/3/2004.] Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/.
526. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Registry Coordination Center, editor. 2003. Wilmington NC. 2004.
527. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter, 2001 January 5.
528. 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. Seattle: February 24-28, 2002 [Abstract LB14].
529. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy as a result of antiretroviral medication. 7th Annual Conference of The British HIV Association, 2001 [Abstract 23].
530. Boehringer-Ingelheim. Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE (nevirapine). [Consulta: 23/3/2004]. Disponible en: www.viramune.com.
531. 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.
532. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9.
533. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in un-infected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004;18:933-8.
534. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, 2004 June 23. [Consulta: 04/07/2004]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>.
535. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997;102:9-15.
536. 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.
537. 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.
538. 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.
539. Expert Advisory Group on AIDS. Guidelines on post-exposure prophylaxis for health care workers occupationally exposed to HIV. London: Department of Health, 1997.
540. Grob PM, Cao Y, Muchmore E, Ho DD, Norris S, Pav JW, et al. Prophylaxis against HIV-1 infection in chimpanzees by nevirapine, a non-nucleoside inhibitor of reverse transcriptase. *Nat Med* 1997;3:665-70.
541. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1996;125:497-501.
542. 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 Post-exposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
543. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-6.
544. 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.
545. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, Respess RA, Orelan JG, Mendelson MH, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to health-care workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.
546. Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Italian Registry of Post-Exposure Prophylaxis. *Lancet* 2000;355:1556-7.
547. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
548. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996;10(Suppl A):75-82.
549. Centers for Disease Control and Prevention. Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other non-occupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service Statement. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-14.
550. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92:388-94.
551. Peña JM, Arribas J. Profilaxis postexposición no ocupacional al VIH: ¿esperada de dos filos? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:105-7.
552. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D, et al. Feasibility of post-exposure prophylaxis (PEP) against human im-

- munodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001;183:707-14.
553. Roland MD. Prophylaxis following non-occupational exposure to HIV. University of California San Francisco HIV InSite Knowledge. [Consulta: 10/5/2004]. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu>.
554. 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.
555. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T, et al. Tolerability of post-exposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1494-5.
556. Dilley JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *N Engl J Med* 1997;337:501-2.
557. van der Straten A, Gómez 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;14:47-54.
558. 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.
559. Martin JN, Roland ME, Neillands TB, Krone MR, Bamberger JD, Kohn RP, et al. Use of post-exposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.
560. 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.
561. 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.
562. Altfield M, Walker BD. Less is more? STI in acute and chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2001;7:881-4.
563. García F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F29-F40.
564. Ruiz L, Carcelain G, Martínez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R, et al. HIV dynamics and T cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F19-F27.
565. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, García F, Le Braz M, Mestre G, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003;163:1220-6.
566. Deeks SG, Hoh R, Grant RM, Wrinn T, Barbour JD, Narvaez A, et al. CD4+ T Cell Kinetics and Activation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Who Remain Viremic Despite Long-Term Treatment with Protease Inhibitor-Based Therapy. *J Infect Dis* 2002;185:315-23.
567. Tarwater PM, Parish MA, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1541-8.
568. Mussini C, Bugarini R, Perno CF, Antinori A, Borghi V, Bertoli A, et al. Kinetics of CD4 cells after discontinuation of antiretroviral therapy in patients with virological failure and a CD4 cell count greater than 500 cells/microl. *AIDS* 2002;16:1551-4.
569. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of Prolonged Discontinuation of Successful Antiretroviral Therapy on CD4 T Cells: A Controlled, prospective Trial. *AIDS* 2004;18:439-46.
570. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, Chetchotisakd P, Vibhagool A, Wicharuk S, et al. Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS* 2003;17:F33-F37.
571. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, et al. Long-cycle structured intermittent *versus* continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003;188:388-96.
572. Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, Hirschel B, Perrin L, on behalf of Swiss HIV Cohort Study. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2002;8:411-5.
573. Arnedo-Valero M, García F, Gil C, +3 *aut.*, et al. Risk of developing selected *de novo* resistance mutations during structured therapy interruption in chronic HIV-1 infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 668].
574. 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.
575. 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.
576. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, Chouquet C, Tubiana R, De Sa M, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study-ANRS 082. *AIDS* 2002;16:2027-34.
577. 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 × 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-202.
578. López-Aldegue J, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Kindelán JM. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección VIH: su utilidad en el tratamiento de rescate [en prensa] 2004.
579. Geleziunas R, Gallagher K, Zhang H, Bacheler L, Garber S, Wu JT, et al. HIV-1 resistance profile of the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor beta-D-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro-5-fluorocytidine (Reverset). *Antivir Chem Chemother* 2003;14:49-59.
580. Murphy RL, Schürmann D, Beard A, Cartee L, Schinazi RF, Otto MJ, et al. Tolerance and potent anti-HIV-1 activity of Reverset following 10 days of mono-therapy in treatment-naïve individuals. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 137].
581. Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res* 2004;62:57-64.
582. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug dioxolane dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:11-20.
583. Thompson M, Richmond G, Kessler H, Bae A, Sorbel J, Sista N, et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003 [Abstract 554].
584. Bethell R, Adams J, De Muys J, Lippens J, Richard A, Hamelin B, et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11; 2004 [Abstract 138].
585. Cahn P, Lange J, Cassetti I, Sawyer J, Zala C, Rolon M, et al. Anti HIV-1 activity of SPD 754, a new NRTI: Results of a 10 day monotherapy study in treatment naïve HIV patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003 [Abstract LB15].
586. Gruzdev B, Rakhmanova A, De Kier K, Comhaire S, Baede-Van Dijk J, van T Klooster G. TMC 125 is a highly potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) in antiretroviral (ART)-naïve, HIV-1-infected subjects. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2001 [Abstract I-668].
587. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni PG, Staszewski S, Arasteh K, et al. An open-label assessment of TMC 125- a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1-infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* 2003;17:F49-F54.
588. McCallister S, Valdez H, Curry K, MacGregor T, Borin M, Freimuth W, et al. A 14-Day Dose-Response Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Non-peptidic Protease Inhibitor Tipranavir in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:376-82.
589. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:S91-S4.
590. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, Van den Eynde CH, DeCian W, Wang Y, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000;14:1943-8.
591. Plosker GL, Figgitt DP. Tipranavir. *Drugs* 2003;63:1611-8.
592. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylethane-containing non-peptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3123-9.
593. Reynes J, Rouzier R, Kanouni T, Baillat V, Baroudy B, Keung A, et al. SCH C: Safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1-infected subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 2002 [Abstract 1].
594. Eron JJ, Gulick RM, Bartlett JA, Merigan T, Arduino R, Kilby JM, et al. Short-term safety and antiretroviral activity of T-1249, a second-generation fusion inhibitor of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1075-83.
595. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38.