



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de consenso del Grupo de Estudio de Sida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida^{*♦}

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2010

Aceptado el 14 de marzo de 2010

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Sida
Guía
Recomendación
Fármacos antirretrovirales
Efectos adversos
Grupo de Estudio de Sida
Plan Nacional sobre el Sida

RESUMEN

Objetivo: Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) para los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Un panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida y del Plan Nacional sobre el Sida han consensado estas recomendaciones. Para esto, han revisado los avances en la fisiopatología del VIH, los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, y los estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas o presentados en congresos. Se han definido 3 niveles de evidencia según la procedencia de los datos: estudios aleatorizados (*nivel A*), de cohortes o de caso-control (*nivel B*) u opinión de expertos (*nivel C*). En cada una de las situaciones se ha establecido recomendar, considerar o no recomendar el TARV.

Resultados: El TARV con combinaciones de 3 fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, o bien 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, aunque son posibles otras combinaciones. Se recomienda iniciar el TARV en los pacientes con infección por el VIH sintomática. En los pacientes asintomáticos, el inicio del TARV se basará en los resultados de determinación de linfocitos CD4 (CD4/μl), en la carga viral plasmática (CVP) y en las comorbilidades del paciente: 1) si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 350 células/μl, se recomienda iniciar el TARV; 2) en caso de que la cifra de linfocitos CD4 se encuentre entre 350–500 células/μl, se recomienda el tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por el virus C, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía asociada al VIH, CVP superior a 100.000 copias/ml, proporción de linfocitos CD4 inferior al 14% o en pacientes mayores de 55 años, y 3) si la cifra de linfocitos CD4 es superior a 500 células/μl, en general se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse si se da cualquiera de las circunstancias citadas antes. Se recomienda iniciar el tratamiento en caso de hepatitis B con criterios de tratamiento y se puede considerar en caso de riesgo de transmisión sexual. El objetivo del TARV es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TARV desempeña un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas tras los fracasos del TARV son limitadas, pero los nuevos fármacos posibilitan la consecución de una CVP indetectable en pacientes multitratados. Los estudios genotípicos son de utilidad. La toxicidad es un factor cada vez menos limitante del TARV, cuyos beneficios superan los posibles perjuicios. También se comentan los criterios del TARV en la infección aguda, el embarazo y la profilaxis postexposición, así como el protocolo terapéutico en la coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis C y B.

Conclusiones: La cifra de linfocitos CD4, la CVP y las comorbilidades del paciente son los factores de referencia más importantes para iniciar el TARV en pacientes asintomáticos. Por otra parte, el número considerable de fármacos disponibles, los métodos más sensibles de monitorización de la CVP y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas deban ser mucho más individualizadas para conseguir en cualquier circunstancia el objetivo de una CVP indetectable.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

^{*} Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jlopezal@medynet.com (J. López Aldeguer).

[♦] El listado de integrantes del Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida y el Plan Nacional sobre el Sida se muestra en el anexo 1

AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults with human immunodeficiency virus infection (updated January 2010)

A B S T R A C T

Keywords:

Antiretroviral treatment
Human immunodeficiency virus infection
AIDS
Guide
Recommendation
Antiretroviral drugs
Adverse effects
AIDS Study Group
AIDS National Plan

Objective: This consensus document is an update of antiretroviral therapy recommendations for adult patients with human immunodeficiency virus infection.

Methods: To formulate these recommendations a panel made up 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 the current understanding of the pathophysiology of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the efficacy and safety of clinical trials, and cohort and pharmacokinetic studies published in biomedical journals or presented at scientific meetings. Three levels of evidence were defined according to the data source: randomized studies (level A), cohort or case-control studies (level B), and expert opinion (level C). The decision to recommend, consider or not to recommend ART was established in each situation.

Results: Currently, the treatment of choice for chronic HIV infection is the combination of three drugs of two different classes, including 2 nucleosides or nucleotide analogs (NRTI) plus 1 non-nucleoside (NNRTI) or 1 boosted protease inhibitor (PI/r), but other combinations are possible. 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, plasma viral load and patient co-morbidities, as follows: 1) therapy should be started in patients with CD4 counts below 350 cells/ μ l; 2) When CD4 counts are between 350 and 500 cells/ μ l, therapy should be started in case of cirrhosis, chronic hepatitis C, high cardiovascular risk, HIV nephropathy, HIV viral load above 100000 copies/ml, proportion of CD4 cells under 14%, and in people aged over 55; 3) Therapy should be deferred when CD4 are above 500 cells/ μ l, but could be considered if any of previous considerations concurs. Treatment should be initiated in case of hepatitis B requiring treatment and should be considered for reduce sexual transmission. The objective of ART is to achieve an undetectable viral load. Adherence to therapy plays an essential role in maintaining antiviral response. Therapeutic options are limited after ART failures but undetectable viral loads maybe possible with the new drugs even in highly drug experienced patients. Genotype studies are useful in these situations. Drug toxicity of ART therapy is losing importance as benefits exceed adverse effects. Criteria for antiretroviral treatment in acute infection, pregnancy and post-exposure prophylaxis are mentioned as well as the management of HIV co-infection with hepatitis B or C.

Conclusions: CD4 cells counts, viral load and patient co-morbidities are the most important reference factors to consider when initiating ART in asymptomatic patients. The large number of available drugs, the increased sensitivity of tests to monitor viral load, and the ability to determine viral resistance is leading to a more individualized therapy approach in order to achieve undetectable viral load under any circumstances.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) evoluciona con tal rapidez que exige una frecuente actualización de sus recomendaciones. Desde que en 1995 el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y su Consejo Asesor Clínico editaran las primeras «Recomendaciones de tratamiento antirretroviral en el adulto»¹, este organismo junto con el Grupo de Estudio de Sida (Gesida) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica han actualizado estas recomendaciones con periodicidad anual, y las han publicado en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* o en sus respectivas páginas web. Otras instituciones y sociedades científicas elaboran y actualizan sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales (FAR)^{2,3}.

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

Metodología

El panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y en el uso de los FAR. La Junta Directiva del Gesida y la Secretaría del PNS designaron a estos profesionales y ellos aceptaron voluntariamente. Los miembros se han dividido en grupos formados por un redactor y varios consultores para actualizar cada capítulo de las

recomendaciones. Tres miembros del panel actúan como coordinadores y uno como redactor general.

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

El grado de evidencia científica aportado por un estudio de investigación es esencial si sus resultados van a matizar una recomendación de práctica clínica. La jerarquización de la evidencia está ligada a la solidez del diseño de cada estudio y es un concepto epidemiológico y bioestadístico incorporado en este tipo de documentos y a la medicina basada en la evidencia^{4,5}.

Para la elaboración de estas recomendaciones es fundamental el análisis de ensayos clínicos controlados que demuestren de modo claro los resultados de cada intervención terapéutica, pero aprovechamos la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de caso-control. Por esto se han seguido los niveles de recomendación utilizados en versiones anteriores que, según la procedencia de los datos, son de *nivel A*: estudios aleatorizados y controlados, de *nivel B*: estudios de cohortes o de caso-control, y de *nivel C*: estudios descriptivos u opinión de expertos.

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

Principios generales

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

1. El TARV se basa en combinaciones de al menos 3 fármacos, lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia^{6,7}. Se han establecido pautas eficaces con menos número de fármacos en esquemas de simplificación y rescate, algunas de las cuales no están autorizadas por las autoridades sanitarias.
2. La adherencia al TARV desempeña un papel primordial en el grado y la duración de la respuesta antiviral⁸. Por esto es imprescindible que cada centro hospitalario tenga una estrategia para mejorar el cumplimiento del TARV mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales implicados.
3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARV. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. Ambos son factores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad. Además, el primero indica el riesgo de presentar episodios oportunistas (EO) y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de la supervivencia)^{9,10}.
4. El objetivo del tratamiento es reducir la CVP por debajo de los límites de detección (< 50 copias/ml) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.
5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de los fármacos y continúa su replicación. La detección de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico. Asimismo, puede ser útil medir los niveles plasmáticos de fármacos en determinadas situaciones clínicas.
6. Con las pautas actuales de TARV es posible la restauración del sistema inmunitario cuantitativa y cualitativamente, independientemente de la inmunodepresión de partida^{11,12}. La recuperación es lenta y constante mientras el TARV sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.
7. En diciembre de 2009 disponemos de 23 FAR comercializados que pertenecen a 6 familias, lo que posibilita estrategias terapéuticas individualizadas.
8. La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral¹³.
9. Hay diversas pautas de TARV que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de las preferencias del médico o del paciente, de los efectos secundarios, de la adherencia, de tratamientos previos y de resistencias cruzadas, de interacciones farmacológicas, de la disponibilidad y de los costes.
10. La recomendación de iniciar el TARV sólo cuando las cifras de linfocitos CD4 son inferiores a 350 células/μl se debe

fundamentalmente al temor a los efectos secundarios¹⁴, a las dificultades de adherencia⁸ y al riesgo de desarrollo de resistencias¹⁵. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH¹⁶ y de restaurar la respuesta inmuno-específica frente a este^{11,17}. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerancia y simplicidad, la evidencia de un efecto negativo directo del VIH per se sobre la salud así como el incremento de opciones de rescate tras un fracaso virológico han reabierto el debate sobre este tema y algunos expertos abogan por recomendaciones menos restrictivas para iniciar el tratamiento.

11. La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por parte de personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados¹⁸.
12. La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de los pacientes y las personas de su entorno.

Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

El recuento de linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros que se utilizan para indicar el TARV, monitorizar su eficacia y tomar decisiones respecto a cambios.

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

Linfocitos CD4

El número de linfocitos CD4 es el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección por el VIH y de necesidad de TARV. Un objetivo del TARV es la restauración inmunológica y la

Tabla 1

Exploraciones complementarias en la valoración y el seguimiento de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

- Valoración inicial
 - Exploración física completa
 - Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)
 - Hematimetría
 - Bioquímica (incluidos glucemia, perfil hepático y lipídico)
 - Serología: VHB, VHC, VHA, Lúes, CMV y toxoplasma
 - Estudio de poblaciones linfoides
 - Carga viral del VIH
 - Estudio genotípico de resistencias
 - Alelo HLA B*5701
 - Mantoux (o quantiferón) y radiografía de tórax
 - Valoración de la fibrosis hepática*
- Previo al inicio del TARV
 - Estudio de resistencias
- Seguimiento (4 semanas postinicio y c/3–6 meses)
 - Hematimetría y bioquímica de rutina (con perfil lipídico)
 - Carga viral del VIH y estudio de poblaciones linfoides
 - Estudio de resistencias (si hay fracaso virológico)
 - Tropismo viral (si hay fracaso virológico)

CMV: citomegalovirus; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARV: tratamiento antirretroviral.

* Solamente si se trata de una hepatitis crónica (optativo).

forma más práctica de valorarlo es medir el incremento de los linfocitos CD4, que es evidente en las primeras semanas de tratamiento^{11,12,19–21}. Además del número de linfocitos CD4, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria, y se puede retirar las profilaxis de infecciones oportunistas^{19–22}. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4, hay una disminución de los linfocitos CD8 y de otros marcadores de activación del sistema inmunitario^{19,20}.

El aumento de la cifra de linfocitos CD4 es lento pero constante en el tiempo. No hay datos que definan cuál es la respuesta inmunológica adecuada. Se admite, según estudios de cinética celular, que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de las cifras de linfocitos CD4 de 50–100 células/ μ l²³. No es raro observar una discordancia entre la respuesta virológica y la inmunológica: pacientes que mantienen una cifra de linfocitos CD4 estable o que disminuye a pesar de tener una CVP no detectable^{24–27}. En esta situación puede existir una carga viral detectable en el tejido linfático por un TARV subóptimo²⁶. Sin embargo, esta linfopenia puede deberse a otras causas como hipertensión portal, toxicidad farmacológica, etc. En este sentido, se ha indicado que en cirróticos se puede usar el porcentaje de linfocitos CD4 para la toma de decisiones^{28,29}, aunque también en estos pacientes el número de linfocitos CD4 ha demostrado ser el mejor predictor de riesgo³⁰. Por otra parte, se ha comunicado la posibilidad de suspender la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ μ l si la CVP está suprimida, lo que orienta a que la supresión viral continuada debe ser necesaria para la reconstitución de la función inmunitaria³¹.

En los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3–6 meses y, ante un hallazgo que oriente a tomar una decisión terapéutica, debe repetirse en 3–4 semanas^{32,33}. Se aconseja la repetición del recuento de linfocitos CD4 antes de tomar la decisión de iniciar el TARV.

Recomendación

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

Carga viral plasmática del virus de la inmunodeficiencia humana

El objetivo del TARV es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero. La CVP desciende rápidamente ($1-2 \log_{10}$) al inicio del TARV y el nadir, que se alcanza a las 4–8 semanas, se correlaciona con la duración de la respuesta^{34–37}. Los pacientes con CVP muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 50 copias/ml³⁸.

El objetivo de supresión de la CVP es llegar a una cifra inferior a 50 copias/ml, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones^{39,40} y la duración de la respuesta virológica es mucho mayor (frente a los que mantienen CVP de entre 50–500 copias/ml)³⁵. En los pacientes con CVP controlada se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (*blips*)⁴¹, que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. La patogenia de los *blips* no está clara y se ha indicado que la activación inmunitaria por infecciones intercurrentes estimularía las células crónicamente infectadas (reservorios) con aparición transitoria de CVP⁴². La mayoría de los estudios no relacionan los *blips* con el fracaso virológico^{43–46}, aunque un pequeño porcentaje puede desarrollar fracaso virológico con aparición de mutaciones de resistencia^{47,48}.

Los criterios de respuesta y fracaso virológicos son los siguientes:

Respuesta virológica: Un descenso de la CVP superior a 1 log a las 4 semanas del TARV, y CVP inferior a 50 copias/ml a las 16–24 semanas.

Fracaso virológico: Cualquiera de las siguientes situaciones: a) CVP detectable a las 24 semanas del TARV, o b) si tras alcanzar una CVP indetectable (< 50 copias/ml), esta vuelve a ser detectable en 2 determinaciones consecutivas.

Es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de inicio del TARV para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente, la determinación se hará cada 3–6 meses. Si la medida de la CVP se efectúa tras un proceso viral intercurrente o tras vacunación, puede haber brotes transitorios de la CVP⁴⁹.

Recomendaciones

- Se debe conocer la CVP, ya que es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario al número de linfocitos CD4 (*nivel A*).
- Se debe controlar la eficacia del TARV mediante la CVP, que es el parámetro principal para evaluarla, definir su fracaso y tomar decisiones de cambio (*nivel B*).
- Debe utilizarse una técnica de determinación de CVP cuyo dintel de detección sea inferior a 50 copias/ml y usar siempre la misma técnica (*nivel B*).
- Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función de un resultado, se debe confirmar la CVP con una segunda determinación (*nivel B*).

Niveles plasmáticos de fármacos

Las concentraciones plasmáticas de algunos FAR se correlacionan con su eficacia o su toxicidad, por lo que se ha sugerido que la determinación de los niveles plasmáticos podría ser útil para optimizar su uso⁵⁰.

Se conocen determinadas situaciones clínicas o factores que pueden inducir variaciones importantes en los niveles plasmáticos de los FAR, lo que justificaría su determinación⁵¹. Entre ellos se encuentran el sexo, la edad, el peso y la superficie corporal, los niveles de α -1-glucoproteína y las variaciones en las isoformas del citocromo P450 (CYP), las interacciones medicamentosas, el embarazo, la insuficiencia hepática o renal.

La monitorización de los niveles plasmáticos se limita a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (NN) y a inhibidores de la proteasa (IP), ya que la determinación de la forma activa de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (AN) (intracelular) presenta una variabilidad interpaciente e intrapaciente tan amplia que dificulta su uso clínico.

El valor de los niveles de IP con respecto a su eficacia ha perdido vigencia desde que se utilizan potenciados, aunque ha aumentado su valor para reducir toxicidad. Los datos que relacionaban niveles plasmáticos de IP y eficacia se obtuvieron en los estudios de desarrollo donde se utilizaron en monoterapia⁵². Los estudios en regímenes de combinación han mostrado resultados dispares: han variado según la línea de tratamiento (sin tratamiento previo frente a pretratados), los fármacos acompañantes (otros IP o NN) o la potenciación con ritonavir (RTV)^{53–59}. En cuanto a la toxicidad, se ha demostrado una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y

parestias (con RTV), alteraciones renales (con indinavir [IDV]), hepatotoxicidad (con nevirapina [NVP]), colesterol total y triglicéridos (con lopinavir [LPV] potenciado con RTV [LPV/r])^{60–64}. Igualmente, hay datos que indican que los pacientes que alcanzan concentraciones más elevadas de efavirenz (EFV) tienen mayor riesgo de síntomas neuropsiquiátricos^{65,66}.

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

Recomendación

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

Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana a fármacos antirretrovirales

La tasa de mutación espontánea de los retrovirus se estima en un nucleótido por cada 10^4 o 10^5 nucleótidos y copia de la cadena del ARN^{67–69}. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es de un día y se estima que la vida media del virus en plasma es de 6 h^{70–73}. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa y de la rápida renovación de la población viral produce un acúmulo de gran cantidad de variantes virales, que reciben el nombre de cuasi especies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 – 5×10^{10} .

Las mutaciones que confieren resistencia pueden existir en estas cuasi especies, pero representan una proporción mínima de la población viral hasta que se ve sometida a la presión selectiva del TARV⁷². Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral^{74–76}.

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

Detección de resistencias del virus de la inmunodeficiencia humana a fármacos antirretrovirales

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas¹⁵. Las técnicas genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas diana de los fármacos (transcriptasa inversa, proteasa, integrasa, envuelta), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los distintos fármacos. Ambas comparten limitaciones como la dificultad de detección cuando la población mutada es inferior al 20% de la población viral o la CVP es inferior a 1.000 copias/ml¹⁵, aunque técnicas recientes van reduciendo ambas limitaciones. Las pruebas de resistencias deben realizarse durante el

TARV⁷⁷ activo, ya que a la población viral resistente la sustituirá otra población sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Los resultados de estas pruebas se deben interpretar teniendo presentes los estudios previos de resistencia, la historia terapéutica y la adherencia.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí¹⁵. Las técnicas genotípicas son más sencillas, rápidas y accesibles para la mayor parte de los laboratorios y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que se detecten cambios de susceptibilidad en las pruebas fenotípicas. Su mayor limitación estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación para algunos fármacos. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere el conocimiento previo por parte del clínico de la influencia que tiene cada mutación detectada en la eficacia de cada fármaco. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de las distintas concentraciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a los FAR, se hayan utilizado o no. Existe una buena correlación entre las 2 técnicas existentes en la actualidad: Virologic Phenosense[®] y Virco Antivirogram^{®78}. Sus mayores desventajas son el coste, la disponibilidad limitada y la demora en la obtención de resultados. Para superar estas desventajas se ha desarrollado el fenotipo virtual⁷⁹, obtenido a partir de una base de datos que tiene miles de muestras analizadas mediante ambas técnicas. Ante un determinado genotipo, el sistema busca todos los genotipos coincidentes en la base de datos y calcula el fenotipo medio de estos pacientes. En una modificación reciente (VircoType[®]) se añade información de predicción de la respuesta: proporción de pacientes con respuesta máxima o reducida y ausencia de respuesta (puntos de corte clínicos). Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos^{78,79}, sobre todo con los NN y menos con los AN. La correlación es bastante más deficiente en pacientes multitratados.

Numerosos trabajos han estudiado en países desarrollados la prevalencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda o crónica. Se sabe que la mayoría de las mutaciones puede detectarse durante años y que su prevalencia ha aumentado y ha llegado a superar el 10%^{80–82}. En España, en un estudio multicéntrico de pacientes con infección reciente, se encontró que el 14% de las cepas tenía mutaciones primarias⁸³, pero datos más recientes muestran una reducción de la prevalencia en los diagnósticos nuevos al 10%^{84,85}. Por eso se debe realizar una prueba genotípica en el momento del diagnóstico. Un estudio de coste-eficacia relativo a la ventaja de efectuar la prueba genotípica a todos los pacientes con infección crónica antes de iniciar el TARV ha demostrado que esta es coste-eficaz a la hora de preservar fármacos y que, por tanto, debería incluirse en la práctica habitual^{86,87}. Se debería considerar repetir el genotipado antes de iniciar el TARV en caso de diferir este por la posibilidad de haber sufrido una reinfección.

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

No se conoce la utilidad de la detección de poblaciones minoritarias que se escapan al estudio genotípico convencional^{88–95}.

^a http://www.retic-ris.net/default_principal.asp?idx=&idioma=2

Significado clínico de las resistencias del virus de la inmunodeficiencia humana a fármacos antirretrovirales

Con el uso de la CVP en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH se ha evidenciado la relación entre aparición de mutaciones de resistencias y fracaso virológico. Sin embargo, este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos, ya que es muy claro en los AN y los NN pero existen datos contradictorios con los IP, con los que se ha constatado fracaso virológico sin evidencia de resistencias⁹⁶. En este sentido se ha definido el fenómeno de resistencia celular, ya que se ha detectado la existencia de bombas de expulsión de los FAR en la membrana de los linfocitos y otras células. Se han descrito la MDRP-1 (glicoproteína-P [P-gp]) para los IP y la MDRP-4 para los AN⁹⁷. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En los estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico se compara la eficacia del cambio de TARV cuando se realiza según las distintas pruebas de resistencia (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual), con o sin consejo de expertos o en función de la historia terapéutica previa o la experiencia clínica de los médicos^{98–106}. Un metaanálisis de los primeros estudios comunicados puso de manifiesto que el uso del genotipo para diseñar el TARV de rescate frente al estándar (historia terapéutica y experiencia del médico) se asociaba con un control virológico significativamente mayor a los 3 y los 6 meses¹⁰⁷. Estas diferencias no se observaron en los estudios en los que se compararon los métodos fenotípicos frente al tratamiento estándar¹⁰⁷. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se han comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{105,106}. Se requieren, pues, más datos para aclarar el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TARV.

Recomendaciones

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

Determinación del alelo HLA B*5701

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a abacavir (ABC) es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y gastrointestinales y un exantema de intensidad creciente, y puede llegar a ser fatal en caso de continuar con el fármaco o reintroducirlo. Suele aparecer durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se presenta en el 5–8% de los pacientes que toman

ABC y es la causa más frecuente de sus discontinuación¹⁰⁸. Se sabe que la RHS es más frecuente en la población blanca y se dispone de una prueba cutánea (parche) para su confirmación.

Estudios farmacogenéticos han identificado que la RHS ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701. En el ensayo PREDICT, en el que se aleatorizó a los pacientes para comenzar TARV con ABC o para comenzar solo si el alelo HLA B*5701 era negativo, se valoró la RHS por datos clínicos que se confirmaron con una prueba cutánea (confirmación inmunológica). La prevalencia del alelo HLA B*5701 en esta cohorte era del 5,6%. La genotipificación del alelo HLA B*5701 redujo la incidencia de sospecha clínica de RHS (el 3,4 frente al 7,8%) y la inmunológica (el 0 frente al 2,7%), el valor predictivo negativo de esta prueba fue del 100%¹⁰⁹. Se ha validado esta prueba en población negra y se han confirmado los resultados¹¹⁰.

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

Recomendaciones

- Se debe determinar el alelo HLA B*5701 a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar el TARV con ABC (*nivel A*).
- Si el alelo HLA B*5701 es positivo, no se debe prescribir ABC (*nivel A*).
- Si se prescribe ABC sin conocer el HLA B*5701, debe informarse al paciente y estar alerta para detectar síntomas de RHS (*nivel C*).

Determinación del tropismo del virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4, seguido de la unión a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y, a continuación, se produce la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH a la célula invadida. Los antagonistas del CCR5 (maraviroc [MVC], vicriviroc [VCV]) son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH en la célula¹¹¹.

Tras la infección por el VIH, la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). En caso de no llevar tratamiento, el virus evoluciona a cepas que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4), y pueden encontrarse igualmente cepas duales o mixtas (D/M) que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de CD4 y un aumento de la inmunodepresión ya que se consideran más patogénicas¹¹². En los pacientes multitratados con CVP detectable, las cepas X4 o D/M son más prevalentes, y pueden llegar a superar el 50% en caso de cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/ μ l^{113,114}.

Actualmente, existe una técnica fenotípica para la detección del tropismo (Trofile[®], Monogram Biosciences, EE. UU.) que se realiza en un solo centro (California, EE. UU.) y que llega a detectar la población X4 o D/M cuya proporción supere el 0,3% en una CVP de 1.000 copias/ml o más (prueba ultrasensible)^{115,116}. Existen técnicas genotípicas de detección de tropismo (actualmente no comercializadas) en las que se efectúa la secuenciación de la región V3 de la gp120 (semejante a la realización de un test de resistencias genotípico), posteriormente se le aplica al resultado alguna de las reglas de interpretación disponibles en la

Tabla 2

Indicaciones de las pruebas de resistencia en la práctica clínica

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

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARV: tratamiento antirretroviral.

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

Web^b. En España, en la misma página web de resistencias de la RIS se podrá interpretar el resultado de esta secuenciación.

Recomendación

- Se recomienda siempre la realización de una prueba de tropismo (fenotípico o genotípico) antes de iniciar el tratamiento con un fármaco antagonista del receptor CCR5 (nivel A).

Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común^{117–121}. El cuadro clínico es similar a la mononucleosis o a una meningoencefalitis viral¹²¹. Los síntomas y los signos más comunes son fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias¹²². Debe sospecharse en toda persona con conducta de riesgo y síntomas compatibles. Las determinaciones necesarias para el diagnóstico difieren de la infección crónica. Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (período ventana), debe determinarse la CVP¹²³ que se detecta a partir de la primera semana, precede a los síntomas y tiene una sensibilidad y una especificidad del 100 y del 97%, respectivamente. La CVP suele estar muy elevada ($> 6 \log_{10}$) en la infección aguda y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La seroconversión se detecta 1–2 semanas más tarde¹²². La técnica de western blot con la que se confirma el diagnóstico puede ser negativa o indeterminada y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su positivización. El término infección aguda (diagnóstico antes de la seroconversión) no debe confundirse con infección reciente, que es la que tiene menos de 6 meses de evolución¹²¹.

Desde la descripción de los primeros casos de infección aguda se sabe que la progresión a sida es más rápida en los pacientes sintomáticos. En estudios de cohortes que han analizado la historia natural de la infección por el VIH se ha evidenciado que la progresión a sida o muerte se asociaba a factores iniciales de la infección como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda¹²⁴ (mayor riesgo a mayor número de síntomas), el descenso inicial de las cifras de linfocitos CD4 (mayor riesgo si era inferior a 500 células/ μ l)¹²⁵ y el nivel de la CVP a partir del 4.º mes (mayor progresión si el *setpoint* era superior a 100.000 copias/ml)¹²⁴, así como al ADN proviral inicial (mayor progresión si era superior a $3,4 \log_{10}$ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica)¹²⁵.

El TARV en la infección aguda puede tener ventajas e inconvenientes^{121,126}. Las ventajas teóricas serían acortar la duración de los síntomas, suprimir la replicación viral, reducir el riesgo de transmisión del VIH (muy elevado en la infección aguda)¹¹⁸, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio) y preservar o restaurar el sistema inmunitario y la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)^{117,127–131}, lo que podría permitir el control inmunológico de la replicación viral, modificar la historia natural, disminuir el riesgo de progresión y mejorar el pronóstico de la infección por el VIH. Por el contrario, las principales desventajas del TARV en la fase aguda son su duración

indefinida (ya que con las pautas de TARV que hasta ahora se han utilizado no se erradica la infección¹¹⁷ ni se restaura el tejido linfático asociado a mucosas¹³²) y el riesgo de efectos secundarios o desarrollo de resistencias, así como el tratamiento innecesario de los posibles no progresores.

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda es controvertido^{133,134}. La información disponible se ha obtenido de series pequeñas, generalmente sin grupo control, en países desarrollados, con pacientes infectados por el subtipo B y con pautas de TARV similares a las utilizadas en la infección crónica. No hay estudios publicados que hayan evaluado si otras pautas (TARV con inhibidores de la entrada o de la integrasa) pueden ser más efectivas en este escenario. Hasta ahora no se ha demostrado un beneficio clínico en términos de reducir la progresión a sida o muerte¹³³, aunque en algún estudio se ha visto una mejor evolución inmunológica y virológica en los pacientes tratados^{135–137}.

En cualquier caso, si se decide iniciar TARV, las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica y la respuesta virológica a IP o a NN es similar^{136,138–140}. Como en la infección crónica, siempre debe efectuarse un test de resistencias, se vaya a iniciar TARV o no, por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes. En pacientes con multirresistencia se debe realizar un tropismo viral porque se han descrito cepas con fenotipo dual (R5 y X4) y una rápida progresión a sida^{141–143}. Dado que la prevalencia de cepas con resistencia a NN es mayor que a IP en pacientes con infección aguda o reciente^{83,144}, si se decide iniciar TARV y todavía no está disponible el resultado del estudio de resistencias, es preferible comenzar con una pauta basada en IP. Se ha observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipidemia asociadas al TARV es similar a la de los pacientes con infección crónica^{145–147}.

Para evitar el TARV indefinido y conseguir los objetivos mencionados previamente, se han planteado diversas estrategias^{121,126}: 1) administrar el TARV durante un período limitado de tiempo; 2) administrarlo de forma intermitente a fin de potenciar la respuesta específica al VIH y controlar la replicación viral sin FAR; 3) combinar el TARV con inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina A, ácido micofenólico) o citoquinas (interleucina [IL]-2), y 4) asociar TARV y vacunas terapéuticas. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha conseguido que el sistema inmunitario controle la replicación viral de forma sostenida en ausencia de TARV, por lo que en la actualidad si se inicia el tratamiento durante la infección aguda, probablemente se deba mantener de forma indefinida.

La eficacia del TARV durante un período variable se ha evaluado en estudios de cohortes en los que se han comparado pacientes con infección aguda o reciente tratados frente a no tratados. Los resultados de la mayoría de estos estudios no han conseguido demostrar un beneficio clínico, virológico ni inmunológico a las 48–144 semanas de interrumpir el tratamiento, mientras que en otros, solo una pequeña proporción de los pacientes tratados mostraban un *setpoint* de CVP más bajo, mejores cifras de CD4 o mantenían la respuesta inmunespecífica frente al VIH^{138,148–160}. Habrá que esperar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que están en marcha (estudio SPARTAC) para poder valorar adecuadamente los potenciales beneficios de esta estrategia terapéutica.

La administración de TARV intermitente con el fin de potenciar la respuesta inmunespecífica al VIH para controlar la replicación viral no ha conseguido buenos resultados, y es testimonial la proporción de pacientes que mantenía la respuesta inmunitaria y el control de la replicación viral sin TARV a las 96 semanas^{131,161,162}. Además, esta estrategia de interrupción estructurada no está exenta de la aparición de resistencias^{163,164}.

^b <http://indra.mullins.microbiol.washington.edu/webpssm/>.

La estrategia de asociar al TARV citoquinas como interferón pegilado o IL-2 a fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria^{165–167} tampoco ha conseguido sus objetivos. Se han efectuado estudios con interferón pegilado¹⁶⁸ o inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) para reducir la activación del sistema inmunitario y controlar la replicación viral^{164,169–172}. Algunos de estos estudios solamente han podido demostrar mayor toxicidad¹⁶⁴.

Finalmente, las vacunas terapéuticas asociadas o no al TARV con el fin de restaurar o potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH tampoco han mostrado mejores resultados¹⁷³. Se sabía que en modelos animales algunas vacunas habían sido satisfactorias^{174,175}, pero los resultados de 2 ensayos clínicos doble ciego en humanos han sido desalentadores^{176,177}. Tanto en el estudio QUEST¹⁷⁶ (TARV frente a TARV más vacuna ALVAC-HIV, y TARV frente a TARV más vacuna ALVAC-HIV más Remune®) como en el ensayo clínico¹⁷⁸ que comparó diferentes dosis de una vacuna que usaba el virus de la viruela aviar (Avipox) con los genes gag/pol del VIH insertados, la respuesta virológica e inmuno-específica fue similar al grupo placebo.

Recomendaciones

- En general, no se recomienda iniciar TARV en los pacientes con infección aguda (*nivel B*)^{121,126}. Solamente se recomienda el TARV cuando existen manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas y tras explicar al paciente sus ventajas e inconvenientes (*nivel C*).
- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias al diagnóstico de la infección aguda, se vaya a iniciar el TARV o no (*nivel B*)^{83,141,142}.
- Si se decide iniciar el TARV, las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica (*nivel C*)^{136,138–140}. Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP potenciado con RTV (IP/r) (*nivel C*)^{83,144}.
- En los pacientes no tratados se recomienda evaluar los criterios del TARV a partir de los 6 meses, cuando ya la infección es crónica (*nivel A*).

Tratamiento antirretroviral inicial

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

Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral

Se dispone de combinaciones de FAR que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático, lo que permite la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico^{6,11,179}. En ediciones previas de estas guías se hacía énfasis en la influencia en el equilibrio riesgo-beneficio del TARV de la toxicidad a medio y largo plazo de los FAR, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida⁸. Aunque todos estos factores siguen siendo muy importantes, es justo reconocer que el número de opciones terapéuticas, la eficacia, la seguridad y

la simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales han aumentado marcadamente durante los últimos 5 años¹⁸⁰. Además, debido fundamentalmente al uso del IP/r, el riesgo de desarrollo de multiresistencia ha disminuido considerablemente.

Gracias al TARV se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH. A pesar de todos estos avances, la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH que recibe TARV está acortada con respecto a la de la población general^{181,182}. Se ha comunicado que solo los pacientes que han recibido TARV durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 superior a 500 células/μl tienen una mortalidad similar a la población general¹⁸³.

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

Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4 son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH^{184,185}.

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

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

Respuesta clínica (progresión a sida o muerte)

Hay datos muy limitados sobre la comparación de la mortalidad o la progresión a sida en pacientes que empiezan el TARV con cifras de linfocitos CD4 por encima o por debajo de 350 células/μl.

En un análisis de 10.855 pacientes de varias cohortes, la progresión a sida o muerte fue significativamente mayor en los que iniciaban el TARV con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/μl (*hazard ratio* [HR]: 2,93) que en los que lo empezaron con cifras de linfocitos CD4 de entre 201–350 células/μl, pero no hubo diferencia (HR: 1,26) cuando se comparó los que iniciaron con cifras de linfocitos CD4 de entre 201–350 células/μl frente a los que empezaron con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/μl. Sin embargo, se observó un aumento significativo del riesgo de sida (no de sida o muerte) en los que empezaron con cifras de linfocitos CD4 de entre 201–350 células/μl frente a los que empezaron con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/μl (HR: 1,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,10–2,10)⁹.

En la cohorte PISCIS de Cataluña y Baleares, el riesgo de progresión a sida o muerte tras el inicio del TARV fue significativamente menor en los pacientes que lo iniciaron con cifras de linfocitos CD4 de 350 células/μl o más que en los que lo

empezaron con cifras de linfocitos CD4 de entre 200–350 células/ μ l (HR: 1,85; IC95%: 1,03–3,33) o inferiores a 200 células/ μ l (HR: 2,97; IC95%: 1,91–4,63)¹⁰.

En un subanálisis de los pacientes con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ μ l del ensayo SMART que no estaban recibiendo TARV al inicio del estudio, los aleatorizados para demorar el TARV hasta alcanzar la cifra de linfocitos CD4 de 250 células/ μ l tuvieron mayor riesgo de enfermedades oportunistas o muerte por causas no directamente relacionadas con sida que quienes iniciaron el TARV inmediatamente con cifras de linfocitos CD4 de 350 células/ μ l o más¹⁸⁶.

Por último, en un análisis paralelo de 17.517 pacientes con infección por el VIH asintomática en EE. UU. y Canadá (estudio NA-ACCORD), se estratificaron dichos pacientes en función del recuento de linfocitos CD4 (de 351 a 500 células/ μ l o más de 500 células/ μ l) en el momento de iniciar el TARV. En cada grupo se comparó el riesgo relativo (RR) de muerte de los pacientes que iniciaron tratamiento cuando el recuento de linfocitos CD4 era superior a cualquiera de los 2 puntos de corte (tratamiento precoz) con el de los pacientes que difirieron el tratamiento hasta que el recuento de linfocitos CD4 cayó por debajo de dichos puntos de corte (tratamiento diferido). El primer análisis incluyó a 8.362 pacientes, 2.084 (25%) que iniciaron tratamiento con cifras de linfocitos CD4 de entre 351–500 células/ μ l y 6.278 (75%) que difirieron el tratamiento. Tras ajuste por año de tratamiento, cohorte y características clínicas y demográficas se halló un incremento del riesgo de muerte del 69% al comparar el grupo de tratamiento precoz con el de tratamiento diferido (RR en el grupo de TARV diferido: 1,69; IC95%: 1,26–2,26; $p < 0,001$). En un segundo análisis con 9.155 pacientes, 2.220 (24%) iniciaron TARV precozmente (con más de 500 células/ μ l) y 6.935 (76%) difirieron el TARV. Se halló un incremento del RR de muerte en el grupo de TARV diferido del 94% (RR: 1,94; IC95%: 1,37–2,79; $p < 0,001$)¹⁸⁷.

Por último, en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, abierto, llevado a cabo en Haití (CIPRA HT 001), se aleatorizó a 816 pacientes mayores de 18 años con cifras de linfocitos CD4 de entre 200–350 células/ μ l para iniciar TARV (zidovudina [ZDV]+ lamivudina [3TC]+EFV) o diferirlo hasta 2 semanas después del diagnóstico clínico de sida o que su recuento de CD4 descendiera por debajo de las 200 células/ μ l. El estudio fue interrumpido prematuramente tras un análisis interino planeado que mostró 6 muertes en el grupo de 200–350 células/ μ l frente a 23 en el grupo de pacientes que difirieron el TARV. Además, en el grupo de TARV diferido se diagnosticó el doble de casos de tuberculosis que en el grupo de inicio inmediato¹⁸⁸.

En resumen, los estudios de cohorte sugieren que existe una relación progresiva entre la inmunodeficiencia y el riesgo de muerte o progresión a sida. Comparado con los pacientes que empiezan el TARV las cifras de linfocitos CD4 de entre 200–350 células/ μ l, el riesgo de progresión está claramente aumentado en los pacientes que empiezan TARV con cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/ μ l. La evidencia más reciente indica que el riesgo de muerte o progresión a sida podría ser aun menor en los pacientes que empiezan el TARV con cifras de linfocitos CD4 por encima de 350 células/ μ l.

Incidencia de enfermedades no relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana

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

(todo tipo excepto sarcoma de Kaposi, linfoma no hodgkiniano y carcinoma cervical invasor).

Hay que resaltar que, para los pacientes que empiezan el TARV con cifras de linfocitos CD4 superiores a 200 células/ μ l, la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH es tan frecuente como la de las definitivas de sida¹⁸⁹. Por tanto, es muy relevante investigar estrategias encaminadas a disminuir la incidencia de los 2 tipos de complicaciones y no solo de las relacionadas clásicamente con la inmunosupresión. El TARV podría ejercer un efecto beneficioso sobre las complicaciones no relativas a sida mediante el control del estado proinflamatorio y la activación inmunitaria asociados a la replicación viral persistente.

En la cohorte D:A:D¹⁹⁰ y en la cohorte CASCADE¹⁹¹ se ha comunicado que existe una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no relacionadas con el VIH a medida que aumenta la cifra de linfocitos CD4. Los pacientes que presentan el menor riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida son los que mantienen una cifra de linfocitos CD4 superior a 350 células/ μ l.

En el ensayo clínico SMART¹⁹², la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH aumentó significativamente en el grupo de pacientes que suspendieron el TARV cuando la cifra de linfocitos CD4 era inferior a 350 células/ μ l. En el ensayo clínico FIRST¹⁸⁹ también se ha puesto de manifiesto una relación entre la cifra de linfocitos CD4 y el riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida: el riesgo es menor en aquellos pacientes que mantuvieron la cifra de linfocitos CD4 por encima de 350 células/ μ l.

Subgrupos de mayor riesgo de progresión

Varios estudios^{10,193,194} han demostrado que diversos subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad o progresión a sida independientemente de su cifra de linfocitos CD4 antes de iniciar el TARV. El uso de drogas por vía parenteral, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), el sexo masculino y la edad avanzada se asocian a un mayor riesgo de progresión. Aunque no se ha establecido claramente un corte de edad a partir del cual sea más beneficioso iniciar el TARV, los estudios de cohorte sugieren que el riesgo de progresión está aumentado por encima de los 55–60 años de edad¹⁹⁵.

Se ha estudiado la relación de la proporción de linfocitos CD4 al inicio del TARV con la supervivencia en un grupo de pacientes cuyos cifras de linfocitos CD4 estaban entre 200–350 células/ μ l. La supervivencia era más corta si la proporción era menor del 5% (HR: 4,46) o de entre el 5–14% (HR: 2,43) que si era mayor o igual al 15% ($p < 0,01$)¹⁹⁶. Sin embargo, en la cohorte PISCIS, la proporción de linfocitos CD4 no fue un factor independiente asociado con el riesgo de progresión¹⁰.

Respuesta inmunológica

Hay datos contradictorios sobre si existe un límite en la reconstitución inmunológica de los pacientes que reciben TARV. La cohorte del Hospital Johns Hopkins y la cohorte ATHENA^{196,197}, con un seguimiento de hasta 7 años después del inicio del TARV, indican que la posibilidad de alcanzar recuentos de linfocitos CD4 normales depende del número inicial. En estas 2 cohortes solo los pacientes que iniciaron el TARV con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ μ l se aproximaron a la normalización cuantitativa; sin embargo, los datos de Eurosida¹⁹⁸ indican que se puede normalizar el número de linfocitos CD4, independientemente del nadir alcanzado, si la replicación viral persiste suprimida por debajo de 50 copias/ml de forma prolongada.

Toxicidad del tratamiento antirretroviral

Un argumento para diferir el TARV es evitar la toxicidad asociada al empleo de antirretrovirales. Hay pocos estudios actuales que hayan evaluado la incidencia de efectos adversos en función de la cifra de linfocitos CD4 antes del inicio del TARV. Un estudio reciente indica que la incidencia de neuropatía periférica, anemia e insuficiencia renal no está aumentada en los pacientes que inician el TARV con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/μl¹⁹⁹. De hecho, la incidencia de neuropatía periférica y de anemia fue menor en los pacientes que iniciaron el TARV con cifras de linfocitos CD4 por encima de 350 células/μl que en quienes lo empezaron con cifras de entre 200–350 células/μl.

Tratamiento antirretroviral para evitar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (parejas serodiscordantes)

Algunos expertos han indicado que en parejas serodiscordantes que mantienen relaciones sexuales no protegidas, el tratamiento del miembro infectado a fin de controlar la replicación viral (carga viral indetectable) puede constituir una indicación de TARV. En un metaanálisis reciente que incluyó a 5.021 parejas heterosexuales y 461 episodios de transmisión, la tasa global de transmisión para pacientes en TARV fue de 0,46 (IC95%: 0,19–1,09) por 100 pacientes/año. La tasa de transmisión desde un sujeto en TARV con CVP inferior a 400 copias/ml fue nula (no hubo transmisiones), con un límite superior de confianza al 97,5% de 1,27 por 100 personas/año. Si el sujeto no recibía TARV, la tasa de transmisión era de 0,16 (IC95%: 0,02–1,13) por 100 personas/año. No había suficientes datos para estratificar el riesgo de transmisión en función de la presencia de enfermedad de transmisión sexual, uso de condón o coito vaginal o anal²⁰⁰.

Recomendaciones

- El inicio del TARV debe basarse en 3 elementos: los síntomas, el número de linfocitos CD4 y la CVP.
- En caso de *infección sintomática* (episodios B o C) se recomienda iniciar el TARV en todos los casos (*nivel A*).
- Si la *infección es asintomática*, el inicio del TARV se basa en el número de linfocitos CD4, la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente (*tabla 3*):
 - Si el número de linfocitos CD4 es inferior a 350 células/μl, se recomienda el TARV (*nivel B*).
 - Si el número de linfocitos CD4 está entre 350–500 células/μl, se recomienda el TARV en los pacientes con ciertas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP superior a 10⁵ copias/ml, proporción de linfocitos CD4 inferior al 14%, edad superior a 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía asociada al VIH) (*nivel B*).
 - Si el número de linfocitos CD4 es superior a 500 células/μl, se recomienda diferir el TARV en general. Sin embargo, debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP superior a 10⁵ copias/ml, proporción de linfocitos CD4 inferior al 14%, edad superior a 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía asociada al VIH) (*nivel B*).
 - En parejas serodiscordantes, debe valorarse cuidadosamente el inicio del TARV para disminuir la transmisión por vía sexual (*nivel B*). En ningún caso esto debe suponer la abstención de otras medidas para impedir la transmisión del VIH.

- A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TARV debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo, deben confirmarse las cifras de CD4 y de CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofrecerle las distintas opciones, adaptar el esquema terapéutico al estilo de vida, las comorbilidades, las posibles interacciones y valorar el riesgo de una mala adherencia.

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

El tratamiento de elección de la infección por el VIH en el momento actual consiste en una combinación de al menos 3 fármacos que incluyan 2 AN y un IP/r o un NN (*tabla 4*). Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CVP inferiores a 50 copias/ml en más del 70% de los casos a las 48 semanas²⁰¹.

Criterios para la elección de las pautas antirretrovirales

Se consideran «pautas preferentes» las combinaciones avaladas por el mayor número de ensayos clínicos con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancias aceptables y fáciles de usar. Otras pautas que han demostrado eficacia, pero con menor número de pacientes, menor duración de los estudios, mayor toxicidad o complejidad en su posología se han considerado «pautas alternativas». Se dispone de múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar. En este contexto, este comité quiere destacar la importancia creciente del costo de los FAR para establecer las pautas preferentes.

Consideraciones generales sobre las combinaciones de fármacos antirretrovirales

Respecto de las distintas combinaciones de TARV, este comité quiere hacer varias puntualizaciones: 1) resaltar que las combinaciones de 2 AN con LPV/r o EFV son las más experimentadas en caso de inmunodepresión avanzada (cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/μl)^{202–208}; 2) las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN+ un NN²⁰⁹ o 2 AN+ un IP^{210,211}; 3) el tratamiento con fármacos de las 3 familias (AN, NN e IP) puede ser muy potente, pero no se recomienda de inicio por su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso^{2,3,212,213}. Otro tanto ocurre con las pautas que incluyen solamente 2 IP; 4) la combinación de un NN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP²⁰², pero produce mayor dislipidemia^{214,215}; 5) los inhibidores de la fusión no se utilizan en el tratamiento de inicio y

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

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos	Nivel de evidencia
≤ 350	Recomendar	A ^a , B ^b
350–500	Recomendar en determinadas ocasiones ^c	B
> 500	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones ^d	B

^a < 200.
^b 200–350.
^c Cirrosis hepática, hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C; CVP superior a 10⁵ copias/ml; proporción de linfocitos CD4 inferior al 14%; edad superior a 55 años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. Si la hepatitis B requiere tratamiento, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral.
^d Considerar el tratamiento en parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión (nivel B).

Tabla 4
Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin tratamiento previo

Pautas	Combinaciones		
	Un fármaco de columna A+uno de columna B+uno de columna C		
	Columna A ^a	Columna B ^a	Columna C ^b
Pautas preferentes	TDF ABC ^c	FTC 3TC	EFV NVP ^d ATV/r en QD DRV/r en QD FPV/r en BID LPV/r en QD o BID SQV/r BID RAL ^e
Pautas alternativas	ZDV ddl		ATV FPV en BID FPV/r en QD MVC ^f
Pauta en caso de no poder usar las previas	ZDV+3TC+ABC C/s TDF		
Pautas contraindicadas	Combinaciones de AN: ZDV+d4T, 3TC+FTC ABC+3TC+TDF ddl+3TC+TDF d4T+ddl+ABC		

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

/r: potenciado con ritonavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido; ATV: atazanavir; BID: pauta de tratamiento administrada 2 veces al día; d4T: estavudina; ddl: didanosina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; EMEA: Agencia Europea del Medicamento; FPV: fosamprenavir; FTC: emtricitabina; IP: inhibidor de la proteasa; LPV: lopinavir; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; NVP: nevirapina; QD: pauta de tratamiento administrada una vez al día; RAL: raltegravir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina.

^a Las combinaciones de AN de elección en los regímenes triples de inicio son TDF+FTC (o 3TC) y ABC+3TC (o FTC). La elección de una de ellas dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad. Aunque 3TC y FTC son fármacos que se pueden utilizar indistintamente, se recomienda utilizar las coformulaciones ABC/3TC y TDF/FTC (nivel C). Antes de iniciar el tratamiento con ABC, se debe realizar una prueba de genotipificación del alelo HLA B*5701 y, si el resultado es positivo, el ABC está contraindicado (nivel A). Según el tercer fármaco, no hay experiencia con algunas combinaciones de AN de elección como ABC+3TC+NVP. No hay experiencia de TDF+3TC con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF+FTC (con LPV/r, DRV/r y SQV/r). Las combinaciones ZDV+3TC o DDI+3TC causan más lipoatrofia que TDF+FTC o ABC+3TC.

^b En las pautas preferentes de la columna C se incluyen fármacos de 3 familias. Se considera que entre los NN el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP (Nivel C). EFV ha demostrado mayor eficacia virológica que LPV/r (nivel A). Ningún otro IP se ha comparado con EFV. Los IP están en orden alfabético. DRV/r y ATV/r han demostrado mayor eficacia y menor toxicidad que LPV/r, mientras que FPV/r y SQV/r han demostrado no ser inferiores a LPV/r.

^c Los estudios que demuestran la eficacia similar entre ABC y TDF en pacientes sin tratamiento previo se han generado con un IP/r como tercer fármaco. La pauta ABC-3TC ha presentado un mayor riesgo de fracaso virológico que TDF/FTC en pacientes con cargas virales altas (> 100.000 copias/ml). Con respecto a la asociación entre ABC y riesgo cardiovascular, no hay datos suficientes para tomar decisiones clínicas, pero se debería usar con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

^d NVP ha demostrado no presentar inferioridad con respecto a ATV/r (ambos en combinación con TDF+FTC). NVP no debe administrarse (como tratamiento de inicio) a mujeres con cifras de linfocitos CD4 > 250 células/μl o a varones con > 400 células/μl.

^e RAL ha demostrado no presentar inferioridad frente a EFV. Este comité considera que RAL sólo debe utilizarse en caso de no poder usar NN o IP por razones de coste.

^f MVC no está aprobado por la EMEA como tratamiento de inicio. MVC sólo debe emplearse como primer tratamiento en pacientes que estén infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible usar las pautas preferentes.

deben reservarse para el fracaso, y 6) el TARV de inicio con más de 3 fármacos no mejora la pauta estándar con ^{3216–219}.

Consideraciones sobre la elección de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

Las pautas basadas en NN ofrecen ciertas ventajas sobre las que incluyen un IP/r: 1) presentan menos interacciones farmacocinéticas; 2) tienen un perfil metabólico más favorable; 3) tienen menor coste, y 4) el número de comprimidos es menor. Además, dada la baja barrera genética de los NN, el momento idóneo de su uso es el primer tratamiento. En pautas de rescate, los NN de primera generación tienen menos actividad que otros componentes del régimen.

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

Recomendación

- Puede utilizarse la combinación de 2 AN+ un NN o 2 AN+ un IP/r como tratamiento de inicio (los fármacos preferentes se detallan más adelante). Una alternativa válida cuando no se pueden tomar IP o NN es combinar 3 AN (ZDV+3TC+ABC) o 2 AN+MVC (nivel A) (tabla 4).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

En España están comercializados 6 AN: ZDV, didanosina (ddl), estavudina (d4T), 3TC, emtricitabina (FTC) y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF). A efectos prácticos, la sigla AN incluye también al TDF en esta guía. Las principales características de los AN se describen en la [tabla 5](#). Las combinaciones TDF+FTC (o 3TC), ABC+3TC (o FTC) y ddl+3TC (o FTC) pueden administrarse una vez al día; de ellas, TDF+FTC y ABC+3TC se presentan en un solo comprimido.

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones del uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

Estudio Gilead 903. El estudio Gilead 903 comparó la eficacia y la seguridad del TDF frente al d4T administrados en combinación con EFV y 3TC en pacientes sin TARV previo. Los 602 pacientes incluidos tenían una media de cifras de linfocitos CD4 de 276–283 células/μl y de CVP de 4,91 log₁₀ copias/ml. En un análisis por intención de tratamiento (ITT), a las 144 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml era del 67,9% en el grupo de TDF y del 62,5% en el de d4T. Entre los tratados con TDF, fue menos frecuente tanto la toxicidad global relacionada con disfunción mitocondrial (el 6 frente al 28%) como la neuropatía

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

Nombre genérico	Zidovudina	Didanosina	Estavudina	Lamivudina	Emtricitabina	Abacavir	Tenofovir ^c
Nombre comercial	Retrovir [®] ZidovudinaCom binopharm [®] *Combivir [®] **Trizivir [®]	Videx [®]	Zerit [®]	Epivir [®] *Combivir [®] **Trizivir [®] ***Kivexa [®]	Emtriva [®] ****Truvada [®] *****Atripla [®]	Ziagen [®] **Trizivir [®] ***Kivexa [®]	Viread [®] ****Truvada [®] *****Atripla [®]
Dosis recomendada	250–300 mg BID	< 60 Kg: 250 mg QD o 125 mg BID > 60 Kg: 400 mg QD o 200 mg BID	< 60 kg: 30 mg BID > 60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
Presentaciones comerciales	cáps. 100, 250 mg y comp. 300 mg. sol. oral 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	comp. 25, 50, 100, 150 y 200 mg. cáps entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg. sol. oral 5 y 10 mg/ml	caps. 15, 20, 30 y 40 mg sol. oral 1 mg/ml	comp. 150 mg comp. 300 mg sol. oral 10 mg/ml	cáps 200 mg sol. oral 10 mg/ml	comp. 300 mg sol. oral 20 mg/ml	comp. 300 mg 40% (profármaco con alimentos) 10–14 h (profármaco con alimentos)
Biodisponibilid. oral	60–70%	30–40%	85%	85%	93% (cáps) 75% (sol. oral)	83%	40% (profármaco con alimentos) 10–14 h (profármaco con alimentos)
Vida media Suero	1,1 h	1,6 h	1 h	5–7 h	10 h	1,5 h	12–15 h (en linfocitos activados) 33–50 h (en el resto de linfocitos)
Vida media intracelular	3 h	25 h	3,5 h	16–19 h	39 h	20,6 h (carbovir trifosfato)	362 ng/ml (1,2 µM) < 3 ng/ml (< 0,01 µM)
C_{máx}	1,8 µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	1,8 µg/ml (7,8 µM)	3,0 µg/ml (10,7 µM)	362 ng/ml (1,2 µM)
CI₅₀	0,061 µg/ml (0,23 µM)	0,116 µg/ml (0,49 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%	40%	10%	No se dispone de datos	27–33%	5%
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB
Restricción dietética	No	Administrar en ayunas, aunque estudios recientes muestran que puede también administrarse con alimentos	No	No	No	No	Administrar con alimentos
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 50%	Hepática 5–10%	Hepática 13%	Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa	El TDF (profármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 86%	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	70–80% renal inalterado
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal. Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^a	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^a	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^a	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ¹	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^a	Hipersensibilidad (5–8%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^a	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

Interacciones Asociaciones no recomendables o contraindicadas	d4T Precaución en la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de zidovudina	ddC Ribavirina d4T TDF (ajustar dosis de ddl)	ZDV ddl	ddC FTC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	3TC ddC	Precaución en la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de abacavir	ATV no potenciado ddl (ajustar dosis de ddl)
Inmunosupresores	In vitro, el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de ABC, ddl y TDF de forma dependiente de la dosis. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo in vitro con ZDV y d4T. Se desconoce su significado clínico. Posible aumento nefrotoxicidad con la asociación de TDF a ciclosporina o tacrolimus.						
Interferon/ribavirina	Se recomienda evitar la asociación de ddl y ribavirina, ya que se ha descrito aumento de toxicidad mitocondrial y pancreatitis. Ribavirina ^b ha mostrado inhibir in vitro la fosforilación intracelular de ZDV y d4T. Sin embargo, en pacientes coinfectados por el VIH y VHC no se ha observado esta interacción negativa entre ribavirina y ZDV, d4T o 3TC (subestudio del APRICOT). Se evitará en la medida de lo posible el uso simultáneo de ribavirina con ZDV por riesgo de anemia. Sobre la posible interacción entre ABC y ribavirina, los resultados son contradictorios: si bien algunos estudios han indicado que ABC podría reducir la eficacia de ribavirina, en la mayoría de estudios no se ha observado esta interacción, especialmente cuando la dosis de ribavirina se ajustaba a peso. Con el interferón β (Avonex [®] , Rebif [®] , Betaferon [®]) se han descrito aumentos de la vida media ZDV hasta 3 veces y con interferón α (Intron [®] , PegIntron [®] , Roferon A [®] , Wellferon [®]), 36% AUC ZDV (riesgo toxicidad hematológica). Algunos autores recomiendan reducir la dosis de ZDV un 50–75% en combinación con interferon β.						
Metadona y otros opiáceos	Puede Cp ZDV	MT: interacción poco probable		MT: interacción poco probable	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero MT	MT: interacción poco probable Buprenorfina: sin interacción
Fármacos empleados para tratar la influenza	Una interacción con zanamivir se considera poco probable, dada su escasa absorción. Oseltamivir y amantadina se eliminan por vía renal. Oseltamivir mediante filtración glomerular y secreción tubular. Se ha observado un aumento del doble en sus Cp al asociarlo con probenecid, fármaco inhibidor de la secreción tubular. Es probable que en la eliminación de amantadina intervenga también la secreción tubular. No puede descartarse una interacción con otros fármacos eliminados mediante esta vía como lamivudina, emtricitabina y tenofovir, aunque no se dispone de información específica al respecto. Se recomienda precaución en los pacientes con función renal alterada que deban recibir oseltamivir u amantadina junto con estos ARV.						
Otros	Ganciclovir: riesgo toxicidad hematológica	TDF: evitar la asociación, por aumento del riesgo de fracaso terapéutico. En caso necesario, ajustar dosis. (40% AUC ddl). Sin cambios TDF. Ajuste de dosis ddl: ≥ 60 kg: 250 mg/día; < 60 kg: 200 mg/día (en este caso ddl se pueden administrar juntos c/s comida ligera)	Doxorrubicina in vitro interfiere la fosforilación de d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral	Nefrotóxicos: posible Cp 3TC	Nefrotóxicos: posible Cp FTC precaución con fármacos que se eliminen por vía renal (secreción tubular activa): riesgo de acúmulo de ambos. FTC no ha mostrado efecto inhibidor sobre las principales isoenzimas del citocromo P450 ni sobre la glucuronidación, por lo que no es de esperar que se produzcan interacciones metabólicas importantes a este nivel	Clorpromacina, disulfiram e isoniácida Cp de ambos	ddl: evitar la asociación. En caso necesario, ajustar dosis: Sin cambios TDF. Ajuste de ddl: ≥ 60 kg: 250 mg/día; < 60 kg: 200 mg/día (pueden administrarse juntos c/s comida) Con ATV utilizar ATV/r 300/100 mg c/24h Telaprevir: NRAD Nefrotóxicos, inhibidores o competidores por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos. Aumento de riesgo de toxicidad renal con IP Probenecid podría aumentar las concentraciones plasmáticas de TDF
	Probenecid: evitar o reducir 50% ZDV	Con alopurinol, reducir la dosis de ddl a la mitad		Precaución con fármacos que se eliminen por vía renal (secreción activa por el sistema de transporte catiónico orgánico): riesgo de acúmulo de ambos		Se ha descrito un caso de rabdomiolisis grave en un paciente que presentó hipersensibilidad a ABC y recibía tratamiento con fibratos (ciprofibrato 100 mg/24 h)	

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./r: potenciado con ritonavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ARV: antirretrovirales; ATV: atazanavir; AUC: área bajo la curva; BID: pauta de tratamiento administrada 2 veces al día; Cp: concentración plasmática; CPK: creatin-fosfoquinasa; ddC: zalcitabina; d4T: estavudina; FTC: emtricitabina; i.v.: intravenosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; MT: metadona; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: pauta de tratamiento administrada una vez al día; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ZDV: zidovudina.

* Combivir[®]: asociación a dosis fijas de ZDV 300 mg y 3TC 150 mg.

** Trizivir[®]: asociación a dosis fijas de ZDV 300 mg, 3TC 150 mg y abacavir 300 mg.

*** Kivexa[®]: asociación a dosis fijas de 3TC 300 mg y abacavir 600 mg;

**** Truvada[®]: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg.

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

^a Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

^b Cabe recordar que cualquier posible interacción con ribavirina puede persistir hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con Rebeto[®] debido a la larga vida media de este fármaco.

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

periférica (el 3 frente al 10%) o la lipodistrofia (el 3 frente al 19%). Asimismo, este grupo tuvo un mejor perfil lipídico. Por tanto, este estudio apoyó el uso de TDF+3TC+EFV frente al d4T+3TC+EFV como tratamiento de inicio²²⁰.

Estudio Gilead 934. El estudio aleatorizado Gilead 934 comparó TDF+FTC en pauta de tratamiento administrada una vez al día (QD) frente a ZDV+3TC en pauta de tratamiento administrada 2 veces al día (BID) combinados con EFV. Se incluyó a 517 pacientes sin TARV previo, con una CVP basal de 5 log₁₀ y una mediana de linfocitos CD4 de 233–241 células/μl, según grupo de tratamiento. En el ITT, a las 48 semanas, se observó que la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml fue del 81% en el grupo de TDF+FTC y del 70% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,005$). La proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml fue del 77 frente al 68%, respectivamente ($p=0,034$). Las cifras de linfocitos CD4 aumentaron a 190 células/μl en el grupo de TDF+FTC frente a 158 células/μl en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,002$). Hubo menos efectos adversos en el grupo de TDF+FTC (el 4 frente al 9%; $p=0,016$) y menos suspensiones de tratamiento por reacciones adversas (el 4 frente al 9%; $p=0,016$). El 6% de los pacientes tratados con ZDV+3TC tuvo anemia frente al 0% de los tratados con TDF+FTC. El incremento del colesterol fue más bajo y el volumen de grasa en extremidades más alto en el grupo de TDF+FTC (diferencias significativas)²²¹. A las 144 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml era del 75% en el grupo de TDF+FTC y del 58% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,004$), pero sin diferencias en la CVP inferior a 50 copias/ml ($p=0,08$). En caso de fracaso virológico, la mutación M184V/I fue más frecuente en el grupo de ZDV+3TC²²². La respuesta inmunológica fue algo mejor en los pacientes tratados con TDF+FTC (312 frente a 271 células/μl; $p=0,09$). Por otra parte, la cantidad de grasa en las extremidades fue mayor en el grupo de TDF+FTC (7,9 frente a 5,4 kg; $p<0,001$)²²³.

Estudio CNA30024. El estudio CNA30024 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, que comparó la eficacia y la tolerancia de la ZDV frente al ABC (ambos en BID) combinados con 3TC y EFV. Se incluyó a 649 pacientes sin TARV previo, con una CVP basal media de 4,76–4,81 log₁₀ copias/ml y una media de linfocitos CD4 de 256–267 células/μl. A las 48 semanas, la eficacia virológica fue similar en ambos grupos. Alrededor del 70% alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml (ITT). Sin embargo, el incremento de linfocitos CD4 fue significativamente superior en el grupo tratado con ABC (mediana: 205 frente a 155 células/μl). Un 8% de los pacientes que tomaron ABC desarrolló RHS. Sobre la base de los resultados de este estudio, se considera que el ABC es equivalente a la ZDV en eficacia antiviral, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de aparición de la RHS²²⁴.

Estudio CNA30021. El estudio CNA30021 es un ensayo aleatorizado que comparó la eficacia del ABC en QD frente a BID. Incluyó a 770 pacientes sin TARV previo. Los pacientes recibieron ABC en dosis de 600 mg en QD o ABC en dosis 300 mg en BID, además de 3TC (300 mg en QD)+EFV (600 mg en QD). A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzó una CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 66% en la rama QD y del 68% en la rama BID. El estudio demostró la equivalencia de las 2 pautas de administración de ABC. Las RHS a ABC (grado 3–4) fueron más frecuentes en la rama QD que en la BID (el 5 frente al 2%)²²⁵.

Estudio ABCDE. El ABCDE es un ensayo clínico abierto que incluyó a 237 pacientes aleatorizados para recibir ABC o d4T en combinación con 3TC+EFV. A las 96 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml fue mayor en los

tratados con ABC (el 60,9 frente al 47,5%; $p=0,05$). El grupo tratado con d4T presentaba lipoatrofia clínicamente aparente (para médico y paciente) en el 38,3% de los casos, significativamente superior al 4,8% de los que recibieron ABC²²⁶.

Estudio PREDICT. El ensayo clínico PREDICT ha demostrado que la incidencia de RHS a ABC puede disminuir drásticamente mediante la genotipificación del alelo HLA B*5701¹⁰⁹. En este ensayo clínico, la prueba de genotipificación del alelo HLA B*5701 tuvo un valor predictivo negativo del 100% para descartar la RHS a ABC confirmada mediante prueba cutánea.

Estudio FTC 301-A. El FTC 301-A es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó la eficacia y la tolerancia de la FTC frente a la d4T, ambos en combinación con ddl+EFV. Se incluyó a 571 pacientes sin tratamiento previo, con una media de linfocitos CD4 de 312–324 células/μl y una media de CVP de 4,8 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml para los grupos de FTC y d4T fue del 74 y del 58% ($p<0,0001$). El incremento de los linfocitos CD4 fue mayor en el grupo de FTC (168 frente a 134 células/μl; $p<0,05$). La proporción de pacientes que discontinuaron por efectos adversos fue mayor en el grupo de d4T+ddl (el 16,6 frente al 7,4%; $p=0,0028$). Los pacientes tratados con d4T+ddl tuvieron mayor incidencia de neuropatía periférica, diarrea y náuseas²²⁷.

Estudio Gesida 3903. El Gesida 3903 es un ensayo clínico aleatorizado y abierto que estudió la eficacia de la combinación ddl+3TC en QD. En este ensayo se compararon ddl (400 mg en QD o 250 mg si el peso del paciente era inferior a 60 kg, tomados con o sin comida)+3TC (300 mg en QD) frente a ZDV+3TC (coformulados, 300/150 mg en BID) en 369 pacientes sin TARV previo. Todos los pacientes recibieron además EFV (600 mg en QD). A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 70% en el grupo de ddl+3TC y del 63% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,154$; diferencia: 7,1%; IC95%: 2,39–16,59). El estudio demostró que la pauta ddl+3TC no presentaba inferioridad frente a ZDV+3TC. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ddl+3TC (el 14,8 frente al 26%; $p=0,046$), así como la toxicidad hematológica y la anemia (el 1 y el 6%; $p=0,003$). No hubo diferencias en cuanto a la recuperación inmunológica, ni en la prevalencia de lipoatrofia o lipoacumulación, valorada por criterio del investigador²²⁸.

Estudio ACTG-384. El ACTG-384 es un estudio que valoró la eficacia y la tolerancia de las distintas combinaciones de AN cuando se asocian a un tercer fármaco (NN o IP). Este ensayo clínico aleatorizado se planteó responder a 3 preguntas: 1) ¿es mejor empezar con ddl+d4T o ZDV+3TC como combinación de AN?; 2) ¿es mejor empezar con un IP (nelfinavir [NFV]) o un NN (EFV)?, y 3) ¿es mejor utilizar combinaciones secuenciales de 3 FAR o una combinación de 4? Se incluyó a 980 pacientes sin TARV previo, con una mediana de linfocitos CD4 de 278 células/μl y una CVP basal de 4,9 log₁₀ copias/ml. Los grupos del estudio fueron: 1) d4T+ddl+EFV→ZDV+3TC+NFV; 2) d4T+ddl+NFV→ZDV+3TC+EFV; 3) ZDV+3TC+EFV→d4T+ddl+NFV; 4) ZDV+3TC+NFV→d4T+ddl+EFV; 5) d4T+ddl+EFV+NFV, y 6) ZDV+3TC+EFV+NFV. El punto de valoración final primario fue el tiempo hasta el fracaso de 2 regímenes secuenciales de 3 FAR o el primer fracaso de regímenes de 4. La mediana de seguimiento fue de 2,3 años. Desafortunadamente, el diseño factorial fue frustrado por el hecho de que las combinaciones de AN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. La actividad del EFV fue diferente cuando se combinó con ZDV+3TC que con ddl+d4T, y la actividad de la combinación de ZDV+3TC varió según si se combinaba inicialmente con EFV o NFV.

Tabla 6

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva® *Atripla®	Intelence®
Dosis recomendada	200 mg QD × 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD	200 mg BID (dispersable en agua)
Presentaciones comerciales	Comprimidos 200 mg	Cápsulas 50, 100 y 200 mg y 600 mg	Comprimidos 100 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)	
C_{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)	4,51 µg/ml
C_{mín}	1,9 µg/ml (7,13 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)	1,85 µg/ml
Concentración inhibitoria	CI ₅₀ : 0,0026–0,026 µg/ml (0,01–0,1 µM)	CI 90–95: 0,00014–0,0021 µg/ml (0,00046–0,0068 µM)	(0,0014–0,0048 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1	VIH-1
Niveles de LCR	45%	69%	No disponible
Semivida de eliminación plasmática	25–30 h	40–50 h	35–40 h
Restricción dietética	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos	Con alimentos o bebida energética
Metabolización	Hepática CYP3A4 (Inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)	Hepática: • inducción de CYP3A4; • Inhibición: 2C9, 2C19 • Glucuronidación
Excreción	Renal 80%	Renal 34%	Renal: < 1,2%
Efectos adversos	Heces 10% Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda	Heces 16–61% Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos	Excreción fundamentalmente por heces Exantema Náuseas Diarrea
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Etravirina Hypericum (hierba de San Juan) Ketoconazol Itraconazol Rifampicina Saquinavir ^a Voriconazol	Anticonceptivos orales Astemizol Carbamacepina Cisaprida Claritromicina Deriv. Ergotamina Etravirina Hypericum (hierba de S. Juan) Itraconazol Midazolam Pimozida Posaconazol Saquinavir (como único IP) Terfenadina Triazolam Voriconazol (evitar/ajustar dosis)	Carbamacepina EFV Fenitoína Fenobarbital Hypericum (hierba de San Juan) NVP Rifampicina TPV/r IP no potenciado
Antiácidos	No se ha observado interacción significativa	No se ha observado interacción significativa	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
Inhibidores de la bomba de protones	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Ausencia de interacción	NRAD (↑41% AUC ETR)
Antihistamínicos H2	Teóricamente no es de esperar una interacción significativa	Ausencia de interacción	NRAD (↓14% AUC ETR)
Antimicobacterianos:	↓C _{mín} y AUC NVP del 35 a más del 50%. Resultados clínicos discordantes. No aumentar la dosis de NVP por mayor toxicidad. No emplear pautas de NVP QD con rifampicina		
Rifampicina	Precaución-monitorizar estrechamente eficacia	NRAD (↓25% AUC EFV)	No hay datos. No se recomienda dado que se prevé una importante reducción de las concentraciones de ETR
Rifabutina	NRAD	450–600 mg/día rifabutina o 450–600 mg 3 veces /semana	NRAD (↓37% AUC ETR)
Claritromicina	NRAD	↓39% AUC claritromicina Buscar alternativa (azitromicina) para el tratamiento de MAC	↓39% AUC claritro, ↑42% AUC ETR Buscar alternativa (azitromicina) para el tratamiento de MAC
Antiepilépticos:	Precaución. Monitorizar niveles de ambos fármacos	Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico	No hay datos
Carbamazepina		Carbamacepina: no recomendado (↓47% C _{mín} EFV con 400 mg c/24 h de CBZ; ↓35% C _{mín} CBZ).	
fenitoína, fenobarbital		Fenitoína: algún caso descrito de fenitoína y ↓EFV a niveles indetectables (evitar o monitorizar niveles de ambos)	
Anticoagulantes orales	Teóricamente NVP podría aumentar o reducir el INR. Monitorizar estrechamente	Teóricamente NVP podría aumentar o reducir el INR (un caso descrito que requirió reducir dosis de warfarina). Monitorizar estrechamente	Teóricamente NVP podría aumentar o reducir el INR. Monitorizar estrechamente

Tabla 6 (continuación)

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Anticonceptivos orales:	↓19% AUC etinilestradiol. Utilizar métodos alternativos	↑37% AUC etinilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos	Ausencia de interacción
Antifúngicos	Anfotericina B: NRAD Caspofungina: considerar un aumento de la dosis de mantenimiento de caspofungina a 70 mg/d Fluconazol: No recomendable (↑100% AUC NVP con toxicidad) Itraconazol, ketoconazol y voriconazol: contraindicados	Anfotericina B: NRAD Caspofungina: considerar un aumento de la dosis de mantenimiento de caspofungina a 70 mg/d Fluconazol: NRAD Itraconazol: No recomendable (sólo con monitorización de niveles de ambos fármacos; un caso de histoplasmosis tratada con éxito con TDM y ajuste a 800 mg/d de itraconazol y 400 mg/d de EFV) Posaconazol: contraindicado (↓50% AUC posacon) Voriconazol: No recomendable (solo con monitorización de niveles de ambos fármacos)(aumentar dosis de voriconazol a 400 mg/12 y posible disminución de EFV a 300 mg/d)	Anfotericina B: NRAD Los antifúngicos imidazólicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Etravirina podría reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol y ketoconazol por aumento de su metabolismo a través del CYP3A4 Fluconazol: NRAD (AUC de fluconazol sin cambios; 86% AUC ETR Voriconazol: 36% AUC voriconazol; 14% AUC ETR
Estatinas:	Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, monitorizar eficacia estatina. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable	Se han descrito reducciones del 58% en el AUC de simvastatina, del 43% en el AUC de atorvastatina y del 40% en el AUC de pravastatina. No hay datos para lovastatina y fluvastatina. Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis, que debe realizarse de forma gradual	NRAD (↓37% AUC de atorvastatina, 27% AUC 2-OH-atorvastatina)
Fármacos empleados para tratar la influenza	Amantadina/oseltamivir/zanamivir: teóricamente no deben esperarse interacciones		
Inmunosupresores:	Posible ↓Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia del inmunosupresor. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, una vez ajustada, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. En pacientes con TOH, la dosis de tacrolimus requerida en pacientes tratados con NVP fue similar a la utilizada en VIH negativos	Con ciclosporina una vez ajustada la dosis, ésta se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, EFV redujo de forma importante los niveles de tacrolimus en pacientes con TOH. Con el resto, teóricamente posible ↓Cp (aunque también podría Cp) de prednisona y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia-toxicidad del inmunosupresor	No hay datos. ETR podría reducir la Cp de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (monitorizar)
Interferón/ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los no nucleósidos. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. Cp de teofilina y barbitúricos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los no nucleósidos. Se recomienda una monitorización más estrecha de los efectos secundarios a nivel de SNC con la combinación de efavirenz e interferón		No hay datos. Teóricamente no es de esperar una interacción significativa
Metadona	Posible síndrome abstinencia Puede requerir dosis MT del 8°–10° día	Posible síndrome abstinencia Puede requerir dosis MT del 8°–10° día. Buprenorfina podría ser una alternativa con menor riesgo de sd. abstinencia (datos limitados)	Ausencia de interacción
Antirretrovirales IP			
IDV	↓30% AUC IDV. Valorar ↑1000 mg c/8h IDV en función de sus Cp (elevada variabilidad interindividual) o usar IDV/r 800/100 mg c/12 h. NRAD NVP	↓31% AUC IDV con 200 mg/día de EFV. ↑1000 mg c/8h IDV o usar IDV/r 800/100 mg c/12 h. NRAD EFV	Evitar el uso de IDV no potenciado con TMC125. No hay estudios con IDV/r
RTV	NRAD	NRAD (↑18% AUC RTV)	NRAD en dosis potenciación. Contraindicado con RTV a dosis plenas (↓46% AUC ETR)
SQV	No recomendado con SQV no potenciado (↓27% AUC SQV) ^a NRAD NVP	No recomendado con SQV no potenciado (↓62% AUC SQV) ^b	NRAD con SQV potenciado
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	No hay datos. Asociación no recomendada

Tabla 6 (continuación)

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
FPV	NRAD (FPV/r 700/100 mg c/12 h)	NRAD (FPV/r 700/100 mg c/12 h)	ETR sin cambios. 69% AUC FPV/r (700/100 mg/12 h)(contrariamente a lo esperado) Considerar reducción de dosis de FPV (no hay información suficiente para recomendar un ajuste de dosis)
LPV/r	Valorar aumento de dosis de RTV en QD (300 mg) ↓22% AUC/↓55% C _{mín} LPV. Valorar 600/150 mg c/12 h (variabilidad interindividual elevada. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD NVP	Valorar aumento de dosis de RTV en QD (300 mg) ↓20–25% AUC LPV. Valorar 600/150 mg c/12 h. (variabilidad interindividual elevada. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV) NRAD NVP	Formulación meltrex de LPV/r: NRAD (LPV sin cambios, ↓35% AUC de ETR) NRAD EFV
ATV/r	↓33% C _{mín} , ↓60% AUC ATV. No se recomienda en pacientes pretratados. Ajuste de dosis de ATV/r en pacientes naïve a 400/100 mg c/24 h. Se recomienda monitorizar niveles de ATV	↓42% C _{mín} ATV. No se recomienda en pacientes pretratados. Ajuste de dosis ATV/r en pacientes naïve a 400/100 mg /24 h. Se recomienda monitorizar niveles de ATV	Utilizar ATV/r (↑30% AUC ETR y ↓17% AUC ATV)
TPV/r	NRAD	NRAD	Asociación contraindicada (↓76% AUC ETR y ↑18% el AUC de TPV)
Darunavir/ritonavir	NRAD	NRAD (↑21% AUC EFV y ↓13% AUC DRV)	NRAD (↓37% AUC ETR y ↑6% AUC DRV)
Inhibidores de la integrasa RTG	NRAD	NRAD (↓36% AUC RAL)	NRAD (↓10% AUC RAL, ↓34% C _{mín} de RAL). Debido a la amplia variabilidad de la PK de RAL se han descrito C _{mín} <Cl ₉₅ (14,6 ng/ml) en algunos pacientes. Significado clínico incierto
Inhibidores del correceptor CCR5 MVC	NRAD	En ausencia de inhibidores enzimáticos potentes debe aumentarse la dosis de MVC a 600 mg c/12 h. Si se coadministran inhibidores (ej. IP/r) la dosis de MVC será de 150 mg/12 h ^c	En ausencia de inhibidores enzimáticos potentes debe aumentarse la dosis de MVC a 600 mg c/12 h. Si se coadministran inhibidores (ej. IP/r) la dosis de MVC será de 150 mg/12 h ^c
Otros	Puede ↓ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^d	Atovacuona/proguanilo: ↓68% AUC atovacuona y ↓58% AUC de proguanilo. Valorar aumento de dosis (datos limitados procedentes de la comparación de datos de pacientes con datos históricos de voluntarios sanos sin TARV)	Puede Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^d aunque es más probable que las ↓ Sildenafil: (↓41–57% AUC sildenafil) (puede requerir aumento de dosis) Puede Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^d aunque es más probable que las ↓ Paroxetina: ausencia de interacción Digoxina: ausencia de interacciones

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.

/r: potenciado con ritonavir; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (exposición al fármaco); ATV: atazanavir; BID: pauta de tratamiento administrada 2 veces al día; CBZ: carbamacepina; Cp: concentración plasmática; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; INR: cociente internacional normalizado; IP: inhibidor de la proteasa; LCR: líquido cefalorraquídeo; LPV: lopinavir; MAC: micobacterium avium complex; MVC: maraviroc; NRAD: no requiere ajuste de dosis; NVP: nevirapina; PK: farmacocinética; QD: pauta de tratamiento administrada una vez al día; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TARV: tratamiento antirretroviral; TDM: monitorización de niveles plasmáticos; TPV: tipranavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

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

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

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

^b Saquinavir puede asociarse con la dosis habitual de efavirenz si se combina con ritonavir (1000/100–200 mg c/12 h).

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

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

Por estas razones el análisis factorial no se pudo realizar. Sin embargo, de los datos de este estudio se pueden hacer varias observaciones: 1) en relación con el tiempo hasta el primer fracaso virológico, es significativamente mejor iniciar el tratamiento con ZDV+3TC+EFV que con d4T+ddI+EFV o ZDV+3TC+NfV; 2) si el tratamiento se inicia con ZDV+3TC+EFV, no existe beneficio significativo al añadir NfV como cuarto fármaco, y 3) d4T+ddI producen más efectos tóxicos que ZDV+3TC. Los resultados de este estudio avalarían la combinación de ZDV+3TC+EFV como tratamiento de inicio^{217,229}.

Estudio ACTG 5175. En el ensayo clínico ACTG 5175 se comparó la combinación ZDV+3TC+EFV con TDF+FTC+EFV y con ddI+FTC+atazanavir (ATV) (sin potenciar con RTV) en 1.571 pacientes sin tratamiento previo²³⁰. Después de una mediana de seguimiento de 72 semanas, el comité de control y seguridad del estudio decidió suspender el grupo de tratamiento con ddI+FTC+ATV debido a una tasa significativamente mayor de fracaso terapéutico.

Estudio HEAT. En el estudio HEAT se comparó la combinación ABC+3TC con la combinación TDF+FTC en 688 pacientes sin tratamiento previo. Todos los pacientes recibieron además LPV/r en cápsulas una vez al día. Los datos disponibles a las 48 y a las 96 semanas^{231,232} avalan que la pauta ABC+3TC no presenta inferioridad frente a TDF+FTC cuando se administran junto a LPV/r una vez al día. Tras 96 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 60% en el grupo de ABC+3TC y del 58% en el grupo de TDF+FTC. La tasa de fracaso virológico confirmado fue del 12% en el grupo de ABC y del 11% en el grupo de TDF. Tampoco hubo diferencias significativas en el subgrupo de pacientes que iniciaron tratamiento con más de 100.000 copias/ml, aunque el estudio no tiene poder para demostrar que la pauta ABC+3TC no presenta inferioridad en pacientes con CVP elevadas.

Estudio ACTG 5202. El estudio ACTG 5202 es un ensayo clínico factorial que comparó ABC+3TC y TDF+FTC en 1.858 pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados además para recibir ATV potenciado con RTV (ATV/r) o EFV. En el subgrupo de pacientes que iniciaron el TARV con una CVP superior a 100.000 copias/ml, el tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto en los que recibieron ABC+3TC y el número de efectos adversos grado 3–4 fue mayor. Después de una mediana de seguimiento de 60 semanas, el porcentaje de pacientes con fracaso virológico fue del 14% en el grupo de ABC+3TC y del 7% en el grupo de TDF+FTC ($P=0,0003$). Si el paciente había alcanzado una CVP inferior a 50 copias/ml, entonces no hubo diferencias en cuanto a fracaso posterior independientemente de la pareja de nucleósidos recibida²³³.

Estudio ASSERT. El estudio ASSERT es un ensayo clínico abierto y multicéntrico que comparó las pautas ABC+3TC y TDF+3TC, ambos en combinación con EFV, en 385 pacientes sin tratamiento previo. El objetivo primario fue demostrar una seguridad renal superior para ABC+3TC frente a TDF+FTC. Los cambios en el filtrado glomerular estimado a las 48 semanas fueron similares en ambos grupos. No obstante, la proporción de pacientes que consiguieron una CVP indetectable (<400 copias/ml) a las 48 semanas fue inferior en el grupo con ABC+3TC respecto al del grupo con TDF+FTC (el 67 y el 77%, respectivamente; $p=0,049$), al igual

que para una CVP inferior a 50 copias/ml (el 59 y el 71%, respectivamente; $p=0,022$)²³⁴.

Metaanálisis que compara la base de nucleósidos abacavir+lamivudina con tenofovir+emtricitabina

En un reciente metaanálisis se analizaron datos de 12 ensayos clínicos en los que se utilizaron TDF+FTC (3.399) o ABC+3TC (1.769) en combinación con IP/r. En los ensayos que utilizaron LPV/r, ATV/r y fosamprenavir (FPV) potenciado con RTV (FPV/r) como tercer fármaco, la tasa de respuesta (por ITT, el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica [TLOVR], ITT-TLOVR) fue significativamente inferior para ABC+3TC que para TDF+FTC (el 68,8 frente al 76,1%; $p=0,0015$). En pacientes con carga viral basal inferior a 100.000 copias/ml, la diferencia fue del 70,1% para ABC+3TC frente al 80,6% para TDF+FTC ($p=0,0161$), mientras que en los que tenían una carga basal superior a 100.000 copias/ml, la diferencia rozó la significación estadística (el 67,5 frente al 71,5%; $p=0,0523$)²³⁵.

Cohortes que avalan las recomendaciones de uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

Estudio D:A:D. En la cohorte del estudio D:A:D se ha comunicado que el uso reciente (pero no el acumulado) de ABC (definido como estar recibéndolo en el momento actual o haberlo suspendido durante los últimos 6 meses) se asoció con un incremento de 1,9 veces del riesgo de tener un infarto de miocardio (comparado con los pacientes que no han utilizado recientemente ABC). Esta asociación persistía después del ajuste por otros factores de riesgo. El riesgo de infarto de miocardio no estaba aumentado en los pacientes que hacía más de 6 meses que habían comenzado el tratamiento con ABC o en los que se había suspendido más de 6 meses antes. El aumento del riesgo de infarto de miocardio fue más relevante desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que ya tenían un riesgo cardiovascular alto según la ecuación de Framingham. En este estudio también se encontró un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso reciente de ddI, si bien la magnitud de la asociación fue menor²³⁶.

Estudio SMART. En el estudio SMART, que también ha evaluado la asociación entre el uso de ABC y el riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes aleatorizados para continuar el TARV, se ha observado una asociación significativa entre estar recibiendo ABC y un incremento del riesgo de tener un infarto de miocardio (HR: 4,3), lo que es más evidente en los pacientes que ya tenían múltiples factores de riesgo o alteraciones electrocardiográficas en el momento basal²³⁷.

Otras cohortes. En una revisión de múltiples ensayos de ABC (9.639 pacientes, 7.485 personas/año de seguimiento) no se ha encontrado una asociación entre el uso de este AN y el riesgo de tener un infarto de miocardio²³⁸.

Resumen de los datos de ensayos y cohortes. La pauta TDF+FTC es más eficaz y tiene menos riesgo de lipopatía que la combinación ZDV+3TC. La combinación ABC+3TC tiene una eficacia similar a la ZDV+3TC, con menor riesgo de lipopatía, y ha demostrado que no presenta inferioridad frente a la pauta TDF+3TC cuando ambas se administran con LPV/r. El riesgo de fracaso virológico es mayor con la pauta ABC+3TC que con la pauta TDF+3TC en pacientes con CVP elevadas cuando ABC+3TC se administra con EFV o ATV/r²³³. No se han realizado grandes estudios de la combinación TDF+3TC con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF+FTC (con ATV/r, FPV/r, LPV/r, darunavir [DRV] potenciado con RTV [DRV/r] y saquinavir [SQV] potenciado con RTV [SQV/r]). No existe

experiencia de ensayos clínicos de la combinación ABC+3TC con NVP, pero sí con ATV/r, LPV/r, FPV/r^{239–241}.

La combinación ddl+3TC asociada a EFV no es inferior a ZDV+3TC+EFV²²⁸. No hay datos sobre el riesgo de lipodistrofia de la combinación ddl+3TC medida por DEXA. No existe experiencia de las combinaciones ddl+FTC con NVP ni con IP. La combinación d4T+3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, pero produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica que la combinación TDF+3TC.

Recomendaciones sobre inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido
Combinaciones preferentes

- Las combinaciones de AN de elección para regímenes de inicio son TDF+FTC (o 3TC) o ABC+3TC (o FTC). Siempre que sea posible se recomienda el uso de nucleósidos coformulados (*nivel A*).
- La combinación ABC+3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP elevadas (> 100.000 copias/ml) (*nivel A*).
- Aunque no hay datos para concluir que la combinación ABC+3TC incrementa el riesgo de tener un infarto de miocardio, se debe usar con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (*nivel B*).

Combinaciones alternativas

- Combinaciones de AN alternativas son ddl+3TC (*nivel A*) y ddl+FTC, aunque de esta sólo existen datos de la combinación ddl+FTC de un ensayo clínico, por lo que su perfil de seguridad no está firmemente establecido.
- Otras combinaciones alternativas son ZDV+3TC (o FTC) y ZDV+ddl^{221,223}.

Combinaciones no recomendadas

- No se recomiendan las combinaciones d4T+ddl por toxicidad, TDF+ddl por toxicidad y menor eficacia^{242–246}, ZDV+d4T por antagonismo, FTC+3TC por similar perfil de resistencias y pocos beneficios clínicos (tabla 4)^{2,3,212,247}.

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

Combinaciones de tratamiento antirretroviral con 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

Las combinaciones de 3 AN han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios, pero con resultados inferiores cuando se han comparado a combinaciones de 2 AN con un IP/r o NN.

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

Ensayos que avalan las recomendaciones de uso de 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

Estudio ACTG A5095. El ACTG A5095 es un estudio aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la tolerancia de 3 regímenes: 1) ZDV+3TC+ABC (Trizivir®); 2) ZDV+3TC+EFV, y 3) ZDV+3TC+ABC+EFV en pacientes sin tratamiento previo. Se incluyó a 1.147 pacientes con una mediana de linfocitos CD4 de 238 células/ μ l y una CVP de 71.434 copias/ml. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, los pacientes tratados con ZDV+3TC+ABC tuvieron mayor fracaso virológico (el 21 frente al 11% en los otros grupos) y en un tiempo más corto ($p < 0,001$), independientemente del nivel de CVP. Dado que a las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP inferior a 200 copias/ml era del 74% en el grupo con 3 AN y del 89% en los otros 2 (ITT), el comité de seguridad recomendó que el grupo de ZDV+3TC+ABC se interrumpiese y que el estudio continuase de forma ciega con los pacientes de los grupos que contenían EFV²⁰⁹. Estos resultados han hecho que se replantee el papel de la pauta ZDV+3TC+ABC en el tratamiento de inicio y se considere una alternativa de otras opciones más eficaces.

A los 3 años de seguimiento, la pauta ZDV+3TC+ABC+EFV no demostró ser superior a la pauta ZDV+3TC+EFV. La proporción de pacientes con CVP inferior a 200 y a 50 copias/ml en las 2 ramas del estudio fue del 90 y el 92% ($p=0,59$) y del 85 y el 88% ($p=0,39$), respectivamente. El ensayo A5095 demostró que la adición de un tercer AN a un régimen que incluya 2 AN y EFV no incrementa la respuesta virológica²⁴⁸.

Estudio CNA3005. El CNA3005 es un estudio controlado con placebo, doble ciego y de equivalencia, que comparó ZDV+3TC+ABC frente a ZDV+3TC+IDV. La principal conclusión fue que ambos regímenes eran equivalentes para alcanzar una CVP inferior a 400 copias/ml, pero en los pacientes con CVP superior a 100.000 copias/ml, el régimen con ABC era inferior al de IDV para conseguir una CVP inferior a 50 copias/ml²¹¹.

Estudio CLASS. El estudio CLASS comparó la eficacia virológica de una pauta basada en NN (EFV) frente a un IP/r (amprenavir potenciado con RTV [APV/r]) o una pauta con 3 AN (d4T), todos ellos combinados con ABC y 3TC. Los datos preliminares a las 48 semanas (ITT) mostraron la superioridad de la pauta de EFV frente a las otras (pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml: el 76, el 59 y el 62%, respectivamente)²⁴⁹.

Estudio ESS30009. El estudio ESS30009 comparó la administración en QD de 3 AN (TDF+3TC+ABC) frente a la combinación de ABC+3TC+EFV. Se observó una falta de respuesta virológica temprana (descenso de CVP de 2 log₁₀ o más a las 8 semanas o incremento de 1 log₁₀ sobre el nadir alcanzado) en el grupo de pacientes con 3 AN. Entre los pacientes que llegaron a las 12 semanas, se consideraron no respondedores al 49% en el grupo de 3 AN y al 5% en el grupo de EFV ($p < 0,001$). El análisis genotípico de los 14 aislados de los no respondedores (grupo con 3 AN) mostraron la mutación M184V, 8 de ellos tenían la K65R, que puede reducir la susceptibilidad a TDF y a ABC²⁵⁰.

Otros estudios. En un estudio piloto con ddl+3TC+TDF, el 91% de los pacientes tuvo un fracaso virológico (descenso de la CVP de 2 log₁₀ o menos a las 12 semanas). La mutación M184I/V se detectó en el 95% de los pacientes y el 50% tenía también la K65R.

En otro estudio reciente, se comparó la eficacia y la tolerancia de la pauta d4T+ddl+ABC frente a SQV+RTV (400/400 mg en BID)+ZDV+3TC frente a NFV+NVP+ZDV+3TC. Se incluyó a 180 pacientes, con una mediana de linfocitos CD4 de 161 células/ μ l y

una CVP de 5 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 20 copias/ml fue inferior en el grupo de 3 AN (el 43, el 62 y el 69%, respectivamente), los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁵¹.

Además, en un estudio multicéntrico español no comparativo en el que se le inició TARV a pacientes con 4 AN (Trizivir®+TDF) a los que se los siguió hasta las 96 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml era del 63% (ITT) y del 87% (análisis «en tratamiento»). Los resultados fueron mejores si la CVP era inferior a 5 log₁₀ o la cifra de linfocitos CD4 era superior a 250 células/μl²⁵².

El estudio TIMS comparó la combinación de 4 AN (Trizivir®+TDF) frente a ZDV+3TC+EFV en 113 pacientes. Tras 48 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml era del 67% (ITT) en el grupo de 4 AN y del 67% en el grupo de ZDV+3TC+EFV²⁵³.

Recomendaciones sobre las combinaciones de 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

- Un régimen con ZDV+3TC+ABC con o sin TDF debería usarse solamente cuando no pueda usarse otra pauta más potente (nivel A).
- No se recomienda utilizar d4T+ddl+ABC (nivel A). El comité recomienda no utilizar en ningún momento pautas con 3 AN con ABC+3TC+TDF o ddl+3TC+TDF (nivel A).
- No deben usarse otras combinaciones de 3 AN en una pauta de TARV porque no existe experiencia.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

En España hay 3 NN comercializados: NVP, EFV y etravirina (ETR). Sus principales características se describen en la tabla 6^{3,247}. El EFV y la NVP son inductores del CYP y pueden interactuar con otros fármacos. El EFV se administra en QD (1 comprimido de 600 mg/día) y la NVP se puede administrar tanto en BID (200 mg/12 h) como en QD (400 mg/día)²⁵⁴⁻²⁵⁶; durante los primeros 14 días se administra un comprimido al día. La ETR se administra en BID (200 mg/12 h).

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de nevirapina

Pautas con nevirapina frente a pautas con inhibidores de la proteasa
Ensayo Combine. En el ensayo Combine se comparó la eficacia de la NVP frente al NFV²⁵⁷. Es de destacar que el ensayo no tenía suficiente poder estadístico para evaluar la equivalencia entre ambas pautas. El número de pacientes incluidos con CVP elevada (> 100.000 copias/ml) fue bajo y no se observaron diferencias entre NVP y NFV. En una recopilación de diversos estudios con NVP en pacientes sin TARV previo, el 83% de los que tenían CVP superior a 100.000 copias/ml tenían CVP indetectable a los 6 meses²⁵⁸.

Ensayo ARTEN. En el ensayo ARTEN se comparó la eficacia y la seguridad de la NVP administrada una o 2 veces al día frente al ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC. Se trata de un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico, que incluyó a 569 pacientes (sin tratamiento previo; con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 250 células/μl en mujeres y a 400 células/μl en varones). El fracaso virológico se definió por la presencia de CVP detectable (> 50 copias/ml) a las 24 semanas y en 2 determinaciones posteriores hasta las 48 semanas en las 2 ramas de NVP analizadas conjuntamente. El margen de no presentar inferioridad se

estableció en el -12%. La proporción de pacientes con carga viral basal superior a 100.000 copias/ml fue superior al 60% en los 3 grupos de tratamiento. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml fue del 67 y el 65% para NVP y ATV/r, respectivamente (IC95%: -5,9-9,8; p=0,63) en el análisis basado en el objetivo primario, mientras que en el análisis por TLVOR fue del 70 y el 74%, respectivamente (IC95%: -10,4-4,5%; p=0,44). En pacientes con CVP basal superior a 100.000 copias/ml, la proporción de indetectabilidad para NVP y ATV/r fue del 60 y el 52%, respectivamente²⁵⁶. El incremento de linfocitos CD4 fue similar en ambas ramas, así como la tasa de fracaso virológico. Las discontinuaciones del tratamiento fueron más frecuentes en las ramas de NVP. En un análisis del inicio del tratamiento, la caída de la CVP durante las primeras 4 semanas y el tiempo hasta la respuesta al tratamiento fueron mejores con NVP que con ATV/r²⁵⁹.

Ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de efavirenz

Pautas con efavirenz frente a pautas con inhibidores de la proteasa
Estudio ACTG 5142. El estudio ACTG 5142 es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era valorar la eficacia y tolerancia de 3 regímenes de tratamiento: LPV/r+2 AN, EFV+2 AN y LPV/r+EFV. Se incluyó a 753 pacientes con una mediana de linfocitos CD4 de 182 células/μl y CVP de 100.000 copias/ml. Los puntos finales de valoración fueron: 1) fracaso virológico: a) fracaso temprano: imposibilidad de reducir la CVP más de 1 log₁₀ o rebrote antes de las 32 semanas, y b) fracaso tardío: imposibilidad de suprimir la CVP por debajo de 200 copias/ml o rebrote después de las 32 semanas; 2) finalización del régimen: fracaso virológico o suspensión relacionada con la toxicidad. A las 96 semanas, la proporción de pacientes sin fracaso virológico fue del 67, el 76 y el 73% para los grupos de LPV/r+2 AN, EFV+2 AN y LPV/r+EFV, respectivamente. En este corte, la proporción de pacientes con CVP inferior a 200 copias/ml (ITT) fue del 86, el 93 y el 92% para cada rama de tratamiento (p=0,041; LPV frente a EFV), y con CVP inferior a 50 copias/ml fue del 77, el 89 y el 83%, respectivamente (p=0,003; LPV frente a EFV). El incremento de linfocitos CD4 fue mayor en los grupos que contenían LPV/r frente al grupo de EFV (p=0,01) frente a EFV+2 AN. Los datos de resistencias indican que, en caso de fracaso virológico, es más probable que aparezcan resistencias a 2 clases de fármacos en el grupo de EFV+2 AN que en los grupos de LPV/r, mientras que hipertrigliceridemia fue más frecuente en los pacientes con LPV/r+EFV. En resumen, el estudio ACTG 5142 demuestra que tanto la eficacia virológica como el tiempo hasta el fracaso virológico son mejores con la pauta de EFV+2 AN y el incremento de los linfocitos CD4 es mayor en los grupos con LPV/r²⁰².

Estudio DMP-006. En el estudio DMP-006 se demostró que el EFV combinado con ZDV y 3TC tiene una mayor eficacia virológica (48 y 144 semanas) que la combinación IDV+ZDV+3TC²⁶⁰.

Estudio ACTG 384. En el estudio ACTG 384 se demostró que la combinación EFV+ZDV+3TC es más eficaz que un régimen con NFV+ZDV+3TC o NFV+ddl+d4T²²⁹.

Estudio FOCUS. En el ensayo FOCUS se comparó una pauta con EFV frente a SQV/r (1.600/100 en QD) en 152 pacientes sin tratamiento previo. La pauta con EFV fue más eficaz a las 48 semanas (CVP < 50 copias/ml; el 71 frente al 51%) y presentó menos toxicidad²⁶¹.

Estudio CLASS. En el ensayo clínico CLASS se comparó una pauta con EFV frente a otra con APV/r con 1.200/200 mg en QD. El EFV y el APV/r mostraron una eficacia similar en el objetivo primario (CVP < 400 copias/ml a las 96 semanas) y en la proporción de

pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT), independientemente de la CVP alta. El EFV consiguió tasas de respuesta virológica superiores a las 24 y las 48 semanas, pero no a las 96 semanas, objetivo principal del estudio. Sin embargo, la dosis utilizada no se considera óptima y no está autorizada para el tratamiento inicial²⁶².

Estudio BMS-034. En el estudio BMS A1424-034 se demostró que la pauta ATV (400 mg en QD)+ZDV+3TC fue tan eficaz como EFV+ZDV+3TC en pacientes sin tratamiento previo²⁶³. Sin embargo, los resultados de este estudio son difíciles de interpretar por un error en la determinación de la CVP relacionado con el procesamiento y el tipo de tubos empleados para el transporte de muestras.

Pautas con efavirenz frente a pautas con 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido
Estudio ACTG A5095. Como ya se ha comentado previamente, el estudio ACTG-A5095 demostró que las combinaciones de fármacos de 2 familias (EFV+ZDV+3TC o EFV+ZDV+3TC+ABC) son más eficaces que la combinación de 3 AN (ZDV+3TC+ABC)²⁰⁹.

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina
Estudio 2NN. El estudio 2 NN²⁵⁴, ensayo clínico aleatorizado y abierto, comparó la eficacia y la tolerancia de 4 pautas con EFV, NVP (400 mg en QD), NVP (200 mg en BID) y EFV+NVP, combinados todos con d4T+3TC. Se incluyó a 1.216 pacientes con una mediana de linfocitos CD4 de 190 células/ μ l y una CVP de 4,7 log₁₀ copias/ml. Se consideró *fracaso de tratamiento* el fracaso virológico (descenso de CVP inferior a 1 log₁₀ a las 12 semanas o 2 determinaciones de CVP superiores a 50 copias/ml a partir de las 24 semanas o una CVP de 50 copias/ml o más a las 48 semanas), la progresión clínica a estadio C o muerte y el cambio de tratamiento. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con fracaso de tratamiento fue del 43,6% en el grupo de NVP en QD; del 43,7% en el de NVP en BID; del 37,8% en el de EFV, y del 53,1% en el de NVP+EFV. La diferencia del 5,9% (IC95%: -0,9–12,8) entre las ramas con NVP en BID y EFV no fue significativa, por lo que no pudo demostrarse la equivalencia dentro de los límites del 10%. No hubo diferencias entre los grupos con NVP (en QD o en BID). El fracaso de tratamiento fue más frecuente en la rama NVP+EFV que en la de EFV (15,3%; $p=0,0003$), pero no hubo diferencias significativas respecto al grupo de NVP en QD (9,5%; $p=0,05$). Tampoco hubo diferencias entre las distintas ramas con respecto a la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml: el 70% con NVP en QD; el 65% con NVP en BID; el 70% con EFV, y el 62,7% con EFV+NVP (ITT). En el subgrupo con CVP alta (> 100000 copias/ml), el fracaso de tratamiento fue del 19,9% en la rama NVP en QD; el 15,8% en la de NVP en BID; el 8,2% en la de NVP+EFV, y el 5,9% en la de EFV ($p=0,004$). El incremento de linfocitos CD4 fue el mismo en las 4 ramas. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de NVP+EFV y la toxicidad hepatobiliar fue más frecuente en el de NVP en QD que en los otros. Se registraron 25 muertes, de las que 2 se atribuyeron a la NVP. Como conclusión de este estudio se puede decir que la eficacia fue similar en los 3 grupos que contenían un NN. La eficacia de la combinación NVP+EFV es inferior a la que contiene solamente EFV.

A la hora de valorar los resultados de este estudio, debe tenerse en cuenta que en el diseño se especificó que sería clínicamente significativa una diferencia de fracaso terapéutico inferior al 10% entre las 2 pautas (48 semanas). Los resultados indicaron, sin embargo, que no podía descartarse una diferencia mayor ya que, según el IC95%, la eficacia del EFV sobre la NVP puede superar el 10%. En un análisis de sensibilidad en el que solo se incluyó a los pacientes que tomaron la medicación, la proporción de pacientes

con éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo de EFV que en el de NVP en BID.

Resumen sobre ensayos con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido. Se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 AN. Igualmente se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que con algunos IP (IDV, NFV, LPV/r²⁰²). El EFV ha demostrado resultados similares al APV/r y superiores al SQV/r con dosis de IP no aprobadas en Europa, el EFV no se ha comparado con DRV/r ni con ATV/r. Sin embargo, la NVP no ha demostrado en ningún ensayo clínico que sea más eficaz que un IP, pero sí no ha presentado inferioridad frente al ATV/r. Por último, la comparación entre los 2 NN no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

Consideraciones sobre la elección de un régimen con nevirapina o efavirenz

- 1) El EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP superior a 100.000 copias/ml o muy inmunodeprimidos (cifras de linfocitos CD4 de 50–100 células/ μ l)^{204,208} y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a regímenes con IP²⁶⁴.
- 2) El EFV está contraindicado en embarazadas (riesgo de teratogenicidad) y debería evitarse en mujeres que quieran quedarse embarazadas o que no utilicen métodos anticonceptivos seguros. El EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia, por lo que se deberá informar a los pacientes y recomendarles que, en presencia de estos síntomas, eviten tareas peligrosas como conducir o usar máquinas pesadas. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves.
- 3) El EFV está disponible para su uso en coformulación junto con TDF+FTC en un único comprimido de administración una vez al día.
- 4) En pacientes que reciben metadona debe tenerse especial cuidado, ya que tanto el EFV como la NVP suelen inducir su metabolismo y producir síndrome de abstinencia.
- 5) La NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre, y síntomas pseudogripales. Se han descrito episodios hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que la NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía crónica y aminotransferasas elevadas (contraindicada si las aminotransferasas están por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad). Los episodios hepáticos son más frecuentes en el primer tratamiento de mujeres con cifras de linfocitos CD4 superiores a 250 células/ μ l (el 11 frente al 0,9%) o de hombres con cifras de linfocitos CD4 superiores a 400 células/ μ l (el 6,3 frente al 1,2%). Sin embargo, en pacientes con CVP indetectable que simplifican el tratamiento a NVP no se observan estas alteraciones.
- 6) La NVP no ha demostrado inferioridad con respecto al ATV/r, incluso en pacientes con CVP superior a 100.000 copias/ml.
- 7) Existe muy escasa experiencia en cuanto a la eficacia y la tolerancia de la combinación ABC+3TC+NVP. Tanto el ABC como la NVP pueden presentar RHS.

Recomendaciones sobre inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

- En general se recomienda EFV frente a NVP por el mayor número de estudios y experiencia (*nivel C*).
- El EFV está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación. Se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Asimismo, se debe evitar en pacientes que realicen tareas

peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos o trastornos de la concentración.

- Se desaconseja la NVP en el inicio del TARV en mujeres con recuento de linfocitos CD4 superior a 250 células/ μ l y en varones con recuento de linfocitos CD4 superior a 400 células/ μ l.

Inhibidores de la proteasa

En España se han comercializado 9 IP: SQV, IDV, RTV, NFV, FPV, LPV, ATV, tipranavir (TPV) y DRV. El TPV potenciado con RTV (TPV/r) está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) solamente en pacientes pretratados. Sus principales características se muestran en la [tabla 7.8](#). Los IP son inductores e inhibidores del CYP y frecuentemente pueden originar interacciones farmacocinéticas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. El LPV/r se administra en comprimidos coformulados que no precisan refrigeración. Para el resto de los IP/r se recomienda mantener las cápsulas de RTV refrigeradas (la ficha técnica informa que pueden permanecer hasta 30 días a temperatura no superior a 25 °C).

Combinaciones de tratamiento antirretroviral que incluyan inhibidores de la proteasa potenciados

Se entiende por IP potenciado la coadministración de un IP con dosis reducidas de RTV. El RTV tiene un potente efecto inhibidor del CYP, que inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/Cl_{50} , lo que reduce el riesgo de aparición de resistencias. Además, al potenciar un IP se reduce el número de comprimidos, la frecuencia de las dosis y las restricciones dietéticas, lo que favorece la adherencia. Un inconveniente de estas combinaciones es su potencial toxicidad. En la [tabla 7.8](#) se muestran las combinaciones más importantes de IP y sus dosificaciones basadas en estudios farmacocinéticos.

Ensayos que avalan las recomendaciones de inhibidores de la proteasa

Comparaciones entre inhibidores de la proteasa

Estudio M98-863. El M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que comparó LPV/r (400/100 mg en BID; n=326) frente a NFV (750 mg en pauta de tratamiento administrada 3 veces al día; n=327) junto con d4T+3TC. A las 60 semanas, se observó mejor respuesta virológica (ITT) en los pacientes tratados con LPV/r (CVP < 50 copias/ml; el 64 y el 52%, respectivamente; p=0,001)²⁶⁵ (tabla 10).

Estudio M02-418. En el ensayo clínico M02-418 se evaluó la eficacia y la tolerancia del LPV/r en BID frente al LPV/r en QD combinados con TDF+FTC. Se incluyó a 190 pacientes con una mediana de linfocitos CD4 de 214–232 células/ μ l y una de CVP de 4,6–4,8 log₁₀ en cada grupo. A las 48 semanas, la proporción de pacientes (ITT) con CVP inferior a 50 copias/ml fue similar (el 70 y el 64% según pauta, LPV/r en QD o LPV/r en BID)²⁶⁶.

Estudio KLEAN. El estudio KLEAN comparó el FPV/r (700/100 mg en BID) con el LPV/r (300/100 mg en BID, cápsulas), ambos con ABC+3TC coformulados, en 887 pacientes. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 66% en el grupo de FPV/r y del 65% en el de LPV/r, lo que demuestra que el FPV/r no presenta inferioridad frente a las cápsulas de LPV/r. No hubo diferencia significativa en cuanto a

tolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) ni alteraciones lipídicas²³⁹.

Estudio APV30001-NEAT. En el estudio NEAT se evaluó la eficacia y la tolerancia del FPV (1.400 mg en BID) frente al NFV, ambos en combinación con ABC+3TC. Se aleatorizó a 166 pacientes para FPV y a 83 para NFV. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml fue mayor en el grupo de FPV que en el de NFV (el 66 y el 51%; ITT). En el grupo de CVP elevada (> 100.000 copias/ml), la proporción fue del 67 y el 35%, respectivamente (p < 0,05)²⁶⁷.

Estudio APV30002-SOLO. El SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó a 322 pacientes tratados con FPV/r en QD (1.400/200 mg) con 327 pacientes tratados con NFV, ambos asociados a ABC+3TC. La mediana de linfocitos CD4 fue de 170 células/ μ l y la CVP fue de 4,8 log₁₀. El 20% de los pacientes tenían cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/ μ l. A las 48 semanas no hubo diferencias (ITT) en la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml (el 69 con FPV/r frente al 68% con NFV) ni con CVP inferior a 50 copias/ml (el 55 frente al 53%). Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron fallo virológico fue superior en la rama de NFV (17%) que en la de FPV/r (7%)²⁶⁸.

Estudio COL100758. El estudio COL100758 comparó el FPV/r (1.400/100 mg) y el FPV/r (1.400/200 mg), ambos en QD junto con ABC+3TC coformulados. Se incluyó a 115 pacientes. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 79% (FPV/r, 100 mg) y del 63% (FPV/r, 200 mg); p=0,061. La adherencia fue mejor en el grupo de 100 mg de RTV²⁶⁹. En voluntarios sanos se ha demostrado que los niveles plasmáticos de FPV (1400 mg en QD) no difieren si se potencia con 100 o 200 mg de RTV²⁷⁰.

Estudio ARTEMIS. El estudio ARTEMIS comparó el DRV/r (800/100 mg en QD) frente al LPV/r (en BID y en QD) en 689 pacientes que recibieron además TDF+FTC coformulados. La dosificación de LPV/r fue variable: el 77% recibió el LPV/r en BID, el 15% en QD y, además, el 7% cambió de BID a QD durante el estudio. El 15% recibió LPV/r en cápsulas, el 2% en comprimidos y el 83% cambió de cápsulas a comprimidos durante el estudio. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 84% en el grupo de DRV/r y del 78% en el de LPV/r (IC95%: -0,3–11,2; p=0,062), lo que demuestra que el DRV/r no presenta inferioridad frente al LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea grado 2–4 que los tratados con LPV/r (el 4 frente al 10%) y las elevaciones lipídicas fueron menores (triglicéridos y colesterol total)²⁷¹. En una actualización a las 96 semanas²⁷², alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml (ITT-TLOVR) el 79% de los pacientes del grupo de DRV/r y el 71% de los del grupo de LPV/r, por lo que se concluyó que no solo se consigue que no presente inferioridad (objetivo primario por protocolo; p < 0,001; IC95%: 1,9–14,8), sino también que el DRV/r presente superioridad (objetivo secundario; p=0,012; por ITT). Esta diferencia a favor del DRV/r se demostró también en pacientes con CVP alta y en los muy inmunodeprimidos. En el grupo de DRV/r hubo menos fracasos virológicos y menos mutaciones (ninguna que condicionara resistencia a IP), así como menos efectos adversos.

Estudio GEMINI. El estudio GEMINI comparó el SQV/r (1.000/100 mg en BID) frente al LPV/r (300/100 mg en BID, cápsulas) en 337 pacientes. Todos recibieron además TDF+FTC coformulados. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 64,7% en el grupo de SQV/r y del 63,5% en el grupo de LPV/r (IC95%: -9,6–11,9). El estudio demostró que el SQV/r no presenta inferioridad frente al LPV/r. Las elevaciones

lipídicas fueron similares, con un incremento mayor de triglicéridos en el grupo de LPV/r y de cLDL en el de SQV/r²⁷³.

Estudio BMS-089. El estudio BMS-089 comparó el ATV (400 mg en QD) frente al ATV/r (300/100 mg en QD). Se incluyó a 200 pacientes que recibieron además d4T de liberación retardada (100 mg en QD) y 3TC (300 mg en QD). A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 75% (ATV/r) y del 70% (ATV). En este estudio se demostró que el ATV/r no presenta inferioridad frente al ATV sin potenciar. Las causas de fracaso terapéutico fueron diferentes en los 2 grupos. Hubo más fracasos virológicos en la rama de ATV no potenciado (10 frente a 3; $p=ns$). Los que fracasaron en la rama de ATV/r no tuvieron mutaciones en el gen de la proteasa, mientras que se detectaron en 3 de los 10 que fracasaron con ATV sin potenciar. También hubo más mutaciones a 3TC en el grupo no potenciado (7 de 10, frente a una de 3). Las suspensiones de tratamiento por hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes con ATV/r. El estudio pone de manifiesto la mayor eficacia virológica y barrera genética del ATV/r²⁷⁴.

Estudio 1182.33. El estudio 1182.33 intentó comparar 2 dosis de TPV/r (500/100 en BID y 500/200 en BID) frente a LPV/r (400/100 en BID). El comité de vigilancia decidió parar el estudio por mayor tasa de elevación asintomática de enzimas hepáticas en la rama de TPV/r 500/200 en BID y por no alcanzar el criterio de no presentar inferioridad a las 60 semanas en la rama de TPV/r 500/100 en BID. Debido a estos resultados no se recomienda el uso de TPV/r en tratamientos de inicio.

Estudio M05-730. La combinación TDF+FTC+ LPV/r (comprimidos en BID) se ha comparado con la combinación TDF+FTC+LPV/r (comprimidos en QD) en 664 pacientes que recibían el primer tratamiento. Este ensayo clínico demuestra que el LPV/r comprimidos administrado una vez al día no presenta inferioridad frente al LPV/r comprimidos administrados 2 veces al día. La proporción de pacientes con cargas virales inferiores a 50 copias/ml (ITT) fue del 77% en el grupo en QD y del 76% en el grupo en BID. Durante las primeras 8 semanas del estudio, los pacientes de cada grupo fueron aleatorizados además para recibir las cápsulas o los comprimidos de LPV/r sin que se encontraran diferencias entre ambas presentaciones respecto a la incidencia de efectos adversos o a discontinuaciones por toxicidad²⁷⁵.

Estudio CASTLE. Este ensayo compara la combinación TDF+FTC+ATV/r en QD con la combinación TDF+FTC+LPV/r (cápsulas) en BID en 883 pacientes sin tratamiento previo, demostrando que el ATV/r no presenta inferioridad frente al LPV/r en su forma de cápsulas. La proporción de pacientes con cargas virales inferiores a 50 copias/ml (ITT) fue del 78% en el grupo de ATV/r y del 76% en el grupo de LPV/r. ATV/r mostró mejor perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y colesterol no-HDL). La ictericia y la hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes en el grupo de ATV/r, mientras que la diarrea y las náuseas lo fueron en el grupo de LPV/r²⁷⁶. En una actualización a las 96 semanas se mantuvo la situación del ATV/r de no presentar inferioridad (CVP < 50 copias/ml; el 74 y el 68% según rama con ATV/r o LPV/r [ITT]). Discontinuaron el tratamiento el 16% (ATV/r) y el 21%

(LPV/r). Tanto los efectos adversos como las alteraciones lipídicas fueron menores en la rama de ATV/r²⁷⁷.

Resumen sobre ensayos de inhibidores de la proteasa en pacientes sin tratamiento previo

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

Recomendaciones sobre inhibidores de la proteasa

- Se recomienda el uso habitual de IP/r como primer TARV.
- Como IP de primera elección se recomiendan ATV/r en QD, DRV/r en QD, FPV/r en BID, LPV/r en BID o QD y SQV/r en BID (*nivel A*). Se han ordenado alfabéticamente, pero el DRV/r y el ATV/r han demostrado mayor eficacia y menor número de efectos adversos (*nivel A*).
- Se deben considerar como alternativas otras dosificaciones de IP/r o IP no potenciados: ATV (400 mg en QD), FPV/r (1.400/200 mg en QD) o FPV/r (1.400/100 mg en QD). Estas dosificaciones carecen de ensayos clínicos con tamaño muestral adecuado que valoren su eficacia frente a un IP de primera elección y la EMEA no las ha aprobado.
- La combinación ddl+FTC+ATV (no potenciado) no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo por alto riesgo de fracaso virológico (*nivel A*).
- El NFV, el IDV y el RTV a dosis plenas son 3 IP que, salvo excepciones, no deben utilizarse debido a su menor eficacia, mayor toxicidad y complejidad de uso.
- El TPV/r no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo (*nivel A*).

Antagonistas del correceptor CCR5

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

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

Ensayo que avala la recomendación de antagonistas del CCR5

Estudio MERIT. El estudio MERIT es un ensayo que comparó el MVC (300 mg en BID) con el MVC (600 mg en QD) con el EFV (600 mg en QD) en pacientes infectados por el VIH con el tropismo R5 y sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron además ZDV+3TC. El grupo de MVC en QD fue interrumpido a las 16 semanas por no alcanzar el criterio virológico definido en el protocolo.

A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (ITT) fue del 65,3 y del 69,3% en el grupo de MVC y de EFV, respectivamente (límite inferior del IC97,5%: -10,9). La proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml (ITT) fue del 70,6 y del 73,1% en el grupo de MVC y de EFV, respectivamente (límite inferior del IC97,5% ≤ 9,5). El límite inferior del IC97,5%, de no presentar inferioridad, que se estableció para este ensayo clínico fue del -10%. Por tanto, el estudio demostró que el MVC no presenta inferioridad para el criterio de 400 copias/ml pero no para el de 50 copias/ml. La

Tabla 7

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

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Nombre comercial	<i>Crixivan</i> [®]	<i>Norvir</i> [®]		<i>Viracept</i> [®]	<i>Telzir</i> [®]
Dosis	800 mg TID IDV/r 800/100 BID	Como potenciador de otros IP: 100 o 200 mg con cada dosis de IP Como IP (600 mg BID) se desaconseja	SQV/r 1.000/100 BID Tomar con comida grasa	750 mg TID o 1.250 mg BID Tomar con comida grasa	FPV/r 700/100 mg c/12 h Con o sin alimentos
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos				
Presentación comercial	cáps. 200 y 400 mg	sol. oral 80 mg/ml cáps. 100 mg	comp. 200 mg comp. 500 mg	comp. 250 mg polvo (1 cuch 1 g = 50 mg de NFV)	comp. 700 mg
Biodisponibilidad oral	30–60%	80%	4–8%	20–80%	No hay datos
Semivida de eliminación plasmática	1,5–2 h	3–5 h	1–2 h	3,5–5 h	9 h
C_{máx}	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	0,243 µg/ml (0,32 µM)	3 µg/ml 4,52 µM)	FPV/r 700/100 mg c/12 h: 6,08 µg/ml FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: 7,24 µg/ml FPV/r 700/100 mg c/12h: 2,12 µg/ml FPV/r 1.400/200 mg c/24h: 1,45 µg/ml
C_{mín}	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13 µM)	75 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81 µM)	CI50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)
Concentración inhibitoria	CI90: < 0,07 µg/ml (< 0,098 µM)	CI90: < 0,1 µg/ml (< 0,138 µM)	CI90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	CI95: 0,0046–0,13 µg/ml (0,007–0,196 µM)	CI50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Efectos	Nefrolitiasis	(En dosis reducidas la prevalencia de los efectos adversos es muy baja)	Intolerancia G-I (diarrea)	Diarrea	Intolerancia G-I (diarrea)
Adversos	Intolerancia G-I. Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Cefalea ↑ transaminasas Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Exantema Cefalea Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos
Interacciones					
Asociaciones contraindicadas	Amiodarona Astemizol Atazanavir Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam oral ^k Pimozida	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxif. Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram	Ajo, suplementos (utilizar SQV/r) Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Deriv. ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Fluticasona	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam oral ^k Omeprazol y afines	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Lopinavir/ritonavir Midazolam oral ^k Pimozida

	Rifampicina Terfenadina Triazolam	Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam, Éxtasis Flecainida Fluracepam Fluticasona Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Meperidina Metanfetamina Midazolam oral ^k Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Voriconazol Zolpidem	Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Midazolam oral ^k Nevirapina Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Rifampicina Terfenadina Triazolam
Antiácidos	Espaciarlos 1 h	No hay datos	No hay datos	No hay datos	Ausencia de interacciones
Inhibidores de la bomba de protones	Utilizar IDV/r (↓47% AUC IDV)	No hay datos	NRAD (omeprazol 40 mg/d 80% AUC SQV sin toxicidad)	Contraindicado (↓36% AUC NFV)	NRAD (↓Cmáx, pero AUC y Cmín FPV sin cambios).
Antihistamínicos H2	No hay datos	No hay datos	NRAD	No hay datos	NRAD (↓30% AUC, pero Cmín sin cambios)
Antimicobact. Rifampicina	Contraindicado tanto con IDV como con IDV/r	↓35% AUC RTV. NRAD (RTV a dosis plenas). Monitorizar toxicidad hepática	Contraindicado ^j	Contraindicado	Contraindicado
Rifabutina^a	1.000 mg c/8 h IDV.	RFB 150 mg 3veces/semana ^a	Contraindicado como único IP ^{a,c}	1.000 mg c/8 h o 1.250 mg c/12 h NFV. RFB 150 mg c/24 h o 300 mg 3veces/semana ^a	NRAD FPV/r RFB 150 mg 3veces/semana ^a
Claritromicina	RFB 150 mg c/24 h o 300 mg 3veces/semana ^a NRAD Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC En presencia de RTV, ajustar dosis de claritro si función renal alterada ^b	Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC (100% AUC 14-OH-claritromicina) Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ^b	NRAD Dado que se administra con RTV, considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC	NRAD	FPV no potenciado: NRAD FPV/r: Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ^b .
Antiepilépticos:	Posible ↓Cp IDV.	Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. RTV puede ↓Cp de fenitoína y lamotrigina. Datos iniciales indican que también podría ↓Cp de valproico		Posible ↓Cp NFV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV	Posible ↓Cp APV. Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV
Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital	Monitorizar Cp antiepiléptico y ARV. Con carbamacepina ↓Cp IDV importantes. Evitar asociarlos	Varios casos descritos de toxicidad por carbamacepina	No hay datos. Evitar la combinación o monitorizar estrechamente los niveles de ambos	Algún caso descrito de toxicidad por carbamacepina	
Anticoagulantes orales	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina		reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al		
Anticonceptivos orales:	NRAD	↓40% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	No hay datos	↓47% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	Usar métodos alternativos

Tabla 7 (continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Antifúngicos imidazólicos	Con fluconazol NRAD	Máx 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol	Fluconazol: NRAD	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol, itraconazol, ketoconazol o caspofungina	Con FPV/r no sobrepasar 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol
	Con ketoconazol ↓ IDV 600 mg c/8 h	Con fluconazol NRAD de ninguno	Voriconazol y SQV+/- RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12 h contraindicado; RTV 100 mg c/12 h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Se recomienda monitorizar estrechamente	Con Voriconazol: no hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente (podría aumentar la toxicidad de ambos)	Con voriconazol y FPV+/- RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12 h contraindicado; RTV 100 mg c/12 h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir). Se recomienda monitorizar estrechamente
	Con itraconazol posible Cp IDV. Con fluconazol NRAD de ninguno	Voriconazol contraindicado (estudio con 400 mg c/12 h de RTV: ↓82% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios; estudio con 100 mg c/12 h de RTV: ↓39% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios importantes)	Ketoconazol e itraconazol máx 200 mg/día		
Estatinas:	Con voriconazol+IDV 800 mg c/8 h: NRAD. Con IDV/r no hay datos (RTV 400 mg c/12 h contraindicado; RTV 100 mg c/12 h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver RTV). Monitorizar estrechamente	Atorvastatina, fluvastatina	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable.	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable.	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable.
	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día)	lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con pravastatina interacción poco probable. SQV/RTV 400/400 mg c/12 h ↓50% pravastatina (probablemente NRAD) y x4,5 AUC atorvastatina (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día)	Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg c/12 h ↓50% pravastatina (probablem NRAD) y x4,5 AUC atorvastatina (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día)	Pravastatina es segura pero probablemente requiera aumento de dosis (↓47% AUC). Atorvastatina: Asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día)	Pravastatina y pravastatina interacción poco probable. FPV aumentó 2,3 veces el AUC de atorvastatina (10 mg/día): asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg/día)
Etanol:	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP				
	Antabus: algunos IP podrían dar lugar a una reacción de tipo disulfiram por su contenido en etanol: Norvir [®] solución oral (43% v/v); Norvir cápsulas (12% p/p); Kaletra [®] solución oral (42%); Aptivus cápsulas (7% p/p = 100 mg/cáps). Kaletra [®] en comprimidos no contiene alcohol. Agenerase [®] en solución tiene un elevado contenido de propilenglicol (550 mg/ml), que se metaboliza a través de la alcohol deshidrogenasa, por lo que el consumo de etanol junto con estos IP podría producir toxicidad. Kaletra [®] en cápsulas y Agenerase [®] en cápsulas también contienen propilenglicol, pero en menor cantidad				
Fármacos empleados para tratar la influenza	Zanamivir/amantadina: una interacción con los IP se considera poco probable				
Inmunosupresores:	Oseltamivir se ha relacionado con efectos adversos neuropsiquiátricos, aunque no se puede descartar que éstos sean debidos, al menos en parte, a la propia enfermedad. Los IP al bloquear la glicoproteína-P podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC y empeorar sus efectos adversos. Se recomienda asociarlos con precaución hasta que no se disponga de más datos				
	Posible Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor	RTV puede aumentar hasta 3 veces Cp ciclosporina y tacrolimus ↑30% AUC de prednisolona tras la administración de prednisona. Posible Cp sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia	Posible Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor	Posible Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor Un paciente con trasplante de hígado requirió una reducción muy importante en la dosis de tacrolimus. Las Cp NFV no se alteraron. Micofenolato se glucuronida por lo que NFV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia	Posible Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor
Inmunosupresores:	La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo)				
	Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 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. Tras el cambio de NFV por FPV no potenciado pueden requerirse aumentos de dosis (se han descrito reducciones del 50% de sus Cp)				

Interferón/ ribavirina Metadona	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los IP <i>in vitro</i> ↑ 30% AUC MT Probablemente NRAD	<i>in vitro</i> x2 AUC MT <i>in vivo</i> ↓36% AUC MT. dosis MT. Bupropión: RTV puede ↓Cp bupropion	NRAD	↓40–50% Cp MT en algunos pacientes.	Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis de MT.
				Solo requiere pequeños ↑ dosis. Felodipino: un caso descrito de interacción (edema, mareo, hipotensión) en una mujer que recibía 50 mg/día de metoprolol y 5 mg/día de felodipino	
Otros fármacos	Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos	Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos	Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos		Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos
	Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina	Fluoxetina: se han descrito 3 casos de síndrome serotoninérgico	Digoxina: ↑49%AUC de digoxina: Monitorizar digoxinemia	Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48 h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24 h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 h)	
	IDV puede aumentar 4,4 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48 h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72 h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 h) Con omeprazol espaciar 1h (ausencia de interacción con IDV/r) Puede Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d	Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina	SQV puede aumentar 3,1 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48 h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24 h y 2,5 mg c/72 h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 h) El zumo de pomelo aumenta los niveles de saquinavir	Puede Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d ↓ Cp de los que sufren glucuronidación ⁱ	Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48 h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24 h y 2,5 mg c/72 h si asociado a RTV) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 h) Con FPV/r 700/100 mg c/12 h se redujo aprox un 50% el AUC de paroxetina (20 mg/día) Puede o ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d , ya que es un inhibidor de este isoenzima pero los datos también sugieren que puede inducirlo
		Quinina: x4 AUC quinina. Reducir dosis			
NN IP IDV	(ver la tabla NN)	RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48 h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72 h) y con tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72 h) Puede Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4 ^e > 2D6 ^f , ó ↓ Cp si 2C9 ^g y ↓ Cp si CYP1A2 ^h y glucuronidación ⁱ	Puede Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d		
		IDV/r: 800/100–200 mg c/12 h En investigación pauta IDV/r: 1.200/200 mg c/24 h. No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	↑x4–8 AUC SQV. Sin cambios AUC IDV. No hay datos sobre ajuste de dosis (antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar)	NFV/IDV: 1250/ 1200 mg c/12 h (datos limitados) No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No hay datos suficientes sobre ajuste de dosis
			SQV/r: 400 mg/400 mg BID SQV/r: 1.000/100 mg/12 h En investigación en pacientes naive SQV/r 1.500/100–200 mg/ 24 h (preferiblemente en el desayuno)	RTV 100 o 200 mg c/12 h: 30% AUC NFV Se desaconseja esta asociación	FPV/r 700/100 mg c/12h (En pacientes <i>naive</i> puede administrarse una vez al día: FPV/r 1.400/100–200 mg c/24 h. No se recomienda en pacientes pretratados)
RTV					

Tabla 7 (continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
SQV				Se desaconseja esta asociación	Datos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV-SGC/FPV/RTV 1.000/700/200 mg c/12 h (Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos)
NFV					No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo No hay datos

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.

/r: potenciado con ritonavir; APV: amprenavir; ARV: antirretrovirales; ATV: atazanavir; AUC: área bajo la curva; BID: pauta de tratamiento administrada 2 veces al día; Cp: concentración plasmática; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; IP: inhibidor de la proteasa; MAC: micobacterium avium complex; MT: metodona; NFV: nelfinavir; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: pauta de tratamiento administrada una vez al día; RFB: rifabutina; RTV: ritonavir; SGC: soft gelatin capsule; SQV: saquinavir; TID: pauta de tratamiento administrada 3 veces al día; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada ($CD4 < 100 \text{ células/mm}^3$) en tratamiento con rifampicina o rifabutina 2 veces por semana se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas. También se han descrito fracasos de tratamiento antituberculosos con aparición de resistencias en pacientes con inmunosupresión avanzada tratados con IP/r y rifabutina 150 mg c/48 h o tres veces por semana. En estos casos valorar dosis mayores: rifabutina 300 mg tres veces semana.

^b CICr 30–60 ml/min: reducir un 50%, CICr < 30 l/min: reducir un 75% (máx. 1 g/día).

^c SQV junto con RTV (400/400 mg c/12 h o 1.000/100 mg c/12 h) pueden administrarse con dosis reducidas de rifabutina (150 mg 3 veces /semana)(experiencia limitada).

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

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

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

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

^h teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

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

^j En un estudio en voluntarios sanos se observó una elevada incidencia de hepatotoxicidad con esta combinación (rifampicina 600 mg c/24 h + SQV/r 1.000/100 mg c/12 h).

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

Table 8
Inhibidores de la proteasa (2ª parte): lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir

Nombre genérico	Lopinavir/r	Atazanavir	Darunavir/r	Tipranavir/r
Nombre comercial	<i>Kaletra</i> ®	<i>Reyataz</i> ®	<i>Prezista</i> ®	<i>Aptivus</i> ®
Dosis	400/100 mg c/12 h 800/200 mg /24 h	300/100 mg r/24 h o 400 mg c/24h <i>Nota:</i> en un estudio se observó que tan solo un 38% de los pacientes tratados con ATV no potenciado alcanzaron una C _{min} >150 ng/ml	600/100 mg c/12h (en pacientes pretratados). 800/100 QD (en pacientes sin tratamiento previo)	TPV/r 500/200 mg c/12h
Recomendación	Tomar con o sin comida	Tomar con comida	Tomar con comida	Tomar con comida
Presentación comercial	comp 200/100 mg comp 100/25 mg sol. oral 80/20 mg/ml	cáps 100, 150, 200 y 300 mg	Comp 300, 400 y 600 mg	cáps 250 mg
Biodisponibilidad oral	70%	Los alimentos aumentan entre 35–70% los niveles plasmáticos	82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados 2 veces al día	Los alimentos aumentan 2 veces el AUC de TPV.
Semivida de eliminación plasmática	5-6 horas	5-8 horas	15 horas	6 horas
C_{max}	10 µg/ml ABT-378 (15,9 µM)	—	6.890 ng/ml	—
C_{min}	5,16 µg/ml ABT-378 (8,2 µM)	—	3.578 ng/ml	32 µM (TPV/r 500/200 mg c/12h) 67 µM (TPV/r 1200/200 mg c/12 h)
Concentración inhibitoria	50:0,062 µg/ml (0,1 µM)	50:0,002-0,004 µg/ml (2,6 – 5,3 nM) 90: 0,007-0,012 µg/ml (9-15 nM)	EC ₅₀ = 0,7–5,0 ng/ml	0,16-0,2 µM (aunque, debido a su elevada unión a prot plasmáticas, debería alcanzar entre 0,5–1 µM para mostrar actividad antiviral).
Actividad	VIH-1,2	VIH-1	VIH-1,2	VIH-1,2
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Efectos adversos	Intolerancia G-I (vómitos, ÿortalsý) Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia GI (ýortalsý) Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes ATV/r: dislipemia leve Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia G-I (vómitos, ýortalsý) Cefalea Astenia Dislipemia leve Erupción cutánea, que suele ser moderada y autolimitada Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia GI (ýortalsý) Alteraciones SNC (ýortals, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor) En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas Se han descrito 14 casos de hemorragia ýortalsýnial, 8 de los cuales fueron ýortals, entre 6.840 pacientes incluidos en ensayos clínicos La mayoría tenían factores de riesgo
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Éxtasis Fluticasona inh. Fosamprenavir Flecainida Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰	Astemizol Estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Indinavir Irinotecan Midazolam oral ¹⁰ Omeprazol y afines ⁹ Terfenadina Pimozida Rifampicina Triazolam	Amiodarona Astemizol Cisaprida Deriv. Ergotamina Estatinas (simvastatina y lovastatina) Extasis Fenobarbital fenitoína Fluticasona inh. Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lidocaína sistémica Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida Quinidina	Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Etravirina Éxtasis Flecainida Fluticasona inh Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral ¹⁰ Pimozida

Table 8 (continuación)

Nombre genérico	Lopinavir/r	Atazanavir	Darunavir/r	Tipranavir/r
	Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam		Rifampicina Sertindol Terfenadina Triazolam	Propafenona Quinidina Rifampicina Saquinavir Terfenadina Triazolam
<i>Antiácidos</i>	Ausencia de interacción	Espaciar 1-2 h (primero ATV)		Espaciar 1-2 h (↓25-29% AUC TPV)
<i>Inh. bomba protones</i>	Ausencia de interacción	Contraindicado ¹¹	Ausencia de interacción	Ausencia de interacción
<i>Antihist. H2</i>	Ausencia de interacción	Ensayado con famotidina ¹²	Ausencia de interacción	No hay datos: probablemente ausencia de interacción
<i>Antimicobact.</i>				
- Rifampicina	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado (no hay datos)
- Rifabutina (RFB)	RFB 150 mg 3 veces /semana ⁰	NRAD atazanavir RFB 150 mg 3 veces /semana.	NRAD darunavir/ritonavir RFB 150 mg 3 veces /semana ⁰	RFB 150 mg 3 veces /semana ⁰
- Claritromicina	Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹	Reducir 50% la dosis de claritro Se reducen las concentraciones de su metabolito 5-hidroxi- Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC	Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC (niveles de 14-OH-claritromicina inferiores al límite de cuantificación) Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹	Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC TPV: ↑60% AUC, x2 C _{min} ; Claritro: ↑19% AUC, ↑68% C _{min} , ↓>95% 14-OH-claritromicina
<i>Antiepilépticos:</i>	Un caso descrito de intoxicación con carbamazepina (también podrían ↓Cp LPV: monitorizar niveles de ambos)	Posible ↓Cp ATV. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico	Carbamazepina (200 mg/12h): ↑45% AUC CBZ, DRV sin cambios. Valorar reducción de dosis de carbamazepina del 25-50%. Se recomienda monitorizar niveles de carbamazepina	Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico
<i>Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina</i>	Con fenitoína, se han descrito ↓30% en el AUC de fenitoína, LPV y RTV y ↓ ≈ 50% C _{min} LPV y RTV. Posible repercusión clínica Monitorizar Cp de ambos fármacos Con lamotrigina: se recomienda duplicar la dosis de lamotrigina Con ácido valproico: datos contradictorios (↓48% niveles valproico en un paciente versus sin cambios en otro estudio en que se comparó niv. de valproico con datos históricos) Precaución	Lamotrigina: con ATV no potenciado ↓12% AUC lamotrigina; con ATV/r ↓32% AUC lamotrigina	Fenobarbital y fenitoína: contraindicados por riesgo de reducción de las Cp de DRV	Un caso de reducción del 50% en las Cp de fenobarbital
<i>Anticoagulantes orales</i>	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV, LPV/r ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina			
<i>Anticonceptivos orales:</i>	↓42% AUC etinilestradiol	Posible ↓Cp ATV. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico	Carbamazepina (200 mg/12h): ↑45% AUC CBZ, DRV sin cambios. Valorar reducción de dosis de carbamazepina del 25-50%. Se recomienda monitorizar niveles de carbamazepina	Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de antirretroviral y antiepiléptico
	Usar métodos alternativos	Lamotrigina: con ATV no potenciado ↓12% AUC lamotrigina; con ATV/r ↓32% AUC lamotrigina	Fenobarbital y fenitoína: contraindicados por riesgo de reducción de las Cp de DRV	Un caso de reducción del 50% en las Cp de fenobarbital

Antifúngicos imidazólicos	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol. Máx 200 mg/día de itraconazol y de ketoconazol. Con voriconazol y LPV/r no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12 h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir) Monitorizar estrechamente	Ausencia de interacción con fluconazol.	Ketoconazol: + 42% AUC darunavir; AUC de ketoconazol 2 veces mayor: dosis máxima de ketoconazol 200 mg/día.	Con fluconazol (100 mg c/24 h), posible aumento de los niveles plasmáticos de TPV (datos limitados)
		Puede administrarse atazanavir no potenciado con ketoconazol junto con una comida ligera sin que se requiera ajuste de dosis. Con ATV/r no exceder 200 mg/d de ketoconazol	Itraconazol: dosis máxima de itraconazol 200 mg/d	Monitorizar toxicidad
		Con voriconazol y ATV+/- RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir) Monitorizar estrechamente	La coadministración de voriconazol y darunavir/ritonavir no ha sido estudiada (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h: evitar a menos que el balance riesgo/beneficio justifique su uso. Ver Ritonavir)	No se recomienda sobrepasar los 200 mg/d de fluconazol, itraconazol y ketoconazol
Estatinas:	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas Pravastatina: NRAD	Posaconazol (400 mg/12h) en voluntarios sanos aumentó 3,7 veces el AUC de ATV no potenciado y 2,5 veces el AUC de ATV/r. Se observaron aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina		
		Lovastatina y simvastatina contraindicadas Fuvastatina y pravastatina interacción poco probable	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas Atorvastatina (↑x4 AUC atorvastatina): se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg al día y aumentar progresivamente en función de la respuesta clínica.	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas TPV/r aumentó 9 veces el UC de atorvastatina
		Atorvastatina: asociar con precaución (iniciar con máximo 10 mg/d)	Pravastatina: DRV/r no aumentó la exposición a una dosis única de pravastatina, en la mayoría de sujetos, aunque ésta se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo de sujetos. Se recomienda iniciar con dosis bajas de pravastatina e incrementarlas gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado	Utilizar preferiblemente pravastatina (interacción poco probable)
Etanol:	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP Antabus: algunos IP podrían dar lugar a una reacción de tipo disulfiram por su contenido en etanol: Norvir® solución oral (43% v/v); Norvir cápsulas (12% p/p); Kaletra® solución oral (42%); Aptivus cápsulas (7% p/p = 100 mg/cáps). Kaletra® en comprimidos no contiene alcohol. Agenerase® en solución tiene un elevado contenido de propilenglicol (550 mg/ml), que se metaboliza a través de la alcohol deshidrogenasa, por lo que el consumo de etanol junto con estos IPs podría producir toxicidad. Kaletra® en cápsulas y Agenerase® en cápsulas también contienen propilenglicol, pero en menor cantidad			
Fármacos empleados para tratar la influenza	Zanamivir/amantadina: una interacción con los IPs se considera poco probable	Oseltamivir se ha relacionado con efectos adversos neuropsiquiátricos, aunque no se puede descartar que éstos sean debidos, al menos en parte, a la propia enfermedad. Los IPs al bloquear la glicoproteína-P podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC y empeorar sus efectos adversos. Se recomienda asociarlos con precaución hasta que no se disponga de más datos		

Table 8 (continuación)

Nombre genérico	Lopinavir/r	Atazanavir	Darunavir/r	Tipranavir/r
Inmunosupresores:	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia. En un paciente, las dosis de ciclosporina tuvo que reducirse a 1/20 parte al añadir LPV/r. La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo). Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 1mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3-5 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	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Tacrolimus: un caso descrito de ajuste hasta 0,5 mg/semana	No hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresor
Interferón/Ribavirina	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los IP. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibitor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con IP. En pacientes tratados con ATV se han descrito ↑x2 bilirrubina			
Metadona (MT) y otros opiáceos	↓53% AUC MT. Habitualmente NRAD de metadona	Metadona: Probablemente NRAD. Ausencia de interacción farmacocinética con ATV 400 mg/d. Según datos iniciales con ATV/r 300/100 mg c/24h los ajustes de dosis de MT, si se requieren, son mínimos. Algunos casos descritos de intoxicación opiácea en pacientes tratados con ATV/r y buprenorfina, resuelta tras reducir la dosis del opiáceo	Metadona: no se requiere ajustes inicialmente. Monitorización clínica y ajustar dosis posteriormente en caso necesario, aunque habitualmente no se requiere. Buprenorfina/naloxona: buprenorfina sin cambios, ↑46% AUC norbuprenorfina. Síntomas leves de exceso de opiáceos en algunos pacientes sin requerir ↓ dosis	Metadona: ↓48% isómero activo R-metadona: puede requerir aumento de dosis. Loperamida: a pesar de que TPV/r actúa como inhibidor de la glicoproteína-P, no se observó aumento de los efectos en SNC de loperamida (16 mg)
Otros fármacos	Artemeter/lumefantrina: ↑ x2-3 AUC lumefantrina, ↓35% %AUC artemeter, LPV sin cambios. NRAD monitorizar toxicidad. Atovaquona/proguanilo: ↓65% AUC atovaquona, ↓68% AUC proguanilo (datos limitados procedentes de comparar niveles de pacientes con voluntarios sanos sin TARV) Valorar aumento de dosis	Atovaquona/proguanilo: ↓33% AUC atovaquona, ↓74% AUC proguanilo (datos limitados procedentes de comparar niveles de pacientes con voluntarios sanos sin TARV) Con TDF: utilizar ATV/r 300/100 mg c/24h. Reducir dosis de diltiazem a la mitad.	<i>Digoxina:</i> Darunavir/ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. <i>Inhibidores de la recaptación de serotonina:</i> las AUC sertralina (50 mg/d) y de paroxetina (20 mg/d) se redujeron aprox. un 50% y 40%, respectivamente, tras 7 días de coadministración con DRV/r. Sildenafil: el AUC de sildenafil se multiplica por 4. Dosis inicial: no exceder 25 mg en un periodo de 48h para sildenafil, 2,5 mg en 72h para vardenafil y 10 mg en 72h para tadalafil	Bupropión: se reducen las concentraciones a la mitad en presencia de TPV/r. Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos. Tadalafil: mínima dosis cuando se utiliza los primeros días del tratamiento con TPV/r. Después de 7-10 días de tratamiento con TPV/r, no es necesario ajustar la dosis de tadalafil. Valaciclovir: ausencia de interacción

Bupropión: LPV/r ↓57% AUC de bupropión
 Digoxina: ↑81%AUC (0-12h) de una dosis única de 0,5 mg de digoxina, posiblemente por interacción con Pgp intestinal.
 Precaución con otros fármacos sustrato de Pgp: verapamilo, doxorubicina
Ezetimiba no modificó de forma significativa la farmacocinética de LPV/r (no se evaluó la posible interacción en el sentido contrario, aunque no parece probable una interacción importante)
 Gemfibrozilo: ↓41% AUC de gemfibrozilo.
 (sigue)

Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos
 Algún caso descrito de reducción de eficacia de L-tiroxina
 Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).
 Vinblastina: un caso de interacción grave con LPV/r: tras una dosis de 6 mg/m2 de vinblastina el paciente desarrolló pancitopenia de grado 4. Se resolvió reduciendo la dosis a la mitad
 Productos naturales: ausencia de interacción PK con *Ginkgo biloba* y *Echinacea purpurea*
 Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³
 Podría también ↑Cp (aumento mucho menor) de los fármacos que se metabolizan a través del 2D6⁵
 Puede ↓Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP2C9/19⁶ o sufren glucuronidación⁸

Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h)
 Fluticasona inh.: en un estudio caso-control, una elevada proporción de los pacientes expuestos a RTV+fluticasona (7/8; 88%) presentaron supresión adrenal, que fue sintomática en un 57% de los casos
 Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ y UDP-glucuroniltransferasa 1A1

(sigue)

En general DRV/r puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³

(sigue)

Aunque con TPV/r se ha visto que predomina el efecto inhibitor enzimático de RTV, se recomienda mucha precaución, ya que TPV ha reducido los niveles plasmáticos de varios IP aún en presencia de RTV

(↓68% AUC ATV, ↓70% AUC de SQV, ↓45% el AUC de APV, y ↓49% el AUC de LPV). Podría ocurrir también con otros fármacos

Table 8 (continuación)

Nombre genérico	Lopinavir/r	Atazanavir	Darunavir/r	Tipranavir/r
AN	(ver tabla AN)			
NN	(ver tabla NN)			
IP				
- IDV	Datos farmacocinéticos iniciales: IDV 600-800 mg c/12h LPV/r NRAD No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	Al igual que atazanavir, indinavir se ha asociado a hiperbilirrubinemia (aumento de la Bi indirecta) por lo que no se recomienda asociar ambos IPs	DRV/r 600/100 mg c/12h IDV: 800 g c/12h (600 mg c/12h en caso de intolerancia)	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV
- RTV	LPV/r 400/100 mg c/12h Una dosis adicional de RTV 100 mg c/12h: ↑46% AUC LPV y x2 Cmin LPV. Con LPV/r, las Cmin RTV son 3 veces menores que con 100 mg RTV c/12h asociado a IDV ó SQV SQV 1000 mg c/12h + LPV/R dosis habitual No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	ATV/r 300/100 mg c/24h	↑ 14 veces AUC DRV. DRV esta indicado solamente en combinación con RTV. Dosis de DRV/r 600/100 mg c/12h en pacientes pretratados y 800/100 mg c/24h en pacientes naive.	TPV/r 500/200 mg c/12h
- SQV		Con una dosificación de SQV/RTV/ ATV 1500/100/300 mg c/24h se ha observado que algunos pacientes no alcanzan una Cmin adecuada de SQV, por lo que se recomienda restringir su uso a pacientes naive a IP con CV baja a intermedia No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No recomendado (SQV sin cambios; ↓26% AUC de darunavir)	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓70% AUC SQV)
- NFV	NFV: 1000-1250 mg c/12h LPV/r: pacientes con susceptibilidad reducida o experiencia previa a IP pueden requerir aumento de dosis No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No hay datos	No hay datos	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP
-FPV	Si se requiere usar esta combinación, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos (como dosis inicial puede emplearse 1400 mg c/12h de FOS-APV con 600/150 mg c/12h de LPV/r No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	ATV 300-400 mg c/24h (o repartidos c/12h) + FPV/r 700/ 100 mg c/12h ó 1400/100-200 mg c/24h (datos farmacocinéticos iniciales) No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	No hay datos	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (Algunos autores han logrado niveles adecuados monitorizando y aumentando la dosis de FPV/r a 1400/200 mg c/12h en combinación con TPV (500 mg c/12h). Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, algunos pacientes podrían no alcanzar niveles adecuados. Experiencia limitada)
- LPV/r		Datos farmacocinéticos iniciales: ATV 300 mg c/24h + LPV/r 400/ 100 mg c/12h No existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo	Contraindicado (↓40% AUC DRV)	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓49% AUC LPV). (Algunos autores han logrado niveles adecuados monitorizando y aumentando la dosis de LPV/r a 400/300 mg c/12h ó 533/233 mg c/12h en combinación con TPV (500 mg c/12h). Sin embargo, dada la elevada variabilidad interindividual, algunos pacientes podrían no alcanzar niveles adecuados Experiencia limitada)

- ATV	NRAD	No se recomienda: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓68% AUC ATV)
- DRV/r		No hay datos ^{2,4,7}

AUC: área bajo la curva; BID: 2 veces al día; Cp: concentraciones plasmáticas; I: Inivirase®; IT: interacción; NRAD: no requiere ajuste de dosis; NS: no significativa; QD: una vez 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.

⁰ En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada (CD4 < 100 cél/mm³) en tratamiento con rifampicina o rifabutina 2 veces por semana se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas. También se han descrito varios casos de fracaso del tratamiento antituberculoso con aparición de resistencias en pacientes con inmunosupresión avanzada tratados con IPs potenciados y rifabutina 150 mg c/48h o 3 veces por semana. En estos pacientes valorar dosis mayores: 300 mg rifabutina 3 veces por semana.

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

² SQV (I o F) junto con RTV (400/400 mg c/12h o 1.000/100 mg c/12h) pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg 3 veces /semana)(experiencia limitada).

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

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

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

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

⁷ teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

⁸ atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temacepam y valproico. a. La EMEA ha emitido la autorización de este fármaco solo para pacientes pretratados, a la dosis de 300 mg ATV/100 mg de ritonavir.

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

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

¹¹ ATV no potenciado nunca debe asociarse a IBP. ATV/r no debe asociarse a IBP en pacientes pretratados. En pacientes sin tratamiento previo podría emplearse un máximo de 20 mg de omeprazol junto con ATV/r, espaciándolos 12 horas. En cualquier caso se evitará la administración de ATV en las primeras horas tras administrar un IBP.

¹² Con ATV/r, puede emplearse una dosis máxima de famotidina de 40 mg c/12h en pacientes sin tratamiento previo o de 20 mg c/12h en pacientes pretratados (el ARV se administrará simultáneamente a fin de que el ATV/r se haya absorbido cuando actúe el anti-H2, o 10 h después del anti-H2). Cuando deba emplearse un anti-H2 junto con TDF y ATV/r se aumentará la dosis de ATV/r a 400/100 mg c/24h. En tratamiento inicial, si solo puede emplearse ATV no potenciado, se utilizará una dosis máxima de 20 mg en una toma y 20 mg c/12h en total de famotidina (ATV se administrará en este caso 2 horas antes, para asegurar su absorción en ausencia de RTV, o 10h después del anti-H2). En cualquier caso, se evitará la administración del ATV dentro de las primeras horas tras la administración de un anti-H2.

Tabla 9

Antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores integrasa

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa
Nombre genérico Nombre comercial Dosis Recomendación Presentación comercial Biodisponibilidad oral Semivida de eliminación plasmática C_{máx} C_{mín} Concentración inhibitoria Actividad Restricción dietética Metabolización Efectos Adversos Interacciones Asociaciones contraindicadas Antiácidos Antihistamínicos H2	Maraviroc <i>Celsentri[®]</i> 150, 300 o 600 mg BID dependiendo de las interacciones con otros fármacos. 300 mg BID en ausencia de inhibidores o inductores de CYP3A4 Puede tomarse con o sin alimentos compr de 150 y de 300 mg 23–33% 14–18 h 0,618 µg/ml 0,034 µg/ml CI90: 2 nM/ml VIH–1 tropismo R5 Con o sin alimentos CYP3A4 (No inductor, ni inhibidor) Náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal Parestesia, disgeusia Erupción cutánea Astenia. <i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan) No hay datos No hay datos	Raltegravir <i>Isentress[®]</i> 400 mg BID Puede tomarse con o sin alimentos. compr de 400 mg 86% 9 h 4,5 µM 142 nM CI95: 31 nM/ml VIH-1 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual Con o sin alimentos Glucuronidación (UGT1A1) (No inductor, ni inhibidor de CYP3A4 ni de UGT1A1) Diarrea, náuseas. Cefalea No se han descrito. Antiácidos y anti-H2: No hay datos IBP: en voluntarios sanos ↑x3 AUC, ↑ 46% C _{mín} RAL. Datos en pacientes evidencian un menor grado de interacción (↑ 21% C _{mín} de RAL), sin que se observe aumento de efectos adversos. Probablemente escasa repercusión clínica en la mayoría de los pacientes
Inhibidores bomba protones <i>Antimicobact.</i> <i>Rifampicina</i> <i>Rifabutina</i> <i>Clarithromicina</i> <i>Antiepilépticos:</i> <i>Carbamazepina,</i> <i>fenitoína, fenobarbital,</i> <i>lamotrigina</i> <i>Anticoagulantes orales</i> <i>Anticonceptivos orales:</i> <i>Antifúngicos imidazólicos</i>	No hay datos Dosis de maraviroc 600 mg c/12 h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes ^a No hay datos Dosis de maraviroc a 150 mg c/12 h en combinación con claritromicina o eritromicina Dosis de maraviroc 600 mg c/12 h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes ^a No hay datos Ausencia de interacción Itraconazol y ketoconazol: se recomienda reducir la dosis de maraviroc a 150 mg c/12 h Fluconazol: los estudios farmacocinéticos poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de dosis de maraviroc. Sin embargo, maraviroc 300 mg c/12 h debe administrarse con precaución cuando se administre con fluconazol hasta disponer de más datos No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con las estatinas Amantadina/oseltamivir /zanamivir: Teóricamente no deben esperarse interacciones	Rifampicina redujo un 61% la C _{mín} de raltegravir y un 40% el AUC. Valorar aumento de dosis de raltegravir a 800 mg c/12 h NRAD Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital: Valorar aumento de dosis de raltegravir a 800 mg c/12 h (no es una recomendación formal del laboratorio). Lamotrigina: ausencia de interacción PK No hay datos Ausencia de interacción No es de esperar que raltegravir presente interacción importante con los antifúngicos imidazólicos No es de esperar que raltegravir presente interacción importante con las estatinas
Fármacos empleados para tratar la influenza		

<i>Immunosupresores:</i>	No hay datos	Teóricamente con RAL no cabe esperar interacciones. Datos iniciales sobre el uso seguro de RAL con sirolimus, tacrolimus y ciclosporina
<i>Interferón/ribavirina</i>	No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con interferon alfa ni con ribavirina	Teóricamente RAL no caben esperar interacciones
<i>Metadona y otros opiáceos</i>	No es de esperar que maraviroc presente interacción importante con la metadona	RAL no modifica las concentraciones de metadona
Otros fármacos ^b	Cotrimoxazol: ausencia de interacción Midazolam: ausencia de interacción Nefazodona: debido al efecto inhibidor enzimático potente de nefazodona, se recomienda reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	Ezetimiba: NRAD Midazolam: ausencia de interacción Una interacción con los fármacos utilizados para la disfunción eréctil (sildenafil, vardenafil o tadalafil) es poco probable
AN	(ver tabla AN)	(ver tabla AN)
NN	(ver tabla NN)	(ver tabla NN)
IP		
RTV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	Ausencia de interacción o clínicamente no significativa
IDV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	Teóricamente, no es de esperar una interacción importante.
SQV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	Teóricamente, no es de esperar una interacción importante.
NFV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12vh)	No hay datos
FPV	No requiere ajuste de dosis	Un estudio en voluntarios sanos ha demostrado una reducción de Cp de ambos (RAL: ↓ 15–55% AUC, ↓ 25–68% C _{min} ; FPV: ↓ 0–36% AUC, ↓ 17–50% C _{min}). Los niveles resultantes fueron superiores a x2 veces la IC90 para ambos fármacos, pero podría tener importancia en pretratados.
LPV/r	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	NRAD
ATV	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	NRAD (Con ATV/r 300/100 mg/24 h 41% AUC RAL sin toxicidad)
TPV/r	No requiere ajuste de dosis. Monitorizar transaminasas	NRAD (↓ 24% AUC y 55% C _{min} RAL, pero en los estudios BENCHMRK no disminuyó la eficacia)
DRV/r	Reducir la dosis de maraviroc a la mitad (150 mg c/12 h)	No es de esperar una interacción importante

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. /r: potenciado con ritonavir; AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido; AUC: área bajo la curva; ATV: atazanavir; BID: pauta de tratamiento administrada 2 veces al día; Cp: concentración plasmática; FPV: fosamprenavir; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IDV: indinavir; IP: inhibidor de la proteasa; LPV: lopinavir; MT: metadona; NFB: nelfinavir; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; NRAD: no requiere ajuste de dosis; PK: farmacocinética; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TID: pauta de tratamiento administrada 3 veces al día; TPV: tipranavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^bFármacos metabolizados a través del CYP3A: alfentanilo, antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamacepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonacepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, sildenafil, tacrolimus y trazodona, entre otros.

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

Tabla 10
Inhibidores de la fusión

Nombre genérico	Enfuvirtida (T-20)
Nombre comercial	Fuzeon®
Dosis recomendada	90 mg c/12 h s.c.
Presentaciones comerciales	vial de 90 mg
Cmáx	4,59 mcg/ml
Cmín	2,6–3,4 mcg/ml
CI ₅₀	0,259 mcg/ml
Actividad	VIH-1
Biodisponibilidad	80% (vía s.c.)
Vida media plasmática	3,8 h
Metabolización	Catabolismo en sus aminoácidos constituyentes
Excreción	No hay datos
Efectos adversos	Reacciones locales leve-moderadas en el punto de inyección, dolor de cabeza y fiebre
Interacciones	Escaso riesgo de interacción metabólica. Se ha observado in vitro un efecto sinérgico intenso de enfuvirtide con elvitegravir, lopinavir y darunavir y un efecto sinérgico moderado con efavirenz. Estudios in vitro e in vivo con una amplia variedad de isoenzimas hepáticos no han mostrado efecto inhibitorio de T-20 sobre los mismos. Estudios en pacientes no se ha encontrado interacción de T-20 con rifampicina, ETR, RTV y SQV/r. Tampoco se ha observado interacción farmacocinética de T-20 con tacrolimus ni con DRV. En un estudio se observó un aumento de las concentraciones de TPV (↑50% Cmín) y de RTV (↑ volumen de distribución y semivida de eliminación de ambos) en presencia de enfuvirtida, aunque estos resultados no han podido corroborarse en otro estudio. Según un subanálisis del estudio RESIST, no parece que el aumento en las concentraciones plasmáticas de TPV se relacione con un aumento del riesgo de hepatotoxicidad

Nota: debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.
/r: potenciado con ritonavir; DRV: darunavir; ETR: etravirina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; s.c.: subcutáneo; TPV: tipranavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

discontinuación del TARV por falta de eficacia fue más frecuente con MVC (11,9%) que con EFV (4,2%), pero por efectos adversos la discontinuación fue mayor con EFV (13,6%) que con MVC (4,2%). La recuperación inmunológica fue mayor con MVC (170 frente 144 células/μl)²⁷⁸.

Recomendaciones

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

IC95%: –1,9–10,3). El grupo de RAL tardó menos tiempo en alcanzar la indetectabilidad que el grupo de EFV (p < 0,0001). Los efectos adversos relacionados con los fármacos fueron más frecuentes en el grupo de EFV que en el de RAL (p < 0,0001)²⁷⁹.

Recomendaciones

- Este comité considera que el RAL sólo debe emplearse como tratamiento de inicio cuando no sea posible un tratamiento con NN o IP (debido a su precio elevado).

Inhibidores de la integrasa

Los inhibidores de la integrasa (Intt) actúan alterando las moléculas de la integrasa viral y estas ya no pueden unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular. La EMEA ha aprobado el raltegravir (RAL) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por el VIH, con o sin experiencia previa a antirretrovirales y resistencia a otras familias de antirretrovirales.

Ensayo que avala la recomendación de inhibidores de la integrasa
Estudio STARTMRK. El estudio STARTMRK es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional, que comparó el EFV con el RAL, ambos combinados con TDF+FTC, en 566 pacientes sin TARV previo²⁷⁹. El objetivo primario de eficacia fue la consecución de una CVP inferior a 50 copias/ml a las 48 semanas. El margen de no presentar inferioridad fue del 12%. El 53% de los pacientes tenía una carga viral basal superior a 100.000 copias/ml y un 47% tenía un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/μl. El objetivo primario se consiguió en un 86,1% de los pacientes del grupo de RAL y en un 81,9% del grupo de EFV (diferencia: 4,2%;

Modificación del tratamiento antirretroviral

Fracaso del tratamiento antirretroviral

El fracaso del TARV se puede entender desde 3 puntos de vista: virológico, inmunológico y clínico.

La incidencia de fracaso virológico, sus causas y el perfil de mutaciones de resistencia han cambiado desde el inicio del TARV. Tras la introducción de los NN y los IP/r, la incidencia y las características del fracaso al primer TARV se han reducido sustancialmente^{180,280,281}. La toxicidad fue la causa más frecuente de retirada del tratamiento y, en ese contexto, se documentó una mayor duración de la eficacia en pacientes tratados con NN que con IP²⁸⁰.

En la época moderna existe una preferencia a utilizar pautas sencillas y con escasa toxicidad que combinan AN no timidínicos y NN o IP/r.

Sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencias frente a diferentes familias de FAR suponen menores posibilidades de éxito del TARV y mayor incidencia de sida y muerte²⁸².

Factores que influyen en el fracaso terapéutico

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

Entre los primeros, el más importante es la adherencia al tratamiento, que es el mejor predictor de respuesta terapéutica^{283–285}. Si se detecta un fracaso virológico sin mutaciones de resistencia debe valorarse la falta de adherencia como causa más probable. La ausencia de mutaciones en este escenario no excluye que puedan existir en poblaciones virales minoritarias no detectables por las pruebas de detección de resistencia genotípicas convencionales.

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

Entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la resistencia a los FAR que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y la diversidad del virus con la presión farmacológica. La resistencia a los FAR puede transmitirse a otras personas, es variable según el área o el colectivo de pacientes estudiados y el método empleado. Las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre un 7,7–19,2%^{286,287}. Se estima que en nuestro medio entre el 9–12% de las infecciones recientes por el VIH tienen mutaciones de resistencia^{83,288–290}. Las mutaciones únicas con resistencia a NN o a AN comprometen la eficacia de los tratamientos de primera línea²⁹⁰. El uso de técnicas ultrasensibles que permiten detectar mutaciones de resistencia en variantes virales minoritarias no detectables con las técnicas convencionales (véase más adelante) podría explicar algunos de los fracasos virológicos en pacientes que inician un TARV potencialmente eficaz^{88–95}. Dos estudios de cohortes han coincidido al describir que si se logra una CVP inferior a 50 copias/ml en el primer TARV, el rebrote de la CVP suele asociarse a mal cumplimiento o toxicidad y en muy escasas ocasiones puede atribuirse a falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción^{44,291}.

El fenómeno de la inmigración obliga a valorar el origen de los pacientes con infección por el VIH en situación de fracaso virológico. El uso de NVP en dosis única, el TARV poco potente, la escasa monitorización o los problemas de distribución y almacenaje de los fármacos explican el aumento de incidencia de fracaso virológico en la población infectada en los países desfavorecidos^{292–294}. Una elevada proporción de estos pacientes son portadores de VIH diferentes al subtipo B y, por tanto, con distintos patrones de mutaciones de resistencia. Existe una mayor predisposición a seleccionar la mutación K65R en el subtipo C²⁹⁵ y se ha comunicado que los pacientes con subtipos no B (independientemente de exposición a FAR) presentan mayor proporción de resistencia al TPV que los infectados por los subtipos B²⁹⁶. Por otra parte, algunos pacientes de origen subsahariano padecen infección por el VIH-2 o infección dual por el VIH-1 y el VIH-2. EL VIH-2 desarrolla patrones diferentes de mutaciones tras exposición a AN²⁹⁷.

Criterios de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso virológico

Las definición de fracaso virológico se ha indicado previamente (véase apartado «Carga viral plasmática del virus de la inmunodeficiencia humana»). Ante un fracaso virológico es recomendable repetir la CVP para confirmarlo y cambiar el TARV lo antes posible para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, y de este modo facilitar la respuesta al nuevo tratamiento.

Los *blips* son rebrotes o elevaciones transitorias de la CVP cerca del umbral de detección en pacientes en TARV y con CVP suprimida. En la mayoría de los estudios no se asocian a mayor riesgo de fracaso^{43,45,46,298,299}, aunque otros estudios sí que han relacionado los *blips* con riesgo de fracaso virológico^{41,48} e incluso se ha observado evolución genética y selección de resistencias en los *blips*^{45,298}. En un paciente con *blips* frecuentes debe evaluarse la potencia del TARV y la adherencia al tratamiento.

El fracaso inmunológico suele ir precedido de un fracaso virológico. Algunos pacientes con CVP indetectable presentan permanentemente un número bajo de linfocitos CD4 con mayor riesgo de morbilidad secundaria a sida³⁰⁰ y otros procesos. En estos casos, se recomienda no cambiar el TARV, salvo las combinaciones que se asocian a descenso de linfocitos CD4 (p. ej., ZDV o TDF+ddl).

El fracaso clínico en un paciente en TARV, es decir la aparición de episodios clínicos B o C, no siempre se asocia a fracaso virológico. Puede aparecer en los primeros meses de instauración del TARV en pacientes muy inmunodeprimidos o relacionarse con fenómenos de restauración inmunológica, lo que puede obligar a modificar el TARV³⁰¹.

Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico. El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (< 50 copias/ml). Para esto, se debe instaurar un nuevo régimen con 2 o 3 fármacos plenamente activos y se contará con otros que conserven actividad (estudio de resistencias) y sean bien tolerados.

No se debe retrasar el cambio de tratamiento. A partir de datos de los estudios TORO, que se comentarán más adelante, se han establecido 4 factores asociados a eficacia virológica del TARV de rescate: recuento de linfocitos CD4 de 100 células/μl o más (OR: 2,1; IC95%: 1,5–3,1); CVP basal inferior a 5 log₁₀ (OR: 1,8; IC95%: 1,2–2,6); haber recibido 10 o menos FAR (OR: 2,4; IC95%: 1,6–3,4), y disponer de 2 o más fármacos activos en el nuevo TARV (OR: 2,3; IC95%: 1,6–3,3)³⁰².

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

- **Facilitar la adherencia al TARV.** El TARV nuevo debe ser cómodo y bien tolerado; las pautas sencillas (p. ej., ZDV/3TC/ABC+TDF) pueden conseguir resultados inesperados³⁰³. En algunos colectivos con pobre adherencia al tratamiento puede intentarse un tratamiento directamente observado dado el número considerable de QD^{304,305}.
- **Pruebas de resistencia.** La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes³⁰⁶. Los resultados más útiles se obtienen si esta prueba se realiza mientras el paciente se encuentra con el tratamiento que ha fracasado. En pacientes multitratados puede establecerse el índice de susceptibilidad fenotípica/genotípica (número de fármacos activos según la prueba de resistencias genotípica o fenotípica) como predictor de respuesta al tratamiento³⁰⁷. Existen ciertas discordancias según el sistema en el que se realiza la interpretación de resistencias, lo que puede suponer una limitación en el uso del índice de susceptibilidad genotípica en la práctica clínica. La concordancia mayor se observa en los NN (93%) y en los IP (84%), en cambio en los AN sólo es del 76%³⁰⁸.
- **Índice ponderado (score) de resistencia genotípica.** La interpretación de las pruebas genotípicas a IP resulta difícil en pacientes con varios fracasos virológicos acumulados y depende del número de mutaciones seleccionadas, de su patrón y la combinación de ambos aspectos. En la actualidad

se han desarrollado índices ponderados (*scores*) que definen la sensibilidad a determinados IP (ATV/r³⁰⁹, SQV/r³¹⁰, LPV/r³¹¹, DRV/r³¹² y TPV/r³¹³) y a la ETR (véase más adelante) basados en datos extraídos de estudios realizados en la vida real. Estos *scores* marcan el «peso» de cada una de las mutaciones según el grado de resistencia (valores negativos) o de susceptibilidad o hipersusceptibilidad (valores positivos). Los *scores* puntúan cada una de las mutaciones y finalmente se obtiene un resultado de mayor o menor susceptibilidad al fármaco.

- **Cociente inhibitorio genotípico.** El cociente inhibitorio genotípico es la razón entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones relevantes en el gen de la proteasa. Se considera un marcador predictivo de respuesta a un IP³¹⁴⁻³¹⁶. Otra aproximación es el coeficiente inhibitorio normalizado que calcula la relación entre las concentraciones mínimas plasmáticas del fármaco y el número de veces por encima de la IC₅₀ obtenido en el fenotipo viral³¹⁷.
- **Pruebas de resistencia con mayor sensibilidad:** PCR específica del alelo, ensayo de ligación de oligonucleótidos, *ultradeep-sequencing* (pirosecuenciación o secuenciación masiva) y *single genome sequencing* (secuenciación clonal). Son metodologías actualmente en investigación que permiten conocer el papel que desempeñan en el fracaso virológico las variantes virales minoritarias con mutaciones de resistencia (especialmente en NN por su baja barrera genética) y que están presentes antes del inicio del tratamiento pero que no detectan las pruebas de resistencia convencionales^{90,92}. Las técnicas basadas en la PCR en tiempo real tienen una gran sensibilidad para detectar variantes minoritarias puntuales, pero presentan bastantes limitaciones. Las técnicas ultrasensibles basadas en la secuenciación aumentan la sensibilidad de detección de mutaciones minoritarias y, al disponer de secuencias completas independientes, permite establecer nítidamente su asociación, realizar estudios filogenéticos más completos y estudiar la evolución en el tiempo de las diferentes poblaciones. Existen pocos estudios bien diseñados que evalúen el impacto clínico de variantes minoritarias en pacientes que inicien TARV con fármacos de barrera genética baja^{88-95,318} y sus resultados son inconsistentes debido principalmente a las diferencias en la metodología empleada y a las poblaciones estudiadas, por lo que no se ha establecido la utilidad clínica de su detección.
- **Monitorización plasmática de fármacos.** Poco útil por la variabilidad interindividual pero en ocasiones puede ayudar a optimizar el tratamiento y mejorar así su eficacia^{304,319,320}.

Estas estrategias se han evaluado escasamente en estudios prospectivos y aleatorizados para poder recomendarlas en la práctica clínica diaria.

Cambio de tratamiento antirretroviral tras fracaso precoz

Los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de FAR en tratamientos de segunda línea son escasos. El objetivo terapéutico es la resupresión de la CVP (< 50 copias/ml). Los cambios precoces evitan el acúmulo de mutaciones y permiten secuenciar FAR incluso dentro de cada familia. Con los FAR actualmente disponibles resulta sencillo diseñar un TARV de rescate, aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias.

En el caso de pacientes que iniciaran el tratamiento con 3 AN, la mutación más frecuente es la M184V²⁰⁹, con o sin la K65R, si el TARV incluía AN no timidínicos³²¹⁻³²³.

Si el fracaso es en un paciente que inició el TARV con 2AN y un NN, una única mutación (p. ej., 103N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP³²⁴. El fracaso virológico se

acompaña de otras mutaciones a AN (M184V, L74V o K65R) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer régimen está compuesto por 2 AN y un IP/r³²⁵. Un cambio precoz evitaría la acumulación de mutaciones de resistencia que comprometería la eficacia de los NN de nueva generación. En este escenario no se recomienda la utilización de ETR si existen 3 o más mutaciones frente a NN (véase más adelante)³²⁶.

El uso de IP/r en el primer TARV ha reducido significativamente el número de fracasos virológicos y la selección de mutaciones frente a los IP. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere normalmente el acúmulo de varias mutaciones del gen de la proteasa⁷⁵. Cada mutación reduce la susceptibilidad de las cepas virales a los IP. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por un IP (no potenciado) y no presentan resistencias cruzadas: 30N (NFV)¹⁰³, 47A y 76V (LPV)^{327,328}, 48V (SQV)³²⁹, 50L (ATV)³³⁰ o 50V (FPV y DRV³³¹), y alguna de ellas puede producir hipersusceptibilidad a otros IP: la 47A confiere elevada resistencia fenotípica a LPV (> 100 veces), resistencia cruzada con FPV e hipersusceptibilidad a SQV³²⁷; la 50L causa hipersusceptibilidad a todos los IP excepto a ATV³³², o la 50V causa resistencia a LPV e hipersusceptibilidad a TPV. La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a consultar las bases de datos específicas con información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico (Los Álamos^c, Universidad de Stanford^d o la Plataforma de Resistencias de la RIS^{e3}). El rescate de un tratamiento a 2 AN más un IP/r debe realizarse con 3 fármacos activos que pueden incluir NN, AN, IP/r y otros de las nuevas familias. Si se pretende utilizar un IP, el DRV/r resulta más eficaz que el LPV/r cuando existen mutaciones de resistencia frente a IP o no existen suficientes fármacos activos (ensayo TITAN, véase más adelante).

Con frecuencia, el fracaso virológico del primer TARV selecciona mutaciones de resistencia (M184V, K65R, L74V, etc.)³²¹ que obliga a utilizar otros AN (ZDV o d4T) en los tratamientos de segunda línea que inducen toxicidad crónica y a menudo irreparable (toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, resistencia insulínica y otras alteraciones metabólicas). Existe una tendencia entre los clínicos a evitar estos análogos y utilizar fármacos de las nuevas familias.

Cambio de tratamiento antirretroviral en el fracaso avanzado (tratamiento antirretroviral de rescate)

El tratamiento tras el fracaso de al menos 2 líneas de TARV se ha denominado tratamiento de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las 3 familias de FAR más utilizados: AN, NN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, todavía existen algunos FAR que conservan actividad moderada o elevada frente al VIH.

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

Inhibidores de la proteasa potenciados

Lopinavir potenciado con ritonavir. La experiencia del LPV/r en el tratamiento de rescate se ha obtenido de los ensayos clínicos

^c http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/default.htm

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

^e http://www.retic-ris.net/default_principal.asp?idx=&idioma=2

realizados por el resto de IP/r, que utilizan LPV/r como IP comparador (véase más adelante).

Fosamprenavir

Estudio CONTEXT. El CONTEXT es un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase III que comparó la eficacia del FPV/r frente al LPV/r, ambos con 2 AN en pacientes tratados previamente con uno o 2 IP. Se incluyó a 300 pacientes que se asignaron para recibir FPV/r (1.400/200 mg en QD), FPV/r (700/100 mg en BID) o LPV/r (400/100 mg en BID). Los resultados mostraron que el FPV/r en QD era inferior al LPV/r y no se pudo demostrar que el FPV/r en BID no presentara inferioridad frente al LPV/r. La proporción de pacientes con CVP inferior a 400 y a 50 copias/ml a las 48 semanas fue del 50 y del 37% para FPV/r en QD, del 58 y del 46% para FPV/r en BID, y del 61 y del 50% para LPV/r^{333,334}.

Saquinavir

Estudio MaxCmin2. El estudio MaxCmin2 evaluó la eficacia del SQV/r (1.000/100 mg en BID) frente al LPV/r (400/100 mg en BID) en un estudio abierto y aleatorizado que incluyó a 339 pacientes. A las 48 semanas (ITT, interrupción=fracaso), el 25% de los tratados con LPV/r y el 39% de los tratados con SQV/r presentaron fracaso terapéutico definido como CVP de 200 copias/ml o más en cualquier momento del estudio ($p=0,005$). El tiempo hasta el fracaso fue similar con ambas pautas ($p=0,27$)³³⁵. En este estudio se utilizaron cápsulas duras con 200 mg de SQV y la adherencia, los efectos adversos y el diseño abierto probablemente resultaron negativos para el grupo de SQV/r. Es posible que con la actual presentación de SQV en cápsulas duras de 500 mg mejoraran estos resultados.

Atazanavir

Estudio A1424 045. El estudio A1424 045 comparó el ATV/r frente a la combinación ATV+SQV y frente al LPV/r en pacientes en fracaso virológico. Se requería una CVP superior a 1000 copias/ml, que hubieran llevado al menos 2 regímenes previos y experiencia con algún fármaco de las 3 clases (AN, NN e IP). Todos los pacientes recibieron además TDF y otro AN. A las 24 semanas se demostró que la eficacia del grupo que combinaba ATV+SQV era inferior a la del grupo de LPV/r, por lo que se dio opción de cambiar el tratamiento. Tanto a las 24 como a las 48 semanas, el ATV/r resultó no ser inferior al LPV/r respecto al criterio de valoración primario (reducción de la CVP) y la consecución de CVP inferior a 50 o a 400 copias/ml. Sin embargo, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml fue del 38% en el grupo de ATV/r frente al 45% en el de LPV/r³³⁶. A las 96 semanas, el criterio de valoración primario demostró una eficacia similar del ATV/r ($-2,29 \log_{10}$) frente al LPV/r ($-2,08 \log_{10}$). En los pacientes en tratamiento, la proporción con CVP indetectable fue similar en ambos grupos, pero el estudio carece de poder estadístico para demostrar diferencias en este objetivo secundario. En un subestudio³³⁷ que analizó la respuesta virológica a las 48 semanas según la presencia de mutaciones en las posiciones D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, F53, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 y L90, la respuesta fue similar si había 4 mutaciones o menos. Sin embargo, cuando el número era de 5 o más, ningún paciente (0/9) del grupo de ATV/r y el 28% (5/18) de los de LPV/r lograron indetectabilidad. Por otra parte, se identificaron mutaciones asociadas a resistencia a ambos fármacos. Las mutaciones en las posiciones M46, G73, I84 o L90 reducen la eficacia del ATV/r a menos de un 30%, al igual que las posiciones M46, I54 o I84 con el LPV/r.

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

patrón de mutaciones favorable pueden convertirlo en el IP de elección en algunos pacientes multitratados.

Tipranavir

Estudio RESIST 1 y 2. Los estudios RESIST son estudios fase III en los que se comparó el TPV/r con otro IP/r elegido por cada investigador. Los criterios de inclusión exigían llevar una pauta con IP, estar en fracaso virológico ($CVP > 1.000$ copias/ml) y en el estudio genotípico debía haber una o más mutaciones primarias en los codones 30, 46, 48, 50, 82, 84 o 90, y 2 o menos en los codones 33, 82, 84 o 90. Se aleatorizó a los pacientes para recibir TPV/r o un IP/r comparador (IP/rC). A todos los pacientes se les administró un tratamiento optimizado que podía incluir enfuvirtida (ENF). Los pacientes partían de CVP elevadas (mediana de $4,8 \log_{10}$ copias/ml) y de cifras de linfocitos CD4 bajos (mediana < 200 células/ μ l). En el RESIST-1, la mayoría de los pacientes del IP/rC recibieron LPV/r (61%), mientras que en el RESIST-2 los más usados fueron APV/r (40%) y LPV/r (38%). La ENF se indicó en el 36% del RESIST-1 y en el 12% del RESIST-2 (había pacientes tratados previamente con este fármaco)³³⁸.

Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas mostraron una proporción de pacientes con una CVP inferior a 400 copias/ml del 30,4 y del 13,8% con TPV/r y con IP/rC, respectivamente, y con una CVP inferior a 50 copias/ml del 22,8 y del 10,2%, respectivamente. El uso de ENF mejoró los resultados en ambos grupos, y alcanzó el 52% (< 400 copias/ml) y el 35,8% (50 copias/ml) en el grupo del TPV/r³³⁸.

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

Mutaciones de resistencia al tratamiento antirretroviral. Se han identificado 19 mutaciones en 14 posiciones de aminoácidos (10V, 24I, 36I, 43T, 46L, 47V, 50L/V, 54A/L/M/V, 54L, 58E, 74P, 76V, 82L/T, 83D y 84V) asociadas a resistencia al TPV. Según el peso en la respuesta al tratamiento con TPV (favorezcan la respuesta, tengan impacto reducido o gran impacto en la resistencia) se les ha dado un valor en el *score* (10V: 1; 24I: -2; 33F: 1; 36I: 2; 43T: 2; 46L: 1; 47V: 4; 50L/V: -4; 54A/M/V: 2; 54L: -6; 58E: 3; 74P: 4; 76V: -2; 82L/T: 4; 83D: 4, y 84V: 3). En la elaboración de este *score* se ha tenido en cuenta la eficacia de la medicación que acompañaba al TPV. Cuando el *score* era de 3 o menos, la respuesta a las 8 y a las 48 semanas es máxima y mínima si el *score* es superior a 10. La proporción de pacientes que respondían aumentaba cuanto mayor era la eficacia de la medicación acompañante³¹³.

Darunavir. Este IP presenta una alta afinidad por la proteasa y es muy potente in vitro e in vivo frente a la cepa salvaje y a mutantes con resistencias a múltiples FAR, incluidos los IP^{339,340}.

Estudio POWER 1 y 2. Los ensayos POWER compararon la eficacia y la tolerancia de diferentes dosis de DRV/r (fase II) frente a un IP/rC, asociados ambos a una selección optimizada de fármacos. Los pacientes incluidos tenían una CVP superior a 1.000 copias/ml, habían sido tratados previamente con fármacos de las 3 familias y tenían una o más mutaciones primarias a IP. La aleatorización se estratificó por el número de mutaciones, la CVP y el uso de ENF. A las 24 semanas, la dosis de DRV/r se unificó a 600/100 mg en BID. En el análisis combinado de ambos estudios, a las 48 semanas, se incluyó solamente a los pacientes que recibieron la dosis de DRV/r de 600/100 mg en BID desde el principio ($n=131$) frente al grupo control ($n=120$). La variable principal de eficacia fue la respuesta virológica confirmada (reducción de la CVP $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml y TLOVR). En cuanto a la eficacia, la reducción de la CVP se alcanzó en el 61% de los pacientes del grupo de DRV/r y en el 15% del

grupo comparador (diferencia: 46%; IC95%: 35–57; $p < 0,0001$). La proporción con una CVP inferior a 50 copias/ml (ITT-TLOVR) fue del 45% en los tratados con DRV/r y del 10% en el grupo control. Esta eficacia del DRV/r se mantuvo independientemente del uso de ENF, de la CVP basal, de mutaciones primarias frente a IP o del número de FAR activos en el tratamiento optimizado. También la proporción de discontinuaciones (fracaso o abandono por cualquier motivo) fue menor en el grupo de DRV/r (el 21 frente al 81%)³⁴¹. A las 96 semanas, el 39% de los pacientes tratados con DRV/r y el 9% del grupo comparador persistían con una CVP inferior a 50 copias/ml ($p < 0,001$; ITT-TLOVR)³⁴².

El estudio POWER 3 se diseñó para incrementar los datos de eficacia, seguridad y tolerancia del DRV/r (dosis de 600/100 mg en BID) y ratificar los resultados obtenidos en los estudios POWER 1 y 2³⁴³. A las 144 semanas, el 37 y el 9% de los pacientes, respectivamente, persistían con una CVP inferior a 50 copias/ml³⁴⁴.

Estudio TITAN. El TITAN es un ensayo fase III, aleatorizado, que comparó la eficacia del DRV/r frente al LPV/r, ambos con un tratamiento optimizado, en pacientes en fracaso virológico pero con menor experiencia en tratamientos que en los estudios POWER. Los criterios de inclusión fueron CVP superior a 1.000 copias/ml, duración de TARV de 12 semanas o más y que nunca hubieran recibido LPV/r. Los datos deberían analizarse con criterios de no presentar inferioridad. No obstante, con la finalidad de realizar una comparación entre ambas opciones terapéuticas, el diseño del estudio recogía, a priori, que se realizaría un estudio de superioridad por ITT en caso de cumplirse la situación de no presentar inferioridad. Se incluyó a 595 pacientes. A las 48 semanas se observó (ITT) que el 77% de los pacientes tratados con DRV/r y el 67% del grupo LPV/r alcanzaron la variable principal del estudio: CVP inferior a 400 copias/ml (diferencia media estimada; 10%; IC95%: 2–17; $p < 0,001$); el DRV/r cumplía por tanto criterios de superioridad frente al LPV/r. También se observaron diferencias con criterios de superioridad del DRV/r cuando se analizó la proporción con CVP inferior a 50 copias/ml (el 71 frente al 60%; diferencia media estimada; 11%, IC95%: 3–19; $p = 0,005$). En el análisis de subgrupos respecto a la CVP inferior a 50 copias/ml, el DRV/r resultó también superior al LPV/r si los linfocitos CD4 basales eran bajos, la CVP era superior a 100.000 copias/ml, había presencia de una o más mutaciones primarias a IP, el *fold-change* de LPV/r era superior a 10 o el *fold-change* de DRV era inferior a 10. El fracaso virológico fue del 10% en el grupo de DRV/r y del 22% en el de LPV/r. En el análisis de las mutaciones de resistencia, solo el 21% (6/28) de los pacientes que fracasaron con DRV/r desarrollaron mutaciones adicionales en el gen de la proteasa, mientras que sí lo hizo el 36% (20/56) del grupo LPV/r. Las mutaciones frente a AN fueron menos frecuentes en el grupo con DRV/r (el 14 frente al 27%). Los autores concluyen que en pacientes con experiencia limitada a TARV y en fracaso virológico, el DRV/r no es inferior al LPV/r respecto a la variable principal del estudio (CVP < 400 copias/ml) y es superior cuando se analiza la CVP inferior a 50 copias/ml. La seguridad y la tolerancia del DRV/r fueron comparable a las del LPV/r, con menos diarrea de grado 2–4 y mejor perfil lipídico³⁴⁵.

Estudio GRACE. El estudio GRACE (Gender, race and clinical experience) es un estudio en fase IIB, multicéntrico y abierto, que incluyó a pacientes con experiencia previa a FAR y con una CVP de 1.000 copias/ml o más. Todos los pacientes recibieron DRV/r (600/100 mg en BID) con un tratamiento optimizado que incluía AN y NN, incluida la ETR. El objetivo principal fue evaluar si había diferencias según el sexo o la raza de los pacientes respecto a la

eficacia (CVP < 50 copias/ml) del tratamiento a las 48 semanas. Se incluyó a 429 pacientes, de los cuales un 67% eran mujeres y un 84% eran de raza negra. Un 32,8% de las mujeres suspendió el TARV frente a un 23,2% de los hombres ($p < 0,05$). A las 48 semanas, en el ITT-TLOVR, un 50,9% de las mujeres y un 58,5% de los hombres alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml. Las diferencias en la respuesta virológica ajustada por la CVP y el recuento de linfocitos CD4 basales fue de $-9,6$ (IC95%: $-19,85-0,68$). En el ITT-TLOVR en el que se censuraron los pacientes que fracasaron por causas diferentes al fracaso virológico, un 73 y un 73,5% de las mujeres y de los hombres alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml, diferencia de $-3,9$ (IC95%: $-13,89-6,02$). Los autores resaltan la eficacia y la seguridad del DRV/r en los tratamientos de rescate tanto en hombres como en mujeres, aunque una elevada proporción de mujeres abandonan el TARV por razones distintas al fracaso virológico³⁴⁶.

Mutaciones de resistencia a darunavir. Se han identificado 11 mutaciones del gen de la proteasa (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V, L89V) relacionadas con pérdida de sensibilidad al DRV. La presencia de 3 o más de estas mutaciones al inicio del tratamiento supuso una menor proporción de pacientes con CVP indetectable a las 24 semanas (aun siendo mayor que en el grupo control). Con solo una o 2 de estas mutaciones esa proporción fue del 53 y del 37%³⁴⁷.

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

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

Etravirina. La ETR es un NN de nueva generación activo en pacientes con infección por el VIH con mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP.

Estudios DUET 1 y 2. Los ensayos clínicos en fase III DUET se diseñaron para analizar la eficacia y la seguridad de la ETR en pacientes con experiencia previa a FAR. Con un diseño similar, DUET 1 y 2, son ensayos multinacionales, paralelos, aleatorizados y doble ciego de ETR frente a placebo. Los criterios de inclusión eran CVP superior a 5.000 copias/ml, TARV estable durante 8 semanas o más, presencia de una o más mutaciones frente a NN y de 3 o más mutaciones frente a IP. Todos los pacientes recibieron DRV/r y AN según tratamiento optimizado. El uso de ENF fue opcional. La variable principal del estudio era conseguir a las 24 semanas una CVP inferior a 50 copias/ml (ITT-TLOVR). Se incluyó a 612 pacientes en el DUET-1 y a 591 en el DUET-2. Los resultados fueron CVP inferior a 50 copias/ml en los tratados con ETR, el 56 y el 62% (DUET-1 y DUET-2) frente al 39 y el 44% (en grupos placebo), respectivamente, ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). La CVP se redujo en 2,4 y 2,3 $\log_{10}$ en los grupos con ETR y en 2,3 y 1,7 $\log_{10}$ en los de placebo (diferencia no significativa). Entre los pacientes que recibieron ETR y ENF en el tratamiento optimizado, el 60 y el 73% alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml frente al 56 y el 68% de los del grupo placebo^{348,349}. Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas confirman los datos previos con el 61% de los pacientes con ETR que alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml frente al 40% de los pacientes asignados al grupo placebo ($p < 0,0001$); el descenso de la CVP era de $-2,25 \log_{10}$ y $-1,49 \log_{10}$, respectivamente³⁵⁰. A las 96 semanas, el análisis combinado de ambos estudios señala que la eficacia de la ETR más tratamiento optimizado fue superior al grupo comparador: el 57 frente al 36%, respectivamente ($p < 0,001$). El 91% de los pacientes asignados a ETR que alcanzaron una CVP inferior a 50 copias a las 48 semanas persistía con la misma eficacia virológica a las 96 semanas³⁵¹. Por otra parte, el número de episodios clínicos asociados a sida o

muerte fue menor en el grupo que recibió ETR ($p=0,06$) y alcanzó diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los pacientes de ambos grupos que además utilizaban ENF (el 5,9% en el grupo de ETR frente al 10,1% en el grupo placebo; $p=0,02$)³⁵².

La tolerancia a la ETR fue buena, su efecto secundario más frecuente fue un exantema leve o moderado (el 2% suspendió la ETR).

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

Mutaciones de resistencia a etravirina. Se han identificado 17 mutaciones que pueden disminuir la respuesta a la ETR: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S y M230L³⁵³. Entre estas mutaciones, la presencia de la Y181I o la Y181V seguidas de la L100I, K101P, Y181C y M230L son las que generan una mayor resistencia a ETR. Estas mutaciones tienen una baja prevalencia en la población con VIH con fracaso virológico³¹².

Por otra parte, Monogram ha desarrollado un *score* que asigna a cada mutación un valor en función de su peso (valor 4: L100I, K101P, Y181C/I/V; valor 3: E138A/G, V179E, G190Q, K238T, K101P, V106A, E138K, 179L, Y188L, y valor 1: V90I, K101H, V106M, E138Q, V179D/F/M, Y181F, Y189I, G190E/T, H221Y, P225H, K238T). Si el resultado es inferior a 4, la ETR tiene un 90% de probabilidades de ser eficaz (*fold-change* < 2,9)³⁵⁴. La plataforma de resistencias de RIS adjudica 2 puntos a las mutaciones Y181C/I/V, L100I, K101P, M230L y un punto al resto, y considera resistencia un *score* de 3 o más³¹².

Inhibidores de la unión

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

Estudios TORO I y II. Los estudios TORO son 2 ensayos fase III en los que se comparó la actividad antiviral de la ENF en combinación con una pauta optimizada frente a una pauta optimizada en pacientes en fracaso viral con múltiples tratamientos previos. Se incluyó a alrededor de 1.000 pacientes, con una mediana de CVP basal superior a 100.000 copias/ml y de linfocitos CD4 inferior a 100 células/μl. A las 24 semanas, el descenso de la CVP fue mayor en los tratados con ENF que en los tratados con la pauta optimizada. La ENF produjo un descenso de la CVP de $-0,93 \log_{10}$ (TORO I) y de $-0,78 \log_{10}$ (TORO II) ($p < 0,0001$)^{355,356}. A las 48 semanas, en el análisis combinado de los 2 estudios, el descenso de la CVP fue de $-1,48 \log_{10}$ copias/ml (ENF) y de $-0,63 \log_{10}$ copias/ml en el tratamiento optimizado ($p < 0,0001$)³⁵⁷. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica fue más del doble en el grupo de ENF (descenso de CVP superior a $1 \log_{10}$: el 37 frente al 17%; CVP inferior a 400 copias/ml: el 30 frente al 12% y CVP inferior a 50 copias/ml: el 18 frente al 8% [$p < 0,0001$]). El tiempo hasta el fracaso del grupo con ENF triplicó al grupo control (32 y 11 semanas; $p < 0,0001$)³⁵⁸. Es decir, tanto el análisis primario de eficacia como el resto de los análisis secundarios predefinidos demostraron que el tratamiento de rescate era más eficaz cuando se utilizaba ENF.

Se han identificado mutaciones en la región HR1 de la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al ENF (G36D/S, I37V, V38A/M/E, Q39R, Q40H, N42T, N43D). Otras mutaciones o polimorfismos en otras regiones de la envoltura, como por ejemplo la región HR2, podrían disminuir la sensibilidad a ENF³³¹. Por esto, secuenciar solo las mutaciones de la región HR1 podría ser inadecuado cuando se sospecha resistencia a ENF.

Un consenso español recomienda su uso en pacientes en los que no se pueda confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos³⁵⁹.

Antagonistas del correceptor CCR5

Maraviroc. El MVC es un inhibidor de la entrada que bloquea uno de los correceptores de quimioquinas (CCR5) utilizados por el VIH para entrar en la célula. El MVC es un antagonista del correceptor CCR5 e impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5, tanto silvestres como con mutaciones para AN, NN o IP³⁶⁰.

Estudios MOTIVATE 1 y 2. Los estudios MOTIVATE 1 y 2 son 2 ensayos clínicos en fase III, paralelos y doble ciego, en los que se aleatorizó a los pacientes incluidos para recibir MVC (en QD o en BID) frente a placebo y se añadió a cada uno de los grupos un tratamiento optimizado. Los criterios de inclusión fueron una CVP superior a 5.000 copias/ml, tropismo R5 y resistencia a uno o más FAR o a 2 o más IP. Los pacientes se estratificaron según el uso de ENF y la CVP. Se incluyó a más de 1.000 pacientes, de los que 209 recibieron placebo, 414 MVC en QD (150 o 300 mg) y 426 MVC en BID (150 o 300 mg). La variable principal del estudio fue la reducción de la CVP a las 48 semanas, y la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 o 50 copias/ml fue una variable secundaria.

Los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas muestran que el descenso de CVP fue de $-1,68 \log$ con MVC en QD, de $-1,84 \log$ con MVC en BID y de $-0,78 \log$ en el grupo placebo. La proporción de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml fue del 51,7, el 56,1 y el 22,5%, respectivamente, ($p < 0,0001$ frente a placebo) y con CVP inferior a 50 copias/ml del 43,2, el 45,5 y el 16,7% ($p < 0,001$ frente a placebo). El incremento de linfocitos CD4 fue también significativamente mayor en los grupos que recibieron MVC, independientemente de la dosificación³⁶¹. Esta ventaja en la recuperación inmunológica puede tener trascendencia en el futuro, ya que también se la ha demostrado con independencia de la eficacia virológica³⁶². La eficacia (CVP < 50 copias/ml) fue también superior cuando los pacientes recibieron ENF por primera vez: el 64 y el 61% en los grupos que recibieron MVC y el 27% en los grupos que recibieron placebo+ENF³⁶³. A las 96 semanas, el 41,3% de los pacientes que recibieron MVC en BID persistían con una CVP inferior a 50 copias/ml frente al 7,2% de los pacientes del grupo placebo³⁶⁴.

Los efectos adversos producidos por el MVC no fueron superiores a los del grupo placebo. Los temores iniciales de mayor riesgo de hepatotoxicidad o de mayor incidencia de tumores no se han confirmado^{363,365,366}.

Se analizó retrospectivamente la relación del fracaso virológico en los pacientes de los MOTIVATE con el tropismo viral. Dos tercios de los pacientes con MVC que fracasaron tenían un tropismo dual (R5/X4) o bien el tropismo varió entre la selección y el inicio del tratamiento. El cambio de tropismo del R5 a dual o a X4 se observó en el 7,5% de los pacientes que fracasaban con MVC y solo en el 1,9% del grupo placebo. No se observó cambio de tropismo en el 4% de los fracasados que recibían MVC. Tras la retirada del MVC, las cepas reversionaban rápidamente a R5. Todos los pacientes que recibían MVC presentaron un incremento significativo de los linfocitos CD4³⁶⁷.

Resistencia a maraviroc. La eficacia del MVC exige la presencia de tropismo viral R5 y no es activo cuando las poblaciones virales presentan tropismo viral X4 o dual (R5/X4). Algunos casos de FV durante el tratamiento con MVC corresponden a un sobrecrecimiento de poblaciones virales con tropismo X4 preexistentes y no detectadas por la baja sensibilidad de la prueba

(Trophile®) detectaba virus X4 con una certeza del 100% solo cuando la proporción era del 10% o más de la población viral y la CVP era superior a 1.000 copias/ml). La técnica de Trophile ultrasensible detecta poblaciones minoritarias con tropismo X4 hasta en una proporción inferior al 1%. Además, se han identificado mutaciones en la molécula gp120 que permite al virus unirse al receptor R5 en presencia de MVC sin cambiar de tropismo durante el tratamiento³³¹. El perfil de mutaciones seleccionadas por el MVC es complejo y todavía no se conoce su importancia y su frecuencia de aparición.

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

Inhibidores de la integrasa

Raltegravir. La integrasa es una de las 3 enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. El RAL es un fármaco capaz de inhibir la integrasa, es activo frente a cepas del VIH con mutaciones de resistencia a las 3 familias clásicas y frente a cepa silvestre³⁶⁸.

Estudios BENCHMRK 1 y 2. Los ensayos clínicos en fase III BENCHMRK 1 y 2 son estudios paralelos, aleatorizados y doble ciego diseñados para analizar la eficacia del RAL en rescate de pacientes expuestos a múltiples FAR y en fracaso virológico. Los criterios de inclusión fueron CVP superior a 1.000 copias/ml y resistencia genotípica o fenotípica al menos a un fármaco de cada una de las 3 clases (AN, NN e IP). Se incluyó a 350 pacientes (BENCHMRK 1) y a 349 (BENCHMRK 2) en situación clínica muy avanzada (criterios de sida: 82%) y que habían recibido una mediana de 12 FAR durante 9,9 años. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir RAL o placebo, ambos con tratamiento optimizado. En los resultados combinados de ambos estudios a las 16 semanas, la proporción de CVP inferior a 400 copias/ml fue del 77,5% en el grupo RAL y del 41,9% en el grupo placebo. La CVP inferior a 50 copias/ml fue del 61,8% en el grupo RAL y del 32,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml fue del 62,1% para el grupo de pacientes que recibió RAL frente al 32,9% del grupo placebo ($p < 0,001$)³⁶⁹. La eficacia del RAL fue independiente de la CVP, de los linfocitos CD4+ o del índice GSS/PSS de 2 o más.

Cuando en el tratamiento optimizado se asoció DRV/r y ENF, la proporción de CVP inferior a 400 copias/ml fue del 98% (RAL) y del 87% (placebo); si solamente recibían ENF, el 90% (rama RAL) y el 63% (rama placebo) tenían una CVP inferior a 400 copias/ml, mientras que si sólo recibían DRV/r, las proporciones fueron del 90 y el 55%³⁷⁰. La seguridad y la tolerabilidad de RAL resultaron comparables al placebo. Se observó una mayor incidencia de neoplasias en el grupo asignado a RAL (el 3,5 frente al 1,7%), aunque no se ha comunicado ninguna relación directa con el fármaco. En estudios posteriores que analizan la incidencia de las neoplasias en ensayos clínicos y programas de acceso expandido no se observa una mayor incidencia de cáncer en los pacientes que reciben RAL³⁷¹.

El análisis combinado a las 96 semanas de los estudios BENCHMRK demostró la eficacia duradera de RAL. El 58% de los pacientes que recibieron RAL persistían con una CVP inferior a 50 copias/ml frente al 26% de los pacientes del grupo placebo. Este porcentaje se incrementó al 79% cuando los pacientes recibían además otros fármacos activos³⁷².

El RAL se metaboliza por glucuronización hepática; no es inductor o inhibidor de las isoenzimas del CYP, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es bajo (véase capítulo «Interacciones»).

Estudio TRIO. Estudio abierto no comparativo que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de un TARV de rescate que contenía RAL+DRV/r+ETR. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad de 18 años o más, CVP superior a 1.000 copias/ml, sin tratamiento previo con fármacos en investigación y con historia de fracaso virológico a NN. Los pacientes debían ser portadores de infección por el VIH multirresistente con el siguiente patrón de resistencias genotípicas: 3 o más mutaciones primarias de resistencia a IP (D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54M, L76V, V82A/F/L/T/S, I84V, N88S y L90M); 3 o más mutaciones a AN; 3 o menos mutaciones a DRV (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V y L89V), y 3 o menos mutaciones a NN (A98G, L100I, K101Q/P/E, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V/C/H/L, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T y Y318F). Ciento tres pacientes cumplieron los criterios de inclusión y recibieron el tratamiento. Los resultados del estudio son los siguientes: a las 24 semanas, 93 pacientes (90%; IC95%: 85–96) y, a las 48 semanas, 89 pacientes (86%, IC95%: 80–93) lograron una CVP inferior a 50 copias/ml. La mediana de descenso de la CVP a las 48 semanas respecto al valor basal fue de $-2.4 \log$ (IQR: -2.9 a -1.9). La mediana de ascenso de los linfocitos CD4 respecto al valor basal fue de 108/ μ l (IQR: 58–169). Durante el período del estudio, sólo un paciente tuvo que suspender el tratamiento por toxicidad³⁷³.

Mutaciones de resistencia a raltegravir. En estudios in vitro se han identificado hasta 41 mutaciones del gen de la integrasa asociadas a resistencia. Un total de 105 pacientes de 462 que recibieron RAL en los estudios BENCHMRK desarrolló fracaso virológico a las 48 semanas, aunque solo en 94 se pudo realizar estudio de resistencias. En el 68% (64/94) se detectaron mutaciones de resistencia a RAL con 3 patrones de resistencia: 1) N155H+L74M, E92Q, T97A, V151I, G163R; 2) Q148K/R/H+G140S/A, E138K, y 3) Y143R/C+L74A/I, T97A, I203M, S230R. El RAL es un fármaco de barrera genética baja o intermedia, y son necesarias 2 mutaciones para la resistencia completa.

Opciones de tratamiento en pacientes con múltiples fracasos virológicos y sin opciones terapéuticas

En general, el fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y a la progresión clínica^{24,374,375}. De hecho, muchos pacientes continúan con recuentos de linfocitos CD4 estables y aproximadamente solo un tercio experimenta un descenso³⁷⁶. Este último hecho se observa cuando la CVP es elevada, habitualmente superior a 10.000–20.000 copias/ml.

En un paciente en el que resulte imposible construir un TARV potencialmente eficaz con al menos 2 fármacos activos por problemas de resistencia, toxicidad, comorbilidad grave, falta de adherencia o tolerancia pueden plantearse otras opciones diferentes al tratamiento de rescate si la situación inmunitaria del paciente lo permite.

Suspensión del tratamiento antirretroviral

La interrupción del tratamiento en pacientes multirresistentes se planteó ante la hipótesis de que la reaparición de la cepa silvestre permitiría una mejor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Los ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia han evidenciado un descenso importante del número de linfocitos CD4 durante la interrupción frente a los que continúan con el TARV^{377,378}.

Tratamientos con pautas de tratamiento antirretroviral no supresoras

Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de mantener un tratamiento no supresor en caso de infección

avanzada multirresistente³⁷⁹. En una publicación reciente se comunicó que en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 50 células/ μ l, el riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista tipo sida era un 22% inferior si el paciente continuaba con el TARV a pesar de presentar fracaso virológico respecto a los que lo suspendieron³⁸⁰.

El tratamiento de un paciente con escasas opciones terapéuticas puede ser un tratamiento no supresor. Deben ser tratamientos cómodos, poco tóxicos y que disminuyan la capacidad replicativa viral. No se recomienda continuar con pautas no supresoras que contengan IP, NN o lInt, ya que la acumulación de resistencias frente a estos fármacos dificultaría la eficacia de futuros fármacos de estas familias. Pautas con 2 o 3 AN que incluyan 3TC o FTC podrían resultar parcialmente eficaces en algunos pacientes, aunque obligaría a una monitorización frecuente del recuento de linfocitos CD4³⁸¹.

La mutación M184V afecta la capacidad replicativa del VIH. Un ensayo que incluía pacientes multirresistentes con esta mutación, aleatorizados para continuar solo con 3TC o para suspender el tratamiento, mostró a las 48 semanas que el 69% (IC95%: 51–83) del grupo que interrumpió frente al 41% (IC95%: 26–59) de los que continuaron con 3TC presentó un episodio clínico o fracaso inmunológico. En los pacientes que recibían 3TC el fracaso fue más tardío ($p=0,01$) y el descenso de linfocitos CD4, el rebrote de la CVP y el aumento de la capacidad replicativa fueron menores³⁸². En función de estos estudios se propone que el tratamiento de pacientes con múltiples fracasos contenga 3TC o FTC para mantener en la población viral la mutación M184V y reducir su capacidad replicativa³⁸³.

Replicación viral baja en pacientes multitratados

Con las recomendaciones actuales sobre el TARV, 2 determinaciones sucesivas de CVP superiores a 50 copias/ml tras 6 meses de iniciado el TARV o tras haber conseguido previamente una CVP inferior a 50 copias/ml se considera fracaso virológico. En los ensayos clínicos realizados en pacientes sin tratamiento previo como en los realizados en pacientes con fracasos virológicos, un número no desdeñable de pacientes consiguen un descenso significativo importante de la CVP (< 400 copias/ml), pero no alcanzan la máxima supresión viral. Esta proporción se incrementa en pacientes con fracasos previos y acumulación de mutaciones de resistencia frente a diferentes FAR. Con frecuencia, los pacientes con replicación viral baja (RVB) y persistente del VIH, y que podemos definir como una CVP de entre 50–500/1.000 copias/ml, mantienen o incluso aumentan el número de linfocitos CD4. La ausencia de alternativas terapéuticas, la conservación de la inmunidad y la dificultad de realizar pruebas de resistencia genotípicas o determinación del tropismo viral por la baja viremia plasmática aconsejan mantener al paciente con el mismo tratamiento mientras la CVP no se eleve de determinado valor. En este escenario se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas, aunque ninguna de ellas ha sido evaluada en estudios prospectivos longitudinales y comparativos. Algunos autores han demostrado que la intensificación del tratamiento podría conseguir de nuevo valores de CVP inferiores a 50 copias/ml³⁸⁴, aunque la intensificación podría constituir un tratamiento subóptimo especialmente si se utilizan fármacos con barrera genética baja. Otra posibilidad consistiría en realizar una pruebas más sensibles de resistencias genotípicas que permiten detectar mutaciones a pesar de la CVP baja^{385,386}. No se sabe cuál es la mejor actitud en pacientes con RVB, aunque se conoce que los pacientes con RVB pueden seleccionar nuevas mutaciones de resistencia, fracasos^{385,386} y contribuir a la diseminación de la infección a otras personas³⁸⁷. La tolerancia al tratamiento, la opinión del paciente, la posibilidad de realizar pruebas de resistencia o tropismo viral y sobre todo la

posibilidad de cambiar el TARV incluyendo al menos 2 FAR plenamente activos condicionan la actitud del clínico en este escenario clínico.

Recomendaciones de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso virológico

- Se debe conseguir una CVP indetectable (< 50 copias/ml) en el TARV en segunda línea o posterior (*nivel A*).
- El TARV nuevo debe contener 3 FAR totalmente activos (*nivel A*).
- Se deben realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo (*nivel B*). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precozmente tras la suspensión.
- Si es imposible diseñar un TARV de rescate con 3 fármacos activos, la combinación de 2 plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.
- El cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (*nivel C*).
- En la elección del nuevo TARV se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas (*nivel C*).
- El nuevo TARV debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un rescate (*nivel C*).
- Debe evitarse los análogos de timidina, especialmente d4T, si existen otras alternativas en cualquiera de las líneas del tratamiento de rescate (*nivel C*).
- No se deben realizar interrupciones estructuradas del TARV en situaciones de fracaso virológico con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento de rescate (*nivel A*).
- No se recomienda suspender el TARV en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate (*nivel B*). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral (p. ej., 3TC, FTC o TDF) y debe vigilarse estrechamente su eficacia mediante determinaciones periódicas del recuento de linfocitos CD4 y de CVP (*nivel C*).
- Es recomendable, en determinadas circunstancias, consultar con un clínico con experiencia en TARV de rescate o enviar al paciente a otro centro hospitalario que disponga de experiencia y fármacos suficientes para conseguir un TARV con las máximas posibilidades de éxito (*nivel C*).

Simplificación del tratamiento antirretroviral

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

Con la simplificación se consigue reducir el número de comprimidos o la frecuencia de tomas, aprovechar la comodidad de las coformulaciones, eliminar las restricciones alimentarias,

mejorar los efectos secundarios y reducir o eliminar las interacciones.

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

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

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

Reducción del número de fármacos

Los primeros estudios de simplificación del TARV tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos, esto se denominó estrategia de inducción-mantenimiento consistente en una primera fase de inducción con 3 o 4 antirretrovirales seguida del mantenimiento con menos de 3 fármacos.

Esta estrategia se cuestionó por el fracaso de algunos ensayos iniciales. Algún estudio posterior no encontró diferencias en la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml (el 79 frente al 77%) a las 48 semanas entre la rama de simplificación y la de mantenimiento del TARV inicial, las reacciones adversas fueron menos frecuentes en el grupo de simplificación (el 15 frente al 6%) y mejoraron el perfil lipídico y la adherencia²¹⁶.

Se ha explorado la estrategia de simplificar a monoterapia con LPV/r tras un tiempo de inducción con tratamiento triple que incluye a este fármaco. En un estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto, en el que se incluyó a 42 pacientes, 21 se simplificaron a monoterapia con LPV/r³⁸⁸. A las 72 semanas, la proporción de CVP indetectable en el grupo de monoterapia era la misma (81%) y había descendido al 90,5% en el grupo de tratamiento triple ($p=0,38$)³⁸⁹. En los pacientes que fracasaron no se observaron mutaciones genotípicas de resistencia y se reindujo la supresión viral al reintroducir los AN previamente retirados. Los datos a las 96 semanas confirman la durabilidad y la seguridad de esta estrategia³⁹⁰. Tras este estudio, se realizó el estudio OK04, que incluyó a 205 pacientes con CVP indetectable durante al menos 6 meses (mediana de 28) que estaban tomando un TARV que incluía LPV/r asociado a 2 AN. Es un estudio aleatorizado, abierto, de crierior de no presentar inferioridad, que comparaba la estrategia de continuación del tratamiento triple frente a la monoterapia con LPV/r, seguido de la reinducción con 2 AN si aparecía rebrote viral. A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes sin fracaso virológico fue del 90 y el 94% respectivamente (diferencia: -4% ; límite superior del IC95% para la diferencia: $3,4\%$ al cumplir el criterio de no presentar inferioridad). El porcentaje de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml a las 48 semanas (ITT), considerando las reinducciones como fallos, fue del 85% en el grupo de monoterapia y del 90% en el de continuación ($p=0,31$). Los episodios de viremia de bajo nivel, con CVP de entre 50–500 copias/ml fueron más frecuentes en los pacientes tratados con monoterapia (4 frente a ninguno)³⁹¹.

Con los pacientes de estos 2 estudios se efectuó un análisis multivariante de los factores predictores de pérdida de respuesta virológica del grupo tratado con LPV/r en monoterapia. El

fracaso virológico se relacionó con la falta de adherencia, niveles bajos de hemoglobina y un nadir de linfocitos CD4 inferior a 100 células/ μl ³⁹².

En otro estudio de simplificación a monoterapia con LPV/r, la estrategia fue algo distinta. Se incluyó a 155 pacientes sin tratamiento previo a los que se aleatorizó (2:1) para iniciar tratamiento con ZDV+3TC junto con LPV/r ($n=104$) o con EFV ($n=51$). Entre las 24 y 48 semanas de tratamiento y tras al menos 3 controles con CVP inferior a 50 copias/ml, los pacientes que tomaban LPV/r pasaron a mantenimiento con LPV/r en monoterapia. Se consideró fracaso a cualquier viremia positiva y a las 96 semanas de seguimiento, un 48% de los pacientes en tratamiento con LPV/r y un 61% con EFV presentaban una CVP inferior a 50 copias/ml ($p=0,17$; IC95% para la diferencia: $-29-4$). En un nuevo análisis en el que se incluyeron como respondedores a los pacientes que tras reintroducir los mismos AN consiguieron de nuevo CVP inferior a 50 copias/ml, el 60% de los pacientes en tratamiento con LPV/r y el 63% con EFV respondieron al tratamiento ($p=0,73$; IC95%: $-19-13$). Se observaron viremias de bajo nivel en los pacientes en monoterapia. En cuanto a la seguridad, se observó lipoatrofia en el 5% del grupo de monoterapia frente al 34% del grupo de EFV. No se observaron diferencias en cuanto a la lipohipertrofia. Las alteraciones lipídicas grado 3–4 fueron más frecuentes en el grupo de LPV/r³⁹³.

En estos 2 estudios se pone de manifiesto la importancia del período durante el cual la CVP permanece indetectable previamente al paso a monoterapia.

Esta misma estrategia se está explorando con ATV/r³⁹⁴ y DRV/r^{395,396}.

Se han publicado los resultados a las 48 semanas de un estudio piloto, abierto, de un solo grupo, de simplificación a ATV/r: el ACTG 5201³⁹⁴. Se incluyó en este estudio a 34 pacientes que habían iniciado tratamiento con 2 AN e IP, que estaban con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) durante al menos 48 semanas, que no se los había tratado con NN, no presentaban fallo virológico previo y eran HBsAg negativos. En el momento de entrar en el estudio se sustituía el IP que estaban tomando por ATV/r y 6 semanas después se suspendían los AN. El objetivo primario del estudio era medir el tiempo hasta el fallo virológico. A las 48 semanas, 30 pacientes (88%) seguían con carga viral indetectable. En los que presentaron fallo virológico no se detectaron mutaciones de resistencia. Además, en el análisis de la viremia residual se observó que no se modificaba en los pacientes en los que no hubo fallo virológico, pero aumentaba progresivamente en los que lo tuvieron; se detectó desde 4–12 semanas antes de que se confirmara el fracaso. Más recientemente se han comunicado datos del estudio OREY. Se trata de un estudio piloto, abierto, multicéntrico, de grupo único y 96 semanas de seguimiento, que evaluó la monoterapia con ATV/r. Se incluyó a 61 pacientes que estaban recibiendo TARV, que no habían tenido ningún fracaso previo (CVP < 50 copias/ml al menos 24 semanas) y en tratamiento con ATV/r y 2 AN al menos las 8 semanas antes de su inclusión. En el análisis a las 48 semanas, la mayoría de los pacientes mantuvo la supresión virológica (el 79% con CVP inferior a 400 copias/ml) tras cambiar a monoterapia, la reintroducción del tratamiento triple fue generalmente satisfactoria (7 de 9 pacientes). El desarrollo de mutaciones primarias a IP fue raro³⁹⁷.

En cuanto al DRV/r, se han comunicado 2 ensayos clínicos que exploran 2 escenarios distintos en los que se estudian la eficacia y la seguridad de la administración de DRV/r en monoterapia. En el estudio MONET³⁹⁵ se incluyó a 256 pacientes en TARV con 2 AN y un NN o con un IP/r, sin experiencia previa a DRV/r ni historia de fallo virológico, con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) durante al menos 6 meses. Se los aleatorizó para tomar DRV/r

(800/100 en QD) (n=129) en monoterapia o con 2 AN optimizados (n=127). Se trata de un estudio de criterio de no presentar inferioridad en el que el objetivo primario es medir el TLOVR. Aunque el seguimiento programado es de 96 semanas, los datos comunicados corresponden a la semana 48; en ellos se confirma que la rama de DRV/r en monoterapia no presenta inferioridad. En el ITT, al considerar cambio de tratamiento como un fracaso, el 85,3% de los pacientes que tomaban DRV/r frente al 84,3% de los que tomaban además 2 AN presentaba una CVP indetectable (–1; límite del IC95%: –9,9). En cuanto a la aparición de resistencias, se ha detectado un paciente por rama con evidencia de resistencia genotípica, pero no fenotípica a DRV. En el estudio MONOI³⁹⁶ el diseño es distinto. Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, abierto, en el que se incluyó a pacientes que habían recibido TARV durante al menos 18 meses, que presentaban una CVP inferior a 400 copias/ml durante los 18 meses previos y una CVP inferior a 50 copias/ml en el momento de la inclusión, que no habían presentado fallo virológico a IP ni habían recibido nunca DRV/r. Consta de 2 fases, en la primera se introduce en el tratamiento DRV/r y 8 semanas más tarde (segunda fase) se aleatoriza (1:1) para recibir DRV/r (600/100mg en BID) o DRV/r (600/100mg en BID)+2 AN. Es un estudio de criterio de que la pauta de monoterapia no presente inferioridad frente al tratamiento triple y el objetivo primario es conocer el porcentaje de pacientes que mantienen respuesta virológica a las 48 semanas, aunque el seguimiento programado es más prolongado. En la fase inicial se incluyó a 242 pacientes, se aleatorizó a 226. Se comunicaron los datos a las 48 semanas (110 pacientes en tratamiento triple y 109 con DRV/r). En los resultados por protocolo, el DRV/r en monoterapia muestra que no presenta inferioridad frente a la rama de tratamiento triple (el 94,1 frente al 99,0% de CVP inferior a 50 copias/ml). En el análisis por ITT se obtienen resultados similares (el 87,5 frente al 92%). Se observaron 3 fracasos virológicos (> 400 copias/ml) en pacientes con DRV/r en monoterapia, sin detectarse mutaciones de resistencia para DRV, y con posterior resupresión viral tras la reintroducción de los AN. Se reseña que 2 pacientes en el grupo de monoterapia tuvieron clínica relacionada con falta de supresión del VIH en el sistema nervioso central (SNC).

Igualmente se han presentado datos de varios estudios en los que se explora la posibilidad de realizar otro tipo de inducción-mantenimiento que consiste en iniciar un tratamiento con ATV/r y posteriormente suspender el RTV. Esta estrategia se ha planteado dada la cantidad de problemas que produce el RTV incluso a dosis bajas. Los estudios más significativos son el INDUMA y el ARIES. El INDUMA³⁹⁸ es un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, de criterio de no presentar inferioridad, en el que se incluyó a 252 pacientes sin tratamiento previo que iniciaron tratamiento de inducción con 2AN+ATV/r y que a las 26–30 semanas, los que tenían una CVP inferior a 50 copias/ml y seguían con el tratamiento (172) se aleatorizan (1:1) para continuar con el mismo tratamiento o a tomar 2 AN+ATV (400mg en QD) con un seguimiento de 48 semanas. El objetivo primario es conocer la proporción de pacientes que mantienen una CVP inferior a 50 copias/ml a las 48 semanas. Los objetivos secundarios son conocer el porcentaje de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml, la cifra de linfocitos CD4 y los datos de seguridad. La mitad de los pacientes llevaba como pareja de AN ABC/3TC. A las 48 semanas, la rama de ATV demuestra que no presenta inferioridad con respecto a la de ATV/r (la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml es del 75% en la rama de ATV/r [n=85] y del 78% en la rama de ATV [n=87]; diferencia de 2,9; IC95%: 69,8–15,5). En cuanto al perfil de seguridad, se produjeron menos casos de hiperbilirrubinemia y de dislipemia en la rama de ATV. Los autores concluyen que esta es una opción adecuada y segura en pacientes que no toman TDF. No se detectaron resistencias frente a IP en ninguno de los grupos entre los pacientes que presentaron

fracaso virológico. El estudio ARIES³⁹⁹ es un estudio similar. Se trata de un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de criterio de no presentar inferioridad, en el que se incluye a pacientes sin tratamiento previo a los que se pauta ABC/3TC+ATV/r y, posteriormente, a las 36 semanas, se aleatorizan (1:1) para seguir con el mismo tratamiento o para suspender el RTV durante 48 semanas si su CVP es inferior a 50 copias/ml y no han presentado fallo virológico previo. Se aleatorizó a 419 pacientes y se incluyó en el análisis a los 379 (90%) que completaron las 84 semanas de seguimiento. El objetivo primario era conocer la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml a las 84 semanas (TLOVR). Los autores observan que la eficacia de ambos tratamientos es similar y sostenida, independientemente de la CVP basal y que el fallo virológico es infrecuente (2%).

Reducción del número de comprimidos o de dosis

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

Simplificación con efavirenz

Se han realizado múltiples estudios al respecto, pero pocos de ellos son comparativos.

En los estudios DMP-049 y DMP-027 se aleatorizó a pacientes que estaban tomando un TARV con IP para seguir con este o sustituirlo por EFV. En los 2, el fracaso virológico fue menor en el grupo de EFV^{400,401}.

En otro estudio se comparó el cambio de IP por EFV (n=25), NVP (n=26) o la continuación con el IP (n=26) en pacientes en TARV con IP y cifras de linfocitos CD4 superiores a 300 células/ μ l y CVP inferior a 80 copias/ml mantenida más de 9 meses. A las 48 semanas (ITT) no hubo diferencia en la proporción de pacientes con CVP indetectable con EFV (80%) o IP (77%)⁴⁰².

En un estudio con diseño combinado (caso-control y aleatorizado) se comparó la evolución de 167 pacientes (a los que tras suspender el IP se aleatorizó para recibir EFV o ABC) con otros 167 pacientes que continuaron con IP (control). A las 48 semanas (ITT), el 70% de los tratados con EFV y el 54% con IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/ml ($p < 0,05$)⁴⁰³.

Simplificación con nevirapina

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

En varios estudios aleatorizados para seguir con el mismo tratamiento o simplificar el IP, la eficacia terapéutica a las 24–48 semanas fue similar en las 2 ramas y se observó una mejoría del perfil lipídico^{404–406}. En uno de los estudios se observó una mayor eficacia virológica en el grupo de simplificación⁴⁰⁷.

En un estudio caso-control de una cohorte de pacientes que recibieron un IP en su primer TARV y que lo sustituyeron por NVP (n=125) o por otro IP (nueva formulación de SQV o a IP/r; n=321), se encontró a las 48 semanas que el RR de fracasar por cambio de tratamiento fue 5 veces superior con el IP que con la NVP, sin que existieran diferencias en el riesgo de fracaso virológico⁴⁰⁸.

Con un diseño distinto, en otro estudio español (MULTINEKA) se aleatorizó a 67 pacientes en tratamiento estable y con CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses para recibir LPV/r con NVP o con 2 AN. A las 48 semanas de tratamiento, no se detectó fracaso virológico en ninguno de los pacientes. Se describió un posible beneficio en la toxicidad mitocondrial en los pacientes con NVP⁴⁰⁹.

La NVP está contraindicada como tratamiento de inicio en mujeres con cifras de linfocitos CD4 superiores a 250 células/ μ l y en varones con cifras superiores a 400 células/ μ l por riesgo de hepatotoxicidad grave. Sin embargo, varios estudios independientes^{410–415} coinciden en señalar que no se ha observado un incremento de la hepatotoxicidad o del exantema en pacientes en los que se introduce NVP como estrategia de simplificación o sustitución por toxicidad, independientemente del número de linfocitos CD4. Estos resultados son muy consistentes por el número de pacientes.

Simplificación con abacavir

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

En uno de ellos, la eficacia terapéutica fue superior en la rama del ABC^{416–418}. En los otros, incluido el estudio TRIZAL y el COLA30305, la eficacia fue similar, pero se observó una mayor incidencia de fracasos en aquellos pacientes que habían pasado a tomar ABC y previamente habían tomado tratamientos subóptimos⁴⁰³.

En el estudio ya comentado de diseño combinado (caso-control y aleatorizado) que comparaba IP con EFV o ABC, el 65% de los pacientes tratados con ABC y el 54% de los que continuaron con IP presentaron una CVP inferior a 500 copias/ml ($p < 0,05$) a las 48 semanas⁴¹⁹.

En otro estudio, se aleatorizó a 209 pacientes para recibir ZDV+3TC+ABC en combinación fija con EFV o LPV/r durante 24–36 semanas. Los pacientes que tuvieron una CVP inferior a 50 copias/ml en ambos grupos continuaron solo con ZDV+3TC+ABC. A las 72 semanas, un 31 y un 43% de los pacientes mantuvieron la CVP indetectable (ITT), pero el 34 y el 25% cambiaron la pauta por toxicidad⁴²⁰.

Otro estudio piloto incluye a 17 pacientes que, tras 12 meses de recibir un TARV estable que contenía un IP, pasaban a tomar ZDV+3TC+ABC coformulados y TDF. A los 24 meses, todos continuaban con una CVP indetectable, tenían una mejoría del perfil lipídico y hubo una reducción de los pacientes que precisaban hipolipemiantes. Además, se observó un descenso significativo de los niveles de ADN proviral⁴²⁰.

En distintos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de un riesgo elevado de fracaso terapéutico y de desarrollo de mutaciones a AN cuando se utilizan pautas de simplificación con 3TC+ABC+TDF⁴²¹ y 3TC+ddI+TDF, por lo que se desaconsejan como estrategia de simplificación pese a su sencillez.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación del tratamiento antirretroviral

El NEFA es un estudio prospectivo en el que se aleatorizó a 460 pacientes en tratamiento con 2 AN más un IP y con una CVP inferior a 200 copias/ml durante 6 meses o más^{422,423}. Se sustituyó el IP por NVP ($n=155$), EFV ($n=156$) o ABC ($n=149$). El 50, el 58 y el 46% de los pacientes, respectivamente, habían recibido tratamientos previos subóptimos con uno o 2 AN. La eficacia terapéutica (ITT) a las 48 semanas (CVP < 200 copias/ml) fue similar en los 3 grupos (77, 72 y 77%; $p=n.s.$). El fracaso virológico fue superior en el grupo de ABC (6, 4 y 12%; $p < 0,05$) y ocurría en los pacientes que habían recibido tratamiento subóptimo. Estos resultados se han confirmado a los 3 años⁴²⁴. El análisis genotípico de las cepas de los pacientes con fracaso virológico evidenció un número mayor de mutaciones de resistencias a AN en los que recibieron ABC⁴²⁵. El número de pacientes que suspendió el tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ABC (17, 17 y 6%; $p < 0,01$). La simplificación a cualquiera de los NN, sobre todo a NVP, produjo beneficios en el

perfil lipídico, con reducción de colesterol no-HDL con ABC. Los niveles de triglicéridos se redujeron en los 3 grupos. Los marcadores de resistencia a la insulina mostraron una tendencia a la mejoría. Sin embargo, no mejoraron las alteraciones en la distribución de la grasa⁴²⁶.

Un estudio de cohortes con los datos de la French Hospital Database on HIV trata de reproducir los datos del estudio NEFA pero en la vida real. Se incluyó a 2.462 pacientes seguidos durante 12 meses y en los que el primer tratamiento hubiera incluido un IP; se cambió el IP por EFV, NVP o ABC. Los factores predictivos de rebrote de la CVP fueron sexo femenino, menor edad, exposición subóptima previa a antirretrovirales, CPV elevada, uso de ddI/d4T tras el cambio y cambio a NVP o ABC (si se habían recibido tratamientos subóptimos). Las diferencias respecto al NEFA probablemente se deban a diferencias metodológicas⁴²⁷.

Al comparar la simplificación a 3 AN (ZDV+3TC+ABC coformulados) frente a la combinación de 2 AN (ZDV+3TC coformulados) más NVP, en el análisis (ITT) a las 48 semanas no hubo diferencias significativas en cuanto a CVP indetectable⁴²⁸.

Simplificación con atazanavir

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

El SWAN es un estudio abierto en fase IIIb, en el que se aleatorizó (2:1) a 419 pacientes en tratamiento estable con IP (potenciado o no) y con CVP indetectable para recibir ATV (400 mg en QD), en caso de tomar TDF se pautó ATV/r (300/100 mg) ($n=278$) o para continuar con el IP ($n=141$). A las 48 semanas, el fracaso virológico fue menor en los que simplificaron (el 7 frente al 16%; $p < 0,01$). La eficacia virológica fue superior en los pacientes que pasaron de tomar un IP no potenciado a ATV (el 22 frente al 5%; $p < 0,001$); no hubo diferencias entre los que siguieron con IP/r y los que pasaron de IP/r a ATV (el 11 frente al 8%; $p=n.s.$)⁴²⁹. En cuanto a la seguridad, la suspensión del tratamiento fue mayor en los pacientes del grupo control (el 21 frente al 34%; $p < 0,01$) y el perfil lipídico fue mejor en el grupo que simplificó a ATV. Los datos de los estudios ATAZIP y SIMPATAZ confirman la seguridad y la eficacia de esta estrategia de simplificación, en este caso cambiando LPV/r por ATV/r^{430,431}.

El estudio REAL, del que se han presentado datos a las 48 semanas, es un ensayo clínico en el que se incluyó a pacientes en un TARV estable de al menos durante 12 semanas con un IP administrado en BID, con CVP indetectable y lipohipertrofia, a los que se aleatorizó para continuar con el mismo tratamiento o cambiar el IP a ATV/r (300/100 mg). El control inmunoviroológico se mantuvo, se observó una mejoría del perfil lipídico en la rama de ATV pero no se observaron diferencias en cuanto a la composición corporal⁴³².

Otra estrategia es la desarrollada en el ensayo clínico AI424-067 a las 48 semanas⁴³³. Se trata de un estudio aleatorizado, abierto, prospectivo, en el que se incluyó a 246 pacientes en tratamiento con IP/r, hiperlipidemia y una CVP inferior a 50 copias/ml. Se aleatorizó los pacientes para cambiar a ATV (400 mg) en el día uno (cambio inmediato) o mantener su tratamiento y cambiar a ATV (400 mg) a las 24 semanas (cambio retrasado). A las 12 semanas, ambos grupos mantenían un control virológico similar y aquellos pacientes que tomaban ATV presentaron una mejoría significativa de las cifras de cLDL (-15 y $+1\%$; $p < 0,0001$). Los autores concluyen que el cambio inmediato o diferido de un IP potenciado o no a ATV no potenciado en pacientes con hiperlipidemia se asocia con mejoría en los parámetros lipídicos sin pérdida de supresión virológica.

Simplificación a regímenes de administración en una vez al día

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

En un ensayo clínico se aleatorizó a 355 pacientes para seguir con su TARV o cambiar a un tratamiento en QD (ddI+FTC+EFV). A las 48 semanas seguían con CVP indetectable el 87% de la rama QD y el 79% de los que no habían cambiado ($p < 0,05$)⁴³⁴. En otro estudio no aleatorizado en el que se incluyó a 169 pacientes, 84 siguieron su TARV y 85 se cambiaron a ddI +TDF+NVP en QD; la eficacia virológica fue buena (el 76 frente al 86%; ITT) pero los linfocitos CD4 disminuyeron en la rama en QD con un decremento medio de 95 células/ μ l⁴³⁵.

La combinación ddI+TDF ha demostrado eficacia virológica pero pobre recuperación de linfocitos CD4 o incluso descenso de su número aunque la CVP esté suprimida. Este descenso era más patente cuando se administraban las dosis estándares (plenas) de ddI⁴³⁶. Los regímenes de administración en QD que contengan la combinación ddI+TDF deben evitarse. De hacerlo, se debe reducir la dosis de ddI a 250 mg/día en pacientes con más de 60 kg de peso y a 200 mg/día en pacientes por debajo de este peso.

Con la aparición de las combinaciones a dosis fijas de AN administrados en QD se ha simplificado aun más la situación. Está cada vez más claro su papel en el tratamiento de inicio y ya se han puesto en marcha ensayos para valorar su uso en regímenes más sencillos. El SWEET es un ensayo clínico en el que se aleatorizó a 234 pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses con ZDV+3TC (coformulados)+EFV y con una CVP inferior a 50 copias/ml para recibir TDF+FTC (coformulados)+EFV o para seguir con el mismo tratamiento. A las 24 semanas se observó una mejoría en las cifras de hemoglobina y en el perfil lipídico en la rama TDF+FTC y se mantuvo la respuesta al tratamiento (CVP < 50 copias/ml; el 93 frente al 88%; $p=0,26$). Recientemente se han publicado los resultados a las 48 semanas⁴³⁷, a las que han llegado 206 pacientes. Un 5% de los pacientes que continuaron con el mismo tratamiento y un 3% de los que lo cambiaron discontinuaron el estudio por efectos adversos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las 2 ramas por intención de tratamiento (el 85% de los pacientes que continuaron el tratamiento frente al 88% de los que cambiaron tenían una CVP inferior a 50 copias/ml). En el subestudio de 100 pacientes a los que se ha realizado DEXA del tejido graso, se observa que la grasa se mantiene o aumenta en los pacientes que cambian el tratamiento, pero disminuye en el grupo que continúa (diferencia media: 448 g; IC95%: 57–839 g; $p=0,025$). Al igual que en otros estudios, el incremento de grasa es menor en aquellos pacientes que tomaban ZDV y en los que presentaban menor cantidad de grasa periférica. No se observaron diferencias entre grupos en cuanto a toxicidad renal. Los investigadores concluyen que el cambio de ZDV/3TC a TDF/FTC en pacientes en tratamiento con EFV y respuesta virológica mantenida es seguro desde el punto de vista virológico y se asocia con un incremento de la cifra de hemoglobina y una mejoría de los parámetros lipídicos y de la distribución de la grasa corporal.

En otro ensayo clínico aleatorizado, abierto, que incluyó a 80 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml y que estaban en tratamiento con ZDV/3TC (+ IP o NN), a los que se aleatorizó para seguir con ZDV/3TC o cambiar a TDF/FTC (RECOMB), a las 24 semanas, el 85% de los pacientes en tratamiento con TDF/FTC presentaba una CVP inferior a 50 copias/ml frente a un 80% con ZDV/3TC ($p=0,77$)⁴³⁸. Se observó además un incremento significativo de grasa en las extremidades en los pacientes cuya masa grasa era inferior a 7,2 kg basalmente. Por último, mejoraron las cifras de cLDL en la rama de TDF/FTC. En los datos a las 72 semanas⁴³⁹, no se ha observado ningún fallo virológico; el 90% de la rama de TDF/FTC frente a un 83% de la rama de ZDV/3TC

presentan una CVP inferior a 50 copias/ml ($p=0,52$); la mediana de incremento de la cifra de linfocitos CD4 fue similar. Además, en estos pacientes se observa una mejoría significativa, un incremento progresivo de grasa en las extremidades, sobre todo si el IMC basal es superior a 25 kg/m² y llevan más de 5 años con ZDV/3TC. El análisis se realiza según el IMC basal sea superior o no a 25 kg/m² y el número de años en tratamiento con ZDV/3TC, y en todos los escenarios la mejoría de grasa periférica es estadísticamente significativa en la rama de TDF/FTC. Los autores concluyen que esta es una estrategia segura desde el punto de vista inmunoviológico y de efectos adversos, que mejora la lipotrofia y distintos parámetros bioquímicos (hemoglobina, hematocrito y cLDL). Otro ensayo similar es el TOTEM, en el que se incluyó a 91 pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml y dislipidemia, a los que se aleatorizó para seguir con el mismo tratamiento o cambiar a TDF/FTC. En los pacientes que cambiaron se observó una mejoría significativa en el perfil lipídico a las 12 semanas⁴⁴⁰. Se conoce igualmente los resultados del BICOMBO, estudio aleatorizado y abierto que incluyó a 335 pacientes que recibían tratamiento con un régimen que incluía 3TC, con supresión virológica durante 6 meses o más y a los que se aleatorizó para sustituir los AN por las combinaciones coformuladas ABC+3TC ($n=167$) o TDF+FTC ($n=168$)⁴⁴¹. El estudio se diseñó para evaluar que ambas combinaciones no presentan inferioridad respecto al fracaso terapéutico o virológico. En el grupo de TDF+FTC, el fracaso terapéutico fue del 13,3 frente al 19,2% en el de ABC+3TC, lo que no demostró que la pauta ABC+3TC no presentara inferioridad frente a TDF+FTC (IC95%: –2–14). Sin embargo, la pauta ABC+3TC demostró que no presentaba inferioridad frente a TDF+FTC en el objetivo de fracaso virológico (el 2,4 frente al 0%; IC95%: 0,05–6). Las suspensiones por episodios adversos fueron del 10% del grupo de ABC+3TC frente al 5% del grupo TDF+FTC ($p=0,004$). En cuanto al perfil lipídico, las reducciones del colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron mayores en la rama del TDF+FTC. El incremento en la grasa periférica y las alteraciones en la función renal o la densidad mineral ósea fueron similares. La toxicidad hepática fue muy baja en ambos grupos. Por el contrario, la respuesta inmunológica fue mejor en el grupo de ABC+3TC. La determinación previa del alelo HLA B*5701 podría haber modificado estos resultados.

Se ha publicado recientemente un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, que incluyó a pacientes en tratamiento con CVP indetectable a los que se aleatorizó para seguir con el mismo tratamiento o tomar TDF+FTC+EFV coformulados con un seguimiento a 48 semanas⁴⁴²; las 2 ramas demostraron la misma eficacia. Se incluyó a 300 pacientes que presentaban una CVP inferior a 200 copias/ml durante 3 meses o más sin ningún cambio de tratamiento. Se estatificaron según estuvieran tomando NN o IP y se los aleatorizó (2:1) para simplificar el tratamiento (tomar la tableta única) o seguir con su mismo tratamiento. Se evaluó la eficacia y la seguridad en el momento basal y a las 4, 12, 24, 36 y 48 semanas. Además, a los pacientes se les realizó una valoración de la calidad de vida así como de sus preferencias en cuanto a los fármacos. De los 300 pacientes incluidos, 97 continuaron con el mismo tratamiento. A las 48 semanas, el 89% de los pacientes con TDF+FTC+EFV frente al 88% con el mismo tratamiento presentaba una CVP inferior a 200 copias/ml (TLOVR; IC95%) con una diferencia entre ramas de 1,1% (–6,7–8,8), lo que indica que la rama de TDF+FTC+EFV no presenta inferioridad. El 87% de los pacientes que cambiaron a TDF+FTC+EFV frente al 85% de los que no cambiaron el tratamiento presentaba una CVP inferior a 50 copias/ml analizados de la misma manera: diferencia entre las 2 ramas del 2,6% (IC95%: –5,9–11,1). Las tasas de discontinuación fueron similares, aunque la suspensión por efectos adversos fue superior en la rama de TDF+FTC+EFV (el 5 frente al 1%), sobre todo por

Tabla 11

Causas de adherencia incorrecta y posibles estrategias de intervención

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

sintomatología relacionada con el SNC. No se observaron diferencias en cuanto a la tasa de filtrado glomerular ni a la adherencia. Sí se observó una mejoría en la cifra de triglicéridos en la rama de TDF+FTC+EFV (–20 frente a –3 mg/dl; $p=0,035$). En cuanto a los datos de calidad de vida⁴⁴³, los pacientes que simplificaron referían mejoría en muchos de los síntomas relacionados con el VIH, encontraban el nuevo tratamiento más fácil de tomar y seguir y lo preferían frente a los tratamientos previos.

Desde la publicación del estudio NODY²⁵⁵ disponemos de una nueva opción para simplificar a un tratamiento en QD, ya que ha demostrado la eficacia y la seguridad de la simplificación de NVP administrada 2 veces al día a una vez al día. Se trata de un estudio con una duración de 48 semanas, abierto, aleatorizado, multicéntrico en el que se incluyó a 298 pacientes estables que estaban tomando NVP 2 veces al día durante al menos 12–18 semanas y presentaban una CVP inferior a 50 copias/ml. Se aleatorizó a estos pacientes para continuar con el mismo tratamiento o tomar NVP en QD. El objetivo primario del estudio era valorar la seguridad hepática del tratamiento en QD analizando la proporción de pacientes con ALT/AST grado 3–4; los objetivos secundarios eran conocer el desarrollo de hepatitis clínica y la eficacia inmunoviroológica y clínica. El estudio demostró que no había inferioridad por protocolo frente a mantener la pauta inicial, se había predefinido la situación de no presentar inferioridad como un margen del 10% para hepatotoxicidad, que era el objetivo primario.

Una de las grandes cuestiones por resolver es si el impacto de no tomar una dosis de medicación por olvido o incumplimiento puede ser mayor en un régimen en QD que en un régimen de varias dosis diarias en cuanto a la aparición de mutaciones de resistencia⁴⁴⁴. En la actualidad disponemos de múltiples fármacos que se pueden administrar una vez al día, con una vida media suficientemente larga como para evitar este problema.

Otros tipos de simplificación

Con la aparición de nuevos fármacos de nuevas familias se ha podido simplificar el tratamiento administrado a pacientes multitratados. Esta simplificación no radica en el número de

comprimidos, sino en la forma de administración de los fármacos. Así se han presentado ya estudios en los que se sustituye el ENF por el RAL y se mantiene la eficacia del tratamiento^{445–450}. Aunque la mayoría de trabajos son observacionales, ya se ha realizado un ensayo clínico⁴⁴⁷ en el que se incluyó a 170 pacientes con VIH resistente a los 3 grupos de fármacos y CVP inferior a 400 copias/ml durante al menos 3 meses en tratamiento con ENF. Se los aleatorizó (1:1) para seguir con ENF o cambiar a RAL. El objetivo primario era la proporción acumulada de pacientes con fallo virológico definido como CVP de 400 copias/ml o más hasta las 24 semanas. Se observó fallo virológico en un paciente por rama. La conclusión de los autores es que el cambio a RAL es eficaz y bien tolerado a las 24 semanas de este, que ofrece la ventaja de la simplicidad, un mismo perfil de seguridad y que se necesita un seguimiento más a largo plazo. No se podría utilizar MVC en el contexto de la simplificación, en estudios similares a los ya realizados, ya que en estas circunstancias no se puede realizar el test de tropismo.

Pero la simplificación a veces no es tan sencilla y no debe realizarse si puede comprometer la eficacia del tratamiento. Como ejemplo, destacan 2 ensayos clínicos presentados recientemente, SWITCHMRK 1 y 2⁴⁵¹. Se trata de 2 ensayos clínicos paralelos, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, en los que se incluyó a pacientes virológicamente controlados en tratamiento del que formaba parte el LPV/r de forma estable, no se excluyó a pacientes que habían fracasado a otros regímenes terapéuticos, siempre que en el momento de inclusión presentaran una CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 3 meses. Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para mantener LPV/r o cambiar a RAL, con la misma base de análogos. Los objetivos primarios eran conocer el porcentaje de cambio en las cifras de lípidos a las 12 semanas, la proporción de pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml a las 24 semanas así como la eficacia y la seguridad a las 24 semanas. En el SWITCHMRK 2 se aleatorizó a 355 pacientes y se trató a 354 (176 con RAL y 178 con LPV/r). Tras el cambio, el RAL se confirmó como bien tolerado y se produjo una mejoría significativa de los parámetros lipídicos, pero no demostró no presentar inferioridad desde el punto de vista virológico a las 24 semanas: 154 de 175

pacientes (88%) frente a 167 de 178 (93,8%) tenían una CVP inferior a 50 copias/ml en los grupos de RAL y LPV/r, respectivamente; la diferencia observada entre los 2 tratamientos es de $-5,8\%$ (IC95%: $-12,2-0,22$; ITT). Probablemente estos resultados se deben a los criterios de inclusión de los pacientes y más en concreto a permitir la entrada en el estudio de pacientes con fracaso virológico previo cuando se plantea sustituir el LPV/r por RAL, que tienen distinta barrera genética. La enseñanza de este estudio es que se debe elegir muy bien a los pacientes cuyo tratamiento se simplifica y la estrategia de simplificación por seguir.

Recomendaciones

- En pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por los AN es posible la simplificación a DRV/r o LPV/r en monoterapia^{393,395,452} (nivel A).
- Si no ha existido fracaso previo a AN, se puede sustituir el IP por EFV, NVP. No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos previos con AN (nivel A)⁴²³.
- Está contraindicada la simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI^{421,435,436,453} (nivel B).
- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a ATV o ATV/r, NVP o RAL puede añadir ventajas metabólicas^{431,433,435,445} (nivel A).
- En pacientes que están en su primera pauta terapéutica con IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una QD como EFV+TDF+FTC (o 3TC), EFV+ddI+3TC (o FTC), o ATV/r (o ATV)+TDF+FTC^{442,454} (nivel A).
- La sustitución de ENF por RAL en pacientes suprimidos virológicamente se ha demostrado como eficaz y segura⁴⁵⁰ (nivel A).
- Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se debe simplificar y la estrategia por seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de la eficacia virológica. Solo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico⁴⁵¹ (nivel A).
- Otras posibles simplificaciones deben realizarse en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica (nivel C).

Adherencia

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

El control virológico depende de múltiples factores, pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico y se relaciona con mala respuesta virológica⁴⁵⁵, peor reconstitución inmune⁴⁵⁶ y mayor riesgo de mortalidad^{457,458}. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente el objetivo del TARV, participen en la decisión de iniciarlo, se sientan capaces de cumplir este tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación.

Durante los últimos años se ha intentado conocer los factores asociados a la mala adherencia. Las diferencias entre los estudios, muchos de ellos carentes del adecuado rigor metodológico, hacen difícil realizar generalizaciones con alto grado de evidencia⁴⁵⁹. Se

han identificado varios factores asociados con la mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, el consumo activo de drogas, la enfermedad mental, la edad más joven, el nivel educativo del paciente, el idioma, la falta de apoyo social, la complejidad del tratamiento, los efectos secundarios y, más recientemente, el temor acerca de la aparición de alteraciones metabólicas y morfológicas^{8,460,461}. Un tema controvertido es la relación de la adherencia con la edad, su importancia va ser creciente dado el envejecimiento de la población infectada por el VIH. Ciertos autores encuentran mayor adherencia en los mayores de 50 años mientras que otros no. Trabajos recientes señalan que el uso concomitante de otras medicaciones, la mayor prevalencia de efectos adversos y de interacciones, la depresión y las alteraciones de la memoria generan una menor adherencia en los mayores⁴⁶². Lo que parece claro es que los trastornos neurocognitivos, más frecuentes en la población de más edad, suponen un factor negativo para la adherencia⁴⁶³ y que este aspecto deberá estudiarse y atenderse en los próximos años. Por el contrario, el apoyo emocional y vital, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria sin ocultarla y la comprensión de la relación entre adherencia y desarrollo de resistencias son factores que predicen una adherencia correcta. Corregir los primeros e incrementar los segundos forma parte de la optimización del TARV (tabla 11).

El inicio del TARV no es urgente en los pacientes con infección crónica. Antes de iniciar el tratamiento conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta y corregirlas⁴⁶⁴. Es importante conocer los factores dependientes del paciente (laborales, restricciones dietéticas, etc.) para diseñar un TARV a la medida. Cuando se inicie el TARV es imprescindible que se ofrezca información detallada, soporte y accesibilidad en los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido, el uso de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales.

Durante el TARV es fundamental evaluar periódicamente la adherencia, que debe tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas. Dado que no existe un método fiable de evaluación, se recomienda utilizar varias técnicas, como la entrevista, pasar un cuestionario estructurado (existen cuestionarios disponibles validados en España^{465,466}), el recuento de medicación sobrante y la recogida de esta así como la evolución clínica y virológica. Para esto es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos.

La entrevista y los cuestionarios estructurados son de fácil acceso en cualquier ámbito asistencial, sin embargo, no son muy precisos y, en determinadas circunstancias (por ejemplo, en UDVP), pueden arrojar resultados no válidos. Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adherencia como determinación de los niveles plasmáticos de fármacos⁴⁶⁷ o los dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (Medication Event Monitoring System) se circunscriben al campo de la investigación⁴⁶⁸.

Las características virológicas del VIH determinan que, cuando existen niveles subterapéuticos de los FAR, el virus pueda replicarse y desarrollar resistencias. Los datos obtenidos durante los primeros tratamientos combinados, basados en IP sin potenciar, constataron que la máxima eficacia requería una adherencia prácticamente perfecta, clásicamente superior al 95%²⁸³. Estudios recientes indican que con niveles menores se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos en regímenes basados en NN o IP/r, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables^{272,469,470}. Debe destacarse que no sólo es importante el porcentaje de dosis omitidas, sino también los patrones de adhesión subóptima. Las interrupciones de tratamiento (más de 2 días sin tomar ningún fármaco) presentan mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de la dosis⁴⁷¹. En el tratamiento de inicio también se ha demostrado una relación lineal entre nivel de

adherencia y la efectividad: en tratamientos basados en NN, por cada 10% de incremento en el cumplimiento se observó un 10% más de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas⁴⁷².

La relación entre adherencia y desarrollo de resistencias es más compleja que la idea establecida de que «la falta de adherencia aumenta el riesgo de resistencias». Se han encontrado diferencias en función de las familias de fármacos, así, en pautas basadas en IP no potenciados se comprobó la aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento, mientras que en pautas con NN las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores y se dan en los poco adherentes o en los pacientes con interrupciones prolongadas del tratamiento⁴⁷³; por el contrario, en el caso de los IP potenciados, la aparición de resistencias es más difícil en cualquier nivel de adherencia^{474,475}.

Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla. La monitorización de la adherencia no debe utilizarse para explicar un fracaso o el desarrollo de resistencias, sino para prevenir que estos se produzcan mediante la detección precoz de los problemas e implementar rápidamente medidas correctoras⁴⁷⁶. A modo de ejemplo, cuando se analizó la adherencia no de forma global, sino fármaco por fármaco, se detectó que en un 30% de los pacientes tenía falta de adherencia diferencial, es decir a alguno de los componentes del tratamiento, y esta falta de adherencia se relacionó con fracaso virológico⁴⁷⁷. En estos pacientes, la coformulación de fármacos podría ser una alternativa.

Las estrategias son múltiples, algunas basadas en teorías psicológicas y la mayoría dirigidas a paliar los condicionantes sociales o individuales de los pacientes. Desde esta perspectiva, cabe analizar las intervenciones sobre adherencia mediante las denominadas «entrevistas motivacionales»⁴⁷⁸, las visitas domiciliarias y la intervención específica sobre la pareja del paciente, todas ellas relativamente complejas, sin resultados definitivos y sin grandes diferencias frente al grupo control asesorado acorde con una buena práctica clínica. Las intervenciones dirigidas a ciertas poblaciones especiales (mujeres, latinos en EE. UU. y pacientes con historia previa de alcoholismo) no han logrado mejorar la adherencia al tratamiento⁴⁵⁹.

Han demostrado ser beneficiosas las intervenciones sencillas de educación y soporte en aspectos prácticos del tratamiento⁴⁷⁹. Probablemente la intervención que ha demostrado mayor eficacia ha sido el soporte interpersonal estructurado, en el que personal sanitario entrenado emplea estrategias individualizadas. Respecto al tratamiento directamente observado, los estudios controlados arrojan resultados contradictorios, en general han demostrado beneficio respecto al tratamiento autoadministrado en poblaciones especiales (usuarios de drogas o en prisiones) pero no han demostrado diferencias a largo plazo en la clínica convencional^{480,481}.

Es importante recordar que la adherencia decae con el tiempo y, por tanto, las estrategias diseñadas para optimizarla deben dirigirse no solo a incrementarla sino a mantenerla constante⁴⁸².

El Gesida y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁸, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y actuación de un equipo multidisciplinario que debe estar integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. Remitimos a ese documento para profundizar en el tema de la adherencia al TARV.

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TARV se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que pueden limitar su adherencia. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio del TARV.

- Una vez iniciado el TARV se recomienda efectuar un primer control a las 2–4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitar la adherencia.
- Debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales.
- Si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, en coincidencia con las visitas clínicas (*nivel C*).
- El control de la adherencia debe realizarse por parte de un equipo multidisciplinario, y en él deben estar implicados no solo el médico sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria (*nivel C*).
- Cada unidad asistencial debería realizar un seguimiento periódico de la adherencia, no solo con vistas a detectar las faltas individuales de cumplimiento sino para conocer la magnitud del problema en su ámbito de trabajo; el análisis de los datos permitirá determinar las causas de los problemas detectados (abandonos, vacaciones terapéuticas, incumplimientos, etc.) y elaborar estrategias concretas de actuación, tanto con los enfermos como en la estructura y el funcionamiento del equipo asistencial (*nivel C*).

Efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Los FAR pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo. En este último caso, suelen asociarse a procesos fisiológicos o a comorbilidades relacionados con el envejecimiento. Algunos de ellos son específicos de fármacos y otros de grupo. En las [tablas 12–16](#) se muestra la toxicidad característica de cada familia y se resume la toxicidad por órganos y aparatos, la patogenia, la relación individual con cada fármaco, el diagnóstico y el tratamiento de estos⁴⁸³. A continuación se comentan los que, por su frecuencia o potencial gravedad, tienen mayor relevancia clínica.

Toxicidad mitocondrial

En la [tabla 12](#) se exponen los posibles efectos adversos debidos al daño mitocondrial producido por la inhibición de la enzima ADN-polimerasa mitocondrial. Al más grave de ellos, una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática, lo induce la d4T y, en menor medida, la ZDV y la ddI. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal⁴⁸³. Las manifestaciones clínicas, subagudas e inespecíficas (astenia, disnea e insuficiencia hepática) o la acidosis aparecen cuando el lactato es superior a 5–10 mmol/l. Debe tenerse un alto grado de sospecha y realizar el diagnóstico antes de que aparezca acidosis, pues en esta fase (hiperlactatemia asintomática) la mortalidad es muy inferior a la de la acidosis láctica y la esteatosis hepática. Su tratamiento consiste en retirar los AN causantes y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato⁴⁸⁴.

La lipoatrofia^{108,485}, aunque también es secundaria a toxicidad mitocondrial, se comenta en el apartado de anomalías de la distribución de la grasa corporal.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Tabla 12

Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos ^a	Toxicidad mitocondrial	20–40%	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia Hiperlipemia y resistencia insulínica Exantema (extensión y gravedad variable) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ^b	Hipersensibilidad	15–30%	Hipertrigliceridemia (especialmente) Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal Dolor Tumoración
Inhibidores de la proteasa ^c	Hiperlipemia Resistencia a la insulina (IP clásicos; difícil de separar de los efectos de análogos de timidina) y lipodistrofia	25–50%	
Inhibidores de la fusión ^d	Inflamación dérmica local	60–70%	

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

IP: inhibidor de la proteasa; TDF: tenofovir.

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

^b Efavirenz puede inducir toxicidad neuropsiquiátrica como efecto adverso singular.

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

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

Las RHS frente a los NN suelen presentarse con un exantema cutáneo y rara vez con un cuadro sistémico grave, con síndrome de Stevens-Johnson o con necrólisis epidérmica tóxica (tabla 13).

Hepatotoxicidad

Es, junto con el exantema, el efecto adverso específico del grupo más importante de los NN, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática⁴⁸⁶. La NVP provoca elevación de aminotransferasas con mayor frecuencia y se desaconseja como TARV de inicio en mujeres con cifras de linfocitos CD4 superiores a 250 células/ μ l y en varones con cifras superiores a 400 células/ μ l debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad grave^{410,487}. No obstante, parece ser que los pacientes pretratados, especialmente en el contexto de una simplificación del TARV, tienen un riesgo similar al de los pacientes que nunca llevaron TARV con inmunodepresión más profunda^{413,414}. Los IP potenciados que se usan actualmente y los FAR de otras familias (incluidos los NN de segunda generación) tienen unas tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los NN clásicos^{488–490} (tabla 13).

Trastornos neuropsiquiátricos

El EFV produce diversos síntomas neuropsiquiátricos (mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc.) en más del 50% de los casos, los que, aunque suelen remitir en las primeras 2–4 semanas, obligan a interrumpir el tratamiento en un pequeño porcentaje de los casos^{491,492} (tabla 13). Se aconseja evitar este fármaco en

pacientes con trastornos psiquiátricos mayores, aunque en un estudio aleatorizado el riesgo de depresión fue similar con EFV que con los IP⁴⁹³. Aunque otros FAR, como la ZDV, pueden provocar síntomas neurológicos, estos son mucho menos frecuentes que los del EFV.

Nefrotoxicidad

El TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohorte^{494,495} es mayor que la observada en ensayos clínicos, en los que solamente se ha encontrado una reducción discreta ($\approx$ 10%) y no progresiva del filtrado glomerular^{496,497}. Esta complicación consiste en una disfunción tubular y se manifiesta como un síndrome de Fanconi acompañado de una disminución del filtrado glomerular⁴⁹⁸. Es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de linfocitos CD4)^{221,226,496,498,499}. La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco. Con ABC se ha encontrado una discreta reducción del filtrado glomerular²³⁴. El IDV y, con mucha menor frecuencia, el ATV producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales (tabla 13).

Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Este grupo de trastornos incluye dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, todos más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de la timidina que con los demás AN. Asimismo,

Tabla 13
Toxicidad de los antirretrovirales por órganos y aparatos

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	ZDV (dependiente de la dosis)	Síntomas clínicos de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de ZDV
Miopatía	ZDV (dependiente de la dosis)	Después del primer semestre de tratamiento Síntomas: mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa)	Toxicidad mitocondrial	Transfusión de hematíes (si hemoglobina < 8 g/dl ó hay síntomas de anemia) Suspensión de ZDV Si clínica importante, prednisona 1–2 mg/kg/día
Neuropatía periférica	ddl (13–34%) d4T (15–20%) (dependiente de la dosis)	Hipoestesia, parestesia o dolor en zona distal de extremidades (especialmente pies) Diagnóstico diferencial con la neuropatía por el propio VIH (aparece en pacientes sin tratamiento e inmunodepresión grave)	Interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal Favorecida por neuropatía previa y factores predisponentes (enolismo, desnutrición, diabetes, etc.)	Evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos Valorar mantener fármacos potencialmente implicados si la clínica no es grave y no hay alternativas razonables Suspender los fármacos implicados si clínica progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años) Si dolor leve: analgésicos habituales Si dolor moderado-intenso: gabapentina, pregabalina o lamotrigina con o sin benzodiacepinas; si no eficacia, valorar carbamacepina o amitriptilina (producen efectos colinérgicos) Si dolor muy intenso o refractario: opiáceos Evitar en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores Valorar individualmente el estilo de vida y la actividad del paciente antes de prescribirlo Generalmente no es necesaria la suspensión de efavirenz Suspender en casos de manifestaciones graves o invalidantes Administración por la noche, al menos 1–2 h después de la cena Valorar benzodiacepinas o neurolépticos si alteraciones del sueño persistentes Puede intentarse ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético, aunque no está definitivamente probado
Toxicidad neuropsíquica	EFV (20–50%) (dependiente de la dosis; más prevalente si administración con alimentos)	Durante el primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos subyacentes, y alteraciones motoras	Desconocida	Actitud Comienzo escalonado de dosis de nevirapina. No dar corticoides profilácticos (no evitan el riesgo e incluso lo pueden aumentar) ni antihistamínicos Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha
Exantema o hipersensibilidad	Fármaco/s No -nucleósidos (más frecuente NVP y ETR) (< 20%) Inhibidores de proteasa (más frecuente TPV (8–14%), DRV y FPV (3–5%)) Nucleósidos (más frecuente ABC, 5–8%)	Diagnóstico Durante los primeros dos meses de tratamiento Exantema maculo-papular (casos leves) Fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica (casos graves) La hipersensibilidad se manifiesta por afectación multiorgánica, a veces con escaso o nulo exantema, y puede haber eosinofilia	Patogenia Desconocida. Se ha sugerido una reacción antígeno-anticuerpo similar a la enfermedad del suero o una toxicidad directa por metabolitos intermediarios Identificación de pacientes con riesgo genético elevado de hipersensibilidad a abacavir (HLA B*5701)	El exantema por ETR, aunque puede ser grave, raramente obliga a retirar el fármaco Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco En los casos donde pueda estar implicado ABC y la clínica no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 h más con una vigilancia estrecha y valorar evolución antes de retirar ABC

Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente ZDV, ddl y d4T). No nucleósidos (más frecuente NVP) Inhibidores de proteasa (más frecuente RTV)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes) Hepatitis clínica (< 1%) Factores de riesgo: infección por virus de hepatitis B y C Sabor desagradable (RTV suspensión)	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos); si IP efecto mixto (toxicidad directa, recuperación inmune si VHB o VHC), rebrote de virus B tras suspender TARV con efecto anti-VHB	Tratamiento sintomático con antihistamínicos o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran <i>No reintroducir nunca un fármaco retirado por sospecha de hipersensibilidad</i> Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas > 5 veces límite superior de normalidad Interrumpir si transaminasas > 10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema), de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia) o acidosis láctica Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TAR
Gastrointestinal	Inhibidores de proteasa sobre todo RTV (a dosis plenas), 40%; IDV, 25%; NFV, 25%; LPV/r, 25%; SQV, 5% Nucleósidos con menor frecuencia que IP (particularmente ZDV y TDF)	Molestias digestivas altas (IDV y APV) Diarrea (NFV y LPV/r)	Multifactorial Inhibición de enzimas pancreáticas (inhibidores de proteasa) Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales) Toxicidad mitocondrial	Para la diarrea, dietas ricas en alimentos astringentes o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida) Suspensión del fármaco si molestias persistentes o intensas Retirar el fármaco potencialmente implicado
Pancreatitis	Nucleósidos (más frecuente ddl y d4T) Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea, o TDF con ddl	Generalmente, asintomática. Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea		
Insuficiencia renal y tubulopatía	TDF IDV	Elevación leve o moderada de la creatinina con/sin anomalías analíticas de disfunción tubular. No suele acompañarse de clínica	Alteración tubular proximal (TDF) Nefritis intersticial por cristales (IDV)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Evitar en lo posible coadministración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina. Suspensión del fármaco si el filtrado glomerular es < 50 ml/min
Nefrolitiasis	IDV ATV	Dolor cólico lumbar. Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica. Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Precipitación de indinavir en orina concentrada (densidad > 1.020) y pH básico (> 5)	Prevención mediante ingesta adecuada de líquido (1.500 ml de agua al día o más si ambiente caluroso o pérdidas extraordinarias de líquidos). Evitar bebidas carbónicas Antiinflamatorios no esteroideos para el dolor Suspensión transitoria del fármaco responsable si dolor intenso Suspensión definitiva del fármaco responsable si episodios repetidos sin desencadenante evidente Ajuste de dosis si posibilidad de estudio farmacocinético

/r: potenciado con ritonavir; ABC: abacavir; APV: amprenavir; CPK: creatin-fosfoquinasa; d4T: estavudina; ddl: didanosina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ZDV: zidovudina.

Tabla 14

Evaluación y tratamiento de la dislipidemia

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Descartar otras causas de hiperlipemia secundaria	Objetivo del tratamiento: - Concentración plasmática de cLDL, según los factores de riesgo: enfermedad coronaria o riesgo equivalente, < 100 mg/dl; 2 o más factores de riesgo, < 130 mg/dl; y, 0–1 factor de riesgo, < 160 mg/dl (JAMA 2001; 285: 2.486–2.497). - Si triglicéridos > 500mg/dl, se tratará la hipertrigliceridemia independientemente la concentración de cLDL
Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave	Tratamiento: En primer lugar, medidas generales: dieta (consulta a experto en nutrición), ejercicio físico, abstinencia de tabaco, y sobre todo valoración individualizada de la retirada de IP o de los análogos de la timidina Tratamiento farmacológico (si medidas previas no son eficaces): - Estatinas. Utilizar preferentemente atorvastatina. En caso de valores de cLDL persistentemente por encima del objetivo terapéutico, valorar la adición de ezetimiba - Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o junto a elevación moderada de LDL. En caso de hipertrigliceridemia intensa y refractaria puede añadirse ácidos grasos omega-3 - Precaución con la coadministración de fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular)

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 15

Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

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

AAS: ácido acetilsalicílico; HbA 1c: hemoglobina glucosilada

Tabla 16

Evaluación y tratamiento de la alteración de la distribución de la grasa corporal*

Evaluación	Tratamiento
Diagnóstico clínico	No hay ninguna medida que haya demostrado resolver satisfactoriamente los cambios corporales. Las que a continuación se describen han mostrado, en el mejor de los casos, una eficacia parcial y algunas de ellas no están exentas de riesgos:
Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal (según disponibilidad y posibilidades económicas de cada centro)	- medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso > 5% del peso ideal; el ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal - sustitución de FAR (IP, AN): la retirada de los IP clásicos puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal; la retirada de análogos de timidina mejora la lipoatrofia (existen más estudios con d4T que con ZDV) - fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento). La hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal pero provoca hiperglucemia y otros efectos secundarios. Se han comunicado buenos resultados en la lipoacumulación visceral con tesamorelina (análogo del factor estimulante de la hormona de crecimiento). Los efectos de todos estos fármacos revierten con el cese del mismo y ninguno de ellos tiene indicación para el tratamiento de la lipodistrofia - cirugía plástica (relleno facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipoacúmulos accesibles): es el único tratamiento actual con resultados inmediatos

AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido; FAR: fármacos antirretrovirales; IP: inhibidor de la proteasa; ZDV: zidovudina.

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

todas estas anomalías son más comunes en los pacientes con redistribución de la grasa corporal.

Una dislipidemia caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, cLDL y, sobre todo, triglicéridos es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TARV. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipidemia con los IP, no todos tienen el mismo impacto sobre los lípidos, y otros FAR, especialmente los análogos de timidina, también inducen dislipidemia^{263,274,500–502}. Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que el ATV y el FPV, sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico; el ATV/r, el SQV/r (1.500/100 mg en BID o 1.500/100 mg en QD) y el DRV/r (600/100 mg en BID u 800/100 mg en QD) presentan perfiles intermedios, mientras que el FPV/r (1.400/100 mg en QD o 700/100 mg en BID), el LPV/r (400/100 mg en BID) y el TPV/r (500/200 mg en BID) tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos^{239,272,273,276,336,341,348,349,429,503–505}. El tratamiento de la dislipidemia se comenta en las tablas 14 y 15^{506–510}.

Los IP pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina de forma aguda y pueden descompensar o desencadenar una diabetes en pacientes ya diabéticos o en personas predispuestas a serlo. En general, estas alteraciones no se mantienen a medio-largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de estas^{511,512}. Entre ellos, el IDV, el RTV a dosis plenas y, en menor medida, el LPV/r son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina^{513–515}, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común (tabla 15) y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios^{511,513,515}. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddl constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus⁵¹⁶. Los IInt y los antagonistas del CCR5 parecen tener un perfil metabólico favorable^{517–520}.

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH. En estos, no obstante, la infección por el VIH no controlada y ciertos regímenes de TARV incrementan también este riesgo, aunque es muy probable que la contribución de estos últimos sea menor que la de los otros factores anteriormente mencionados. Aunque algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la duración del tratamiento con IP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica^{521–523}, otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos^{523–526}. El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipidemia asociada con el uso de estos fármacos. Además, un análisis de la cohorte D:A:D ha revelado que determinados IP (IDV, LPV/r) están relacionados con un mayor riesgo de infarto de miocardio, que no puede ser exclusivamente justificado por esta anomalía metabólica⁵²⁷. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos 6 meses) de ABC o ddl se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado⁵²⁷. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio es un motivo de controversia, pues, aunque ha sido constatada también en el estudio SMART²³⁷ y en sendos estudios de casos y controles^{528,529}, ni un análisis conjunto de 52 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un grupo de tratamiento con ABC⁵³⁰ ni otros ensayos clínicos y estudios de cohorte han observado tal asociación^{531–533} así como tampoco ninguna relación del ABC con potenciales mecanismos patogénicos que pudieran explicarla^{534,535}. Todos estos estudios tienen numerosos sesgos que no es posible controlar de forma adecuada y que ponen

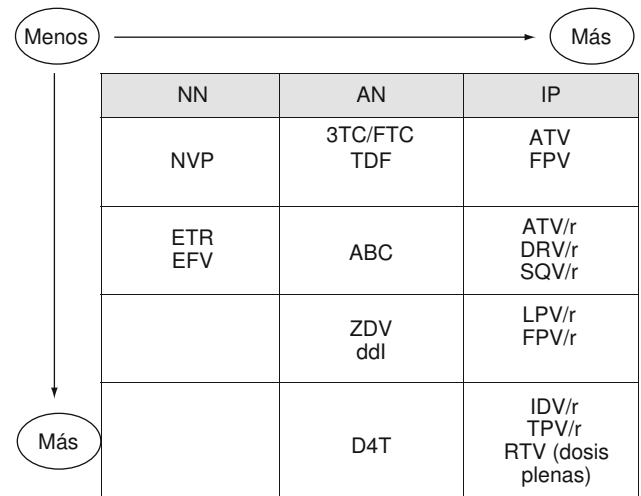


Figura 1. Impacto metabólico (lipídico e hidrocarbonado) del tratamiento anti-retroviral. Familias y fármacos individuales.

en duda la contribución causal de los mencionados AN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Anomalías de la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral o en el abdomen, las mamas y el cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina^{220,221,226,484,496,500,509,510}. Aunque en su aparición pueden influir múltiples factores, las pautas con d4T y ZDV (particularmente junto con IP clásicos y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia, y su sustitución por ABC o TDF o por pautas sin AN se asocia a una mejoría de esta^{226,496,497,499,500,504,507–510} (tabla 13). Los resultados de 2 estudios comparativos entre EFV y LPV/r sugieren que el uso de EFV puede asociarse a una mayor pérdida de grasa subcutánea en comparación con el de LPV/r, lo que es particularmente evidente cuando el régimen incluye análogos de la timidina^{393,536}. No obstante, el que no se haya observado lipoatrofia en numerosos ensayos en los que el EFV no estaba asociado a análogos de la timidina^{226,496,497,504,510} plantea la necesidad de nuevos estudios que esclarezcan este aspecto. En la figura 1 se comentan la evaluación y las opciones terapéuticas para las anomalías de la distribución de la grasa corporal^{537–540}.

Otros efectos adversos

La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, pero se desconoce la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores de estas, entre los que se incluyen el propio VIH y el TARV. Aunque los IP podrían desempeñar un papel patogénico en el desarrollo de estos trastornos en los pacientes infectados por el VIH, los datos disponibles hasta ahora no son concluyentes⁵⁴¹. Más ambigua es aun la presunta relación entre el TARV y la osteonecrosis⁵⁴².

Por último, el EFV es teratogénico, por lo que está contraindicado su uso durante el primer trimestre de la gestación.^{506,507,543,544}

Recomendaciones

- Se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TARV durante las primeras 2–4 semanas, particularmente en aquellos pacientes que tengan comorbilidades predisponentes o tomen concomitantemente otros fármacos cuyas interacciones puedan tener consecuencias clínicas, y llevar a cabo una eventual modificación del tratamiento según la gravedad de la reacción adversa y el fármaco implicado. Para esto debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales (*nivel C*).
- Se deben evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes (*nivel C*).
- Se recomienda monitorizar la glucemia y los lípidos plasmáticos (colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos) en cada visita de control (*nivel C*)^{508,511,544}.
- Se recomienda calcular el riesgo cardiovascular en la primera visita, al inicio del TARV y con posterioridad una vez al año (*nivel C*).
- Se recomienda evitar el tratamiento con análogos de la timidina siempre que sea posible, pero muy particularmente ante la aparición de lipoatrofia (*nivel A*).
- Se recomienda efectuar un estudio elemental de orina con proteinuria y calcular la tasa de filtrado glomerular renal (fórmula MDRD o Cockcroft-Gault) en la primera visita y luego una vez al año si no hay factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad o cada 6 meses si estos están presentes así como también antes de iniciar el TARV (*nivel A*)^{545,546}. En los pacientes que ya reciben TARV se recomienda efectuar este estudio en todas las revisiones (*nivel B*), en especial si toman TDF (*nivel C*)⁵⁴⁶. Si el filtrado glomerular es inferior a 50 ml/min o hay proteinuria manifiesta, no se deben usar TDF (salvo que no haya otra opción disponible, y adecuar la dosis a la función renal) ni IDV, y se deben ajustar las dosis de los AN excepto de ABC (*nivel C*)^{545,546}. No se recomienda usar TDF en los pacientes con deterioro agudo de la función renal o que el deterioro esté directamente relacionado con este fármaco (*nivel C*)⁵⁴⁶.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Las interacciones de los FAR entre sí o con otros medicamentos constituyen un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica.^{547–550} Las más relevantes suelen ser las interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel del metabolismo de los fármacos. Diferentes sistemas enzimáticos están implicados en este metabolismo y en todos ellos pueden producirse interacciones. Los FAR son sustratos de uno o varios de estos sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores o inhibidores de cualquiera de ellos. La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones del fármaco en el lugar de acción, lo que puede disminuir la eficacia del tratamiento, mientras que la inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con un mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción se produce por un aumento de la síntesis proteica (enzimas) y es un proceso lento que requiere días o

semanas, mientras que la inhibición suele ser competitiva y se produce de manera rápida, dependiendo de la concentración del inhibidor, y los efectos tóxicos de los sustratos pueden aparecer en pocas horas. Dado que ambos mecanismos son diferentes e independientes, algunos fármacos pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, y predominar uno u otro efecto.

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

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos procedentes de la oxidación del fármaco por el CYP. Diversos FAR son inductores o inhibidores del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT) (glucuronización). A menudo, los inductores del CYP son también inductores de la UDPGT y los inhibidores del CYP son inhibidores de la UDPGT, pero algunos inhibidores del CYP son inductores de la glucuronización y viceversa. Así, por ejemplo, el RTV y, en menor medida, el NFV inhiben varias subfamilias del CYP y son inductores de las UDPGT. La combinación TPV/r muestra un efecto inductor de la glucuronización. El ATV inhibe ambos sistemas enzimáticos.

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

En las [tablas 5–10](#) se detallan las interacciones de los diferentes FAR:

- Los AN tienen pocas interacciones metabólicas. La ZDV y el ABC se glucuronizan. La 3TC, la FTC, la d4T y el TDF se eliminan principalmente por vía renal y son poco susceptibles de tener interacciones metabólicas relevantes.
- En cuanto a los NN, el NVP se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6, el EFV es fundamentalmente un inductor del CYP3A4, aunque in vitro se comporta también como inhibidor de este y de otras isoenzimas del CYP (CYP2C9, 2C19). La ETR actúa como sustrato e inductora del CYP3A4 y como inhibidora del CYP2C9 y 2C19⁵⁵¹.
- Por lo que respecta a los IP, el RTV es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2D6 y también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del CYP (1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19)⁵⁵² así como de la glucuronización; además, es capaz de autoinducir su propio metabolismo. El NFV es inhibidor del CYP3A4 y, de forma más débil, del CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. El IDV es un inhibidor del CYP3A4. El SQV es un inhibidor débil del CYP3A4. El amprenavir puede ser inhibidor o inductor del CYP3A4. El LPV/r inhibe al CYP3A4 in vitro y, en menor proporción, al CYP 2D6; in vivo induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19⁵⁵³ y la glucuronización. El ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 (enzima encargada de la glucuronización de la bilirrubina). El TPV/r in vivo y en estado de equilibrio es un inductor del CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6⁵⁵⁴. Respecto a su efecto sobre la P-gp, los datos sugieren que el efecto neto de la combinación

Tabla 17
Ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
<i>Inhibidores TI, análogos nucleósido</i> Abacavir	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con Cl < 50 ml/min (por separado, ajustar dosis adecuadamente)	Dosis habitual HD: administrar independientemente de la sesión de HD, ya que se elimina mínimamente	IH leve (Child-Pugh 5 a 6): 200 mg c/12 h. Utilizar la solución oral de Ziagen® (10 ml c/12 h) IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas. Evitar en lo posible su uso
Didanosina, cápsulas entéricas	≥ 60 kg Cl ≥ 60: 400 mg c/24 h Cl 30–59: 200 mg c/24 h Cl 10–29: 125 mg c/24 h Cl < 10: 125 mg c/24 h < 60 kg Cl ≥ 60: 250 mg c/24 h Cl 30–59: 125 mg c/24 h Cl 10–29: 125 mg c/24 h Cl < 10: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos	HD/CAPD: 125 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento) HD/CAPD: no existen presentaciones adecuadas. Utilizar los comprimidos tamponados	Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación Su uso prolongado se ha asociado a la aparición de hipertensión portal en pacientes no cirróticos En pacientes cirróticos, no se recomienda el uso de didanosina En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina
Emtricitabina	En comprimidos: Cl ≥ 50: 200 mg c/24 h Cl 30–49: 200 mg c/48 h Cl 15–29: 200 mg c/72 h Cl < 15: 200 mg c/96 h En solución: Cl ≥ 50: 240 mg (24 ml) c/24 h Cl 30–49: 120 mg (12 ml) c/24 h Cl 15–29: 80 mg (8 ml) c/24 h Cl < 15: 60 mg (6 ml) c/24 h Truvada®: no administrar a pacientes con Cl < 30 ml/min	HD: 200 mg c/96 h en compr o 60 mg (6 ml) en solución oral; los días de HD administrar post-HD No se ha estudiado en diálisis peritoneal Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis)
Didanosina	≥ 60 Kg Cl ≥ 50: 40 mg c/12 h Cl 26–49: 20 mg c/12 h Cl < 25: 20 mg c/24 h < 60 kg Cl ≥ 50: 30 mg c/12 h Cl 26–49: 15 mg c/12 h Cl < 25: 15 mg c/24 h	HD: 20 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD HD: 15 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD	Dosis habitual. Utilizar con precaución por el riesgo de toxicidad mitocondrial y esteatosis hepática
Lamivudina	Cl ≥ 50: 150 mg c/12 h o 300 mg c/24 h Cl 30–49: 150 mg c/24 h (primera dosis de 150 mg) Cl 15–29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) Cl 5–14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) Cl < 5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) No administrar Combivir® y Trizivir® si Cl < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	HD: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD	Dosis habitual
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico Cl 10–50: 250–300 mg c/12 h	300 mg c/24 h HD/CAPD: no afecta la eliminación de ZDV y aumenta la eliminación de	Se ha observado una reducción del aclaramiento oral de zidovudina el 32%, 63% y 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave o cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática

Tabla 17 (continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
	Cl < 10: 250–300 mg c/24 h No administrar Combivir[®] y Trizivir[®] en pacientes con Cl < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	GZDV. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD	Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg c/12 h en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica
<i>Inhibidores TI, análogos nucleótido</i> Tenofovir	Cl ≥ 50: no requiere ajuste de dosis Cl 30–49: 300 mg c/48 h Cl 10–29: 300 mg c/72 a 96 h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl < 10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4 h)	Dosis habitual
<i>Inhibidores de la TI, no análogos</i> Efavirenz	No requiere ajuste de dosis Atripla[®]: en pacientes con Cl < 50 ml/min, utilizar los principios activos por separado	HD: no parece necesario ajustar la dosis. Sin embargo, por la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente)	IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/ monitorizar niveles plasmáticos. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En dos pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces. En 3 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan[®]) la Cmín fue 2,5 veces superior a la obtenida en 15 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa En otro estudio el 31% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 4.000 ng/ml, en comparación con un 3% en los coinfectados no cirróticos
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis	HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD o un suplemento de 200 mg posthemodiálisis	IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos. En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó 41% IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad) En el estudio NEVADOSE 66% de los pacientes con un mayor grado de fibrosis (F4; Fibroscan[®]) presentaron una Cmín de NVP por encima del límite superior de normalidad (> 6.000 ng/ml). En otro estudio el 50% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones > 8.000 ng/ml, en comparación con un 27% en los coinfectados no cirróticos Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes sin tratamiento previo con CD4 > 250 células/μl (mujeres) o > 400 células/μl (hombres)
Etravirina	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso
<i>Inhibidores de la proteasa</i> Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD HD: se recomienda su uso potenciado (ATV/r 300/100) para compensar el descenso de concentración de ATV	IH moderada (Child-Pugh B 7–9): según un estudio en pacientes coinfectados con VHC con IH leve a moderada, el ATV no potenciado (400 mg/24 h) puede no llegar a alcanzar la Cmín deseada (6/9 pacientes con niveles subterapéuticos) IH grave: Datos limitados apoyan el uso de ATV no potenciado (400 mg/24 h) en pacientes en insuficiencia hepática en fase terminal pretrasplante

Darunavir	IR leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IR grave o en estado terminal: no hay datos. Sin embargo, debido a su limitada eliminación renal, no es de esperar que el aclaramiento total disminuya en pacientes con IR	(reducción del 28% en el AUC de ATV; la eliminación a través de la HD es de sólo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	En 9 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATV/r, la C_{mín} fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa. Un estudio en 12 pacientes coinfectados por VHC tratados con ATV/r, el AUC fue solo un 36% superior en los pacientes cirróticos (n=7) Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso
Fosamprenavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	FPV (no potenciado): Utilizar solamente en pacientes sin tratamiento previo IH leve a moderada (Child-Pugh 5–8): 700 mg c/12 h IH grave (Child-Pugh > 9): 350 mg/12 h Utilizar con precaución. Se recomienda la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible FPV/r en pacientes con o sin tratamiento previo: IH leve (Child-Pugh 5–6): 700 mg c/12 h+RTV 100 mg/24 h IH moderada (Child-Pugh 7–9): 450 mg c/12 h+RTV 100 mg/24 h IH grave (Child-Pugh > 9): 300 mg c/12 h+RTV 100 mg/24 h Utilizar con precaución. Se recomienda la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Indinavir	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD	IDV (no potenciado): IH leve a moderada: 600 mg c/8 h IH grave: no hay datos Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible IDV/r: Algunos pacientes coinfectados con VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/r 400/100 mg C/12 h o, incluso IDV/r 200/100 mg c/12 h Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Lopinavir/r	No requiere ajuste de dosis	HD: El AUC de LPV/r en 13 pacientes en HD fue equivalente a la de pacientes con función renal normal. No ajuste de dosis CAPD: no hay datos. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de CAPD	Diferentes estudios indican que la farmacocinética de LPV/r no se modifica de modo importante en presencia de insuficiencia hepática, aunque las concentraciones de RTV son algo mayores En un estudio 11 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) la C_{mín} fue comparable a la obtenida en 28 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Nelfinavir	No requiere ajuste de dosis	HD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de HD de 4 h	Dosis habitual (aunque en presencia de IH aumenta el AUC de NFV entre un 49% y un 69%, los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad)

Tabla 17 (continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
		CAPD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la CAPD. En un paciente tratado con 1.250 mg c/12 h de NFV, las concentraciones en el líquido de diálisis fueron inferiores al límite de detección	Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	No usar RTV a dosis plenas por el riesgo de hepatotoxicidad Ritonavir como potenciador farmacocinético; IH leve a moderada: dosis habitual; IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso
Saquinavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD. Datos de un paciente indican escasa eliminación a través de HD	IH leve (SQV/r): dosis habitual; IH moderada (SQV+/-RTV): no hay datos. Utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible; IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso (contraindicado en insuficiencia hepática descompensada)
Tipranavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de TPV/RTV, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD	Datos limitados. Elevado riesgo de toxicidad hepática: TPV/r se ha relacionado con casos de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunos casos mortales. Se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes coinfectados por VHB o VHC, por el aumento de riesgo de hepatotoxicidad que presentan; IH leve (Child-Pugh A): dosis habitual; IH moderada o grave (Child-Pugh B y C): contraindicado
<i>Inhibidores de la fusión</i> Enfuvirtide	No requiere ajuste de dosis	HD: No requiere ajuste de dosis (datos limitados)	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual
<i>Inhibidores correceptor CCR5</i> Maraviroc	En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 probablemente no requiera ajuste de dosis. Sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con Cl < 80 ml/min y que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto TPV/r), ketoconazol, itraconazol, claritromicina o telitromicina: en estos casos administrar c/24 h. En combinación con SQV/r reducir el intervalo a c/24 h si Cl entre 80 y 50 ml/min, c/48 h si Cl < 50-30 ml/min y c/72 h si Cl < 30 ml/min (Estos ajustes de dosis se recomiendan basándose en simulaciones farmacocinéticas, sin que su seguridad y eficacia hayan sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización)	No hay datos	Datos de un estudio con dosis únicas de 300 mg MVR. En comparación con los voluntarios con función hepática normal IH leve: +25% AUC IH moderada: +45% AUC Se desconoce la importancia clínica que estos aumentos pueden suponer Se han descrito casos de hepatotoxicidad precedidos de una reacción alérgica sistémica
<i>Inhibidores de la integrasa</i> Raltegravir	No requiere ajuste de dosis	No hay datos. Dado que se desconoce su posible eliminación a través de la HD, se recomienda dosificar post- HD	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis; IH grave: no hay estudios. Utilizar con precaución

ATV: atazanavir; AUC: área bajo la curva; CAPD: diálisis peritoneal; Cl: aclaramiento de creatinina en ml/min; EFV: efavirenz; FPV: fosamprenavir; GZDV: metabolito glucurónico; HD: hemodiálisis; IDV: indinavir; IH: insuficiencia hepática; IP: inhibidores de la proteasa; IR: insuficiencia renal; NFV: nelfinavir; NRAD: no requiere ajuste de dosis; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TI: transcriptasa inversa; VHC: virus de la hepatitis C.

TPV/r en estado de equilibrio es de inducción de la P-gp. Debido al efecto antagónico de inhibición del CYP3A4 e inducción de la P-gp, es difícil predecir el efecto neto del TPV/r sobre fármacos que sean sustratos de ambos.

- Antagonistas del correceptor CCR5: el MVC es sustrato del CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor. Los inhibidores e inductores del CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos del MVC, por lo que se recomiendan cambios en su dosis (tabla 9)^{555–558}. En general se ajustarán las dosis como sigue: 150 mg en BID cuando se administra con inhibidores del CYP3A4 como por ejemplo IP/r (con excepción del TPV/r y el FPV/r); 600 mg en BID cuando se administra con fármacos inductores como EFV o rifampicina (con excepción de la NVP), en ausencia de inhibidores potentes, en cuya presencia predomina el efecto inhibidor, se administrarán 150 mg en BID; 300 mg en BID con otros fármacos (incluyendo TPV/r y FPV/r)^{559–581}.
- Int. El RAL no es sustrato ni influye en la actividad del CYP. Se metaboliza por glucuronización, sin inhibir ni inducir esta enzima. Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomiendan cambios en su dosificación por el amplio margen terapéutico de este fármaco (tabla 9)^{582–596}.
- Inhibidores de la fusión. La ENF se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos. No es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros FAR. No es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes.

En las tablas 6–9 se especifican las dosis de los FAR cuando se administran en combinación con otros FAR^{597–604} o con otros fármacos (antituberculosos^{605,606}, metadona^{607–654}, estatinas^{655–697}, interferón/ribavirina u otros^{547,698–723} y las asociaciones contraindicadas o no recomendadas)^f. Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar la ficha técnica y la información actualizada de las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

En la tabla 18 se especifican los ajustes de dosis de los FAR en caso de insuficiencia renal o hepática.

Algunas interacciones farmacodinámicas son de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre ZDV y d4T. Desde el punto de vista de la coinfección por el VHC, tiene interés conocer que la ribavirina ha mostrado antagonismo in vitro con ZDV y d4T⁷²⁴. Sin embargo, en el subestudio farmacocinético del APRICOT, esta interacción no se produjo in vivo.

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

Recomendaciones

- Se deben reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, los productos naturales y las medicinas alternativas para evaluar posibles interacciones.
- Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario.

- Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren 2 o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes para evitar toxicidad o la ineficacia terapéutica (*nivel C*).

Hepatopatía crónica y tratamiento antirretroviral

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

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento antirretroviral e historia natural de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C y B

En pacientes coinfectados por el VIH y virus hepatotropos, la buena situación inmunológica, el control de la replicación viral del VIH y el recibir TARV se asocian a mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática^{725–731}. Se ha descrito la capacidad del VIH para infectar células estrelladas hepáticas y promover su activación con incremento de la síntesis de colágeno, lo que sugiere que la replicación del VIH puede contribuir directamente al mayor desarrollo de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados⁷²⁴. Por esto, aun en ausencia de ensayos clínicos o estudios de observación prospectiva que valoren el impacto del TARV en la evolución de la fibrosis hepática en cohortes de pacientes coinfectados, las evidencias anteriormente descritas respaldan el control precoz de la replicación del VIH y el mantenimiento de una buena situación inmunológica en estos pacientes.

Recomendaciones

- En pacientes coinfectados por el VHC se debe adelantar el inicio del TARV con cifras de linfocitos CD4 por encima de 350 células/ μ l, e individualizar la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente (*nivel C*)^{729–732}.
- En pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB), el TARV se debe iniciar cuando esté indicado el tratamiento del VHB (*nivel C*)⁷³².

Toxicidad hepática de los fármacos antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

La toxicidad hepática se ha descrito con todas las familias de FAR, aunque con incidencia y mecanismos patogénicos diferentes^{13,733–735}. La incidencia real es difícil de estimar por problemas metodológicos⁷³⁶. En primer lugar, el diagnóstico de toxicidad hepática por un fármaco implica una relación temporal y la exclusión de otras causas de elevación de enzimas hepáticas (EEH), y estos criterios no se cumplen en la mayoría de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC/VHB con EEH. En segundo lugar, la definición de los distintos grados de hepatotoxicidad no es uniforme. En los ensayos clínicos se suele definir como hepatotoxicidad grave a una elevación mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad de ALT o AST⁷³⁷. Sin embargo, esta definición está limitada al no considerar el fallo hepático, no tener en cuenta la hepatotoxicidad colestásica o mixta y ser más

^f Se han incluido solamente las referencias sobre interacciones de los últimos 3 años, el resto puede consultarse en la página web <http://www.interacciones-hiv.com>

sensible para detectar hepatotoxicidad en pacientes con valores basales de aminotransferasas elevados. Para resolver este último problema se acepta considerar EEH grave asintomática a los incrementos de ALT o AST superiores a 3,5 veces la cifra basal para los pacientes con niveles elevados de aminotransferasa basales⁷³⁸.

En pacientes infectados por el VIH, la coinfección por el VHC/VHB aumenta de 2 a 10 veces las posibilidades de desarrollar EEH durante el TARV, aunque el desarrollo de fallo hepático debido a la hepatotoxicidad por TARV es raro y generalmente sucede en pacientes con hepatopatía avanzada subyacente. La incidencia de hepatotoxicidad aumenta en pacientes con hepatopatía previa^{738–740}. De este modo, en pacientes coinfectados por el VIH/VHC tratados con TARV, la frecuencia de EEH grave asintomática es superior en los que presentan una fibrosis avanzada (estadios F $\geq$ 3)⁷⁴¹.

En pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, el tratamiento de la hepatitis C reduce de modo notable el riesgo de toxicidad hepática^{742,743}.

Recomendaciones

- No se puede contraindicar ningún FAR en caso de coinfección por el VHC/VHB si la función hepática está preservada (*nivel B*), pero se debe priorizar el uso de FAR con el menor potencial de hepatotoxicidad (*nivel C*)^{733–735}.
- Se debe retirar el TARV en caso de hepatitis sintomática y en la asintomática si se sospecha que se debe a toxicidad mitocondrial, RHS o hiperaminotransferinemia de grado 4 (*nivel C*)^{734,735}.
- En caso de hepatitis asintomática con hiperaminotransferinemia de grado 3, se debe considerar la suspensión del TARV en función de la situación clínica, inmunológica y virológica de los fármacos utilizados y de la historia previa de exposición a FAR (*nivel C*)^{734,735}.

Uso de antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

La hepatopatía crónica puede alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los FAR con incremento de toxicidad o alteración de la actividad antiviral^{657,681,690,744–748}. Se sabe que la hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular es una situación muy frecuente y la experiencia acumulada sugiere que se pueden usar los FAR a las dosis habituales y que su eficacia no está afectada. Sin embargo, en la insuficiencia hepatocelular se reduce el metabolismo de fármacos por vía P450 y la glucuronooconjugación. No hay datos sobre el TARV en casos de hepatitis aguda (tabla 17).

Recomendaciones

- Se debe evaluar el grado de fibrosis hepática y el grado de función hepática en los pacientes coinfectados por virus hepatotropos ya que pueden condicionar la elección del TARV, las dosis prescritas de los FAR y la estrategia de monitorización de su eficacia y toxicidad (*nivel C*)^{738–741}.
- Los FAR se pueden usar a las dosis habituales en caso de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular o con insuficiencia hepatocelular leve (Child A), extremando la vigilancia por el mayor riesgo de toxicidad (*nivel B*)^{657,681,690,744–748}.
- En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular, se deberá ajustar la dosis de los fármacos, idealmente mediante la determinación de niveles plasmáticos, o en su ausencia, mediante las recomendaciones de la **tabla 17** (*nivel C*)^{657,681,690,744–748}.

- En caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el TARV y reintroducirlo una vez superado el problema (*nivel C*)^{657,681,690,744–748}.

Tratamiento antirretroviral en pacientes en tratamiento de la hepatitis por el virus C

El tratamiento recomendado de la hepatitis crónica por el VHC en pacientes coinfectados por el VIH es la combinación de interferón pegilado y ribavirina^{749–757}. Por otro lado, se han descrito brotes de hepatitis aguda C en homosexuales infectados por el VIH^{758–761}, para cuyo tratamiento se recomienda interferón pegilado en caso de que la viremia C persista detectable a las 12 semanas^{762–765}. La duración óptima del tratamiento en ambos casos está por definirse⁷⁶⁵. El uso simultáneo de interferón pegilado y ribavirina con los FAR puede afectar tanto a la eficacia como a la seguridad de ambos^{765–767}. Se han comunicado datos de estudios retrospectivos que sugieren una disminución de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina si el TARV incluía ABC^{702,768,769}. Por el contrario, en estudios donde la ribavirina se ajustaba al peso no se ha observado esta asociación^{770,771}. Hasta que se confirmen estos datos no se pueden establecer recomendaciones firmes. Sin embargo, parece razonable evitar, si es posible, el ABC durante el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes con menor probabilidad de respuesta. En caso de que el TARV incluya ABC, deberá asegurarse que la dosis de ribavirina sea superior a 13,6 mg/kg.

Los niveles plasmáticos de EFV aumentan en pacientes cirróticos por encima del dintel de toxicidad del SNC en un alto porcentaje de pacientes^{657,772}, por lo que si se usa EFV en este escenario, debería hacerse con monitorización de los niveles del fármaco para evitar la sobreexposición a este. Por último, se ha comunicado que una sustancial proporción de pacientes en tratamiento estable con ATV experimentan hiperbilirrubinemia e ictericia tras el inicio de tratamiento para la hepatitis C con interferón mas ribavirina. Este hecho podría deberse al incremento de bilirrubina asociado a la hemólisis por ribavirina y a la afectación del normal aclaramiento de bilirrubina debido a la inhibición competitiva del ATV⁷⁷³.

Recomendaciones

- El TARV no debe iniciarse simultáneamente con el tratamiento del VHC (*nivel C*)⁷⁶⁴.
- Cuando se traten simultáneamente el VIH y el VHC, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente para detectar reacciones adversas (*nivel B*)^{765–767}.
- No se debe asociar la ribavirina con ddI (*nivel B*)⁷⁶⁴.
- Se evitará el uso simultáneo de ribavirina con ZDV (*nivel B*)⁷⁶⁴.
- En todo paciente coinfectado por el VIH y virus hepatotropos se debe procurar que el tratamiento con ribavirina se ajuste al peso. Esta recomendación debe extremarse en caso de tratamiento concomitante con ABC (*nivel C*).
- No se considera necesario modificar la estrategia de monitorización del VIH durante el tratamiento simultáneo de la infección por el VHC (*nivel C*)⁷⁶⁴.

Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados

Los FAR activos frente al VIH y al VHB son 3TC, FTC y TDF^{732,774–782}. Si alguno de ellos se retirara de un TARV que fracasase, podría originar en coinfectados por VHB un rebrote del virus con daño hepatocelular⁷⁸³. El tratamiento de la hepatitis por

VHB con 3TC o FTC en monoterapia facilita la aparición de resistencias al VIH^{777–782}. El entecavir, un fármaco activo frente al VHB, ha demostrado actividad frente al VIH y capacidad para inducir igualmente mutaciones, como la M184V^{777,779}.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el TARV usando la asociación de TDF+FTC (o 3TC) como AN en pacientes coinfectados que requieran tratamiento del VIH o el VHB (*nivel C*)^{732,779}
- Si se requiere tratamiento del VHB y se decide no tratar el VIH, se recomienda usar fármacos que no induzcan resistencias al VIH (*nivel C*)^{732,779}
- No debe usarse entecavir en pacientes infectados por el VIH, salvo que su replicación esté controlada con otros fármacos (*nivel B*)^{732,779}
- En pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda la 3TC, la FTC o el TDF, se debe incluir en el TARV otro fármaco con actividad anti-VHB (*nivel C*)^{732,779}

Tratamiento antirretroviral en el embarazo y prevención de la transmisión materno-fetal

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

La tasa de transmisión vertical ha variado entre el 2–48%, dependiendo del tratamiento de la madre, la profilaxis del niño expuesto y el tipo de lactancia^{784,785}. En el mundo desarrollado, el éxito del TARV y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical han reavivado el interés por la procreación en parejas en las que uno o ambos miembros están infectados. A continuación se resumen las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones del TARV en el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Si se quiere más información se aconseja la lectura de los documentos más amplios incluidos en la bibliografía⁷⁸⁴.

El riesgo de transmisión vertical depende de varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.), pero la CVP de la madre durante el embarazo y en el parto es el factor determinante⁷⁸⁶. Aunque existe una relación clara entre CVP materna y riesgo de transmisión, no se conoce un nivel por encima del cual la transmisión sea del 100% ni tampoco un dintel por debajo del cual se garantice que no haya transmisión. Se ha descrito que la tasa de transmisión en mujeres en TARV y con CVP inferior a 1.000 copias/ml es del 0,96% y 10 veces superior (9,8%) en mujeres no tratadas con CVP inferior a 1.000 copias/ml, lo que enfatiza la importancia del TARV, incluso en caso de CVP baja^{787,788}.

Para una correcta prevención de la transmisión vertical es imprescindible que la mujer sepa su situación de infectada. Por esto es obligado efectuar la serología frente al VIH a todas las embarazadas, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. Una vez conocida la seropositividad, las estrategias que se han perfilado como más importantes han sido el TARV, la cesárea programada y evitar la lactancia⁷⁸⁹.

Los ensayos clínicos aleatorizados efectuados en el campo de la transmisión materno-fetal han permitido extraer una serie de conclusiones aplicables en la práctica diaria: el tratamiento con ZDV (500 mg/día de ZDV vía oral, desde las 14 y las 34 semanas, ZDV intravenosa en el parto y ZDV oral al neonato durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión del 25,5 al 8,3⁷⁹⁰. Solo una parte de esta eficacia se correlaciona con un descenso de la CVP materna; la hipótesis más aceptada es que se deba a efecto profilaxis postexposición (PPE)⁷⁹¹.

Una dosis única de NVP en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en un 50% y mantiene su efectividad a los 18 meses en niños que se alimentan con lactancia materna^{792,793}. Sin embargo, la aparición de la mutación K103N en más del 65% de los casos²⁹³ desaconseja el uso de esta estrategia en nuestro medio y la cuestiona en países pobres en recursos⁷⁹⁴.

Se ha demostrado en estudios de cohortes que la combinación de ZDV y 3TC reduce la transmisión vertical a un 1,6%^{795–798} y, en algunos estudios observacionales que incluyen mujeres con TARV con un IP, no ha habido transmisión vertical (0%; IC95%: 0–2). Cifras inferiores al 3% se están observando tanto en nuestro país como en Europa y EE. UU.^{799,800}.

Tabla 18

Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA*	Paso a través de placenta (cociente RN/madre)	Carcinogenicidad (animales)	Teratogenicidad (animales)
Zidovudina	C	0,85	Sí	Sí
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,76	Sí	No
Lamivudina	C	1	No	No
Abacavir	C	Si (ratas)	Sí	Sí
Tenofovir	B	0,95–0,99	Sí	No
Emtricitabina	B	0,4–0,5	No	No
Saquinavir	B	Mínimo	No	No
Indinavir	C	Mínimo	Sí	No
Ritonavir	B	Mínimo	Sí	Sí
Nelfinavir	B	Mínimo/Variable	Sí	No
Fosamprenavir	C	¿?	Sí	No
Lopinavir	C	0,07–0,3	Sí	Sí
Atazanavir	B	Mínimo/Variable	Sí	No
Tipranavir	C	¿?	No completado	No
Darunavir	B	¿?	Sí	No
Nevirapina	B	1	Sí	No
Efavirenz	D	1	Sí	Sí
Etravirina	B	¿?	No completado	No
Enfuvirtida	B	No (basado en muy pocos datos)	No realizado	No
Maraviroc	B	¿?	No	No
Raltegravir	C	Ratas (1,5–2,5) Conejos (0,02)	No completado	No

FDA: Food and Drug Administration.

Los datos de seguridad de los FAR para el feto son limitados (tabla 18). De los datos disponibles, se pueden destacar: 1) la ZDV es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio indicó riesgo de toxicidad mitocondrial en niños; 2) el EFV es un fármaco potencialmente teratogénico, por lo que está contraindicado al menos durante el primer trimestre; 3) es posible que los IP se asocien a bajo peso al nacer⁸⁰¹ o prematuridad⁸⁰²; 4) la seguridad de otros fármacos es aun peor conocida y, aunque se catalogan como categoría «B» o «C» de la FDA (tabla 18), los datos disponibles de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados. Se tiene escasa información del TDF, el ATV, el FPV y el IDV, y muy escasa del TPV, el DRV, el RAL, la ETR y el MVC. Por esto se deben evitar estos fármacos, salvo en pacientes embarazadas en fracaso, en cuyo caso deberemos orientarnos en función de la poca información disponible; 4) en un registro establecido en 1989 (Antiretroviral Pregnancy Registry) se recogen de forma prospectiva los datos de exposición a FAR y la evolución de 10.405 niños expuestos a antirretrovirales durante el embarazo. La prevalencia de malformaciones entre los expuestos en el primer trimestre es del 2,9% de los nacidos vivos, cifra que no difiere de la población no expuesta (2,7%)⁸⁰³.

En cuanto a la madre, cabe reseñar que se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en gestantes, que pueden estar más predispuestas a esta complicación. Estos efectos secundarios se asociaron inicialmente a ZDV, pero posteriormente se han descrito casos relacionados con d4T. La FDA ha comunicado 3 muertes maternas por acidosis láctica y 3 muertes fetales en mujeres tratadas con d4T y ddI como AN, por lo que desaconseja esta combinación. La acidosis láctica grave, no letal, se ha comunicado con otros AN⁸⁰³. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces más frecuente en gestantes con cifras de linfocitos CD4 superiores a 250 células/μl.

La cesárea programada (antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical se ha mostrado útil en algunas situaciones⁸⁰⁴. En un metaanálisis de estudios de cohorte, la cesárea programada redujo el riesgo de transmisión cerca del 50% (OR: 0,43; IC95%: 0,33–0,56). La transmisión disminuyó en un 87% cuando coincidían cesárea programada y tratamiento con ZDV (anteparto, intraparto y posparto)⁷⁹⁶. En parejas madre-hijo que recibieron ZDV (anteparto, intraparto y posparto), la transmisión vertical fue del 2% entre las 196 madres a las que se les realizó cesárea electiva y del 7,3% en las 1.255 madres con otras formas de parto.

Los datos disponibles sugieren que si en el momento del parto la CVP es inferior a 1.000 copias/ml, la cesárea electiva no disminuye el riesgo de transmisión del parto vaginal (el 0,8 frente al 0,7%)⁸⁰⁵. La morbilidad relacionada con la cesárea en los países desarrollados no parece ser importante⁸⁰⁶. La lactancia está contraindicada. En países en vías de desarrollo existen datos sobre la utilidad del TARV para reducir la transmisión, con la limitación de la lactancia a los 6 primeros meses de vida.

Recomendaciones

- El test del VIH debe efectuarse a toda mujer embarazada (*nivel B*). Si hay prácticas de riesgo, debe repetirse en el tercer trimestre⁸⁰⁷.
- En las mujeres que llegan al parto sin conocer su estado respecto al VIH, se debe hacer un test rápido, ya que la cesárea electiva reduce la transmisión un 50% (*nivel B*).
- El objetivo del TARV en la gestación es conseguir una CVP indetectable (*nivel B*). La ZDV debe incluirse en el TARV, siempre que no haya resistencia o toxicidad grave

documentadas previamente o dudas respecto a la adherencia, que se administrará durante el embarazo, en el parto y al recién nacido. Si se sabe que hay resistencias a la ZDV, debe indicarse por vía intravenosa durante el parto y al recién nacido (*nivel A*).

- Se debe informar a la madre de las ventajas del TARV para ella y su utilidad para reducir la transmisión vertical. Se debe informar igualmente de los efectos secundarios conocidos de los fármacos y de las incertidumbres respecto a la seguridad, tanto para ella como para el feto, a medio y largo plazo. Se deben realizar controles periódicos. Es fundamental planificar el control de la CVP antes del parto, hacia las 32–36 semanas, para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no (*niveles B y C*).
- No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico (como EFV) (*nivel A*) o con riesgo de toxicidad sobre el feto (IDV). Asimismo, deben evitarse, en la medida de lo posible, fármacos cuyo riesgo no es bien conocido (FPV, TDF, ATV, DRV, TPV, ENF, MVC, ETR y RAL) (*nivel C*).
- Se desaconseja la combinación de d4T+ddI por el riesgo de acidosis láctica (*nivel B*). Si no hay otras alternativas, el uso de esta combinación obliga a un seguimiento muy estrecho de la paciente (*nivel C*).
- Se desaconseja la utilización de NVP en monoterapia (*nivel A*). Tampoco se recomienda el inicio de TARV con NVP en mujeres con cifras de linfocitos CD4 superiores a 250 células/μl si existen otras alternativas (*nivel B*).
- Si no se consigue una CVP suficientemente baja (< 1.000 copias/ml) o en el caso de que la mujer decida no llevar TARV o hacerlo solo con ZDV, se debe indicar una cesárea programada en la semana 37–38 (*nivel A*).
- Las pacientes que quedan embarazadas en fracaso virológico tienen el mayor riesgo de transmisión. En esta situación, se debe efectuar un estudio de resistencias para guiar el TARV (*nivel C*); debe utilizarse también ZDV (en el parto) e indicar cesárea programada en la semana 37–38 (*nivel C*).
- Las pacientes que conozcan su condición de infectadas muy cerca del parto deben recibir TARV. Además, debe recomendarse la cesárea programada si no consiguen una CVP inferior a 1.000 copias/ml (*nivel A*).
- La dosis de ZDV intravenosa durante el parto es de 2 mg/kg la primera hora y posteriormente 1 mg/kg/h hasta la ligadura del cordón. Al recién nacido se le administran 2 mg/kg/cada 6 h durante 6 semanas, empezando tras el alumbramiento (*nivel A*).

Profilaxis postexposición

Profilaxis postexposición ocupacional

El uso de TARV tras una exposición profesional al VIH reduce el riesgo de transmisión de este, aunque se han documentado transmisiones a pesar de una PPE correcta con 3 fármacos. El riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada oscila entre el 0,24–0,65% y es del 0,09% tras un contacto con mucosas o piel no intacta⁸⁰⁸. Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH son pinchazo profundo (OR: 15; IC95%: 6,0–41), con sangre visible en el dispositivo (OR: 6,2; IC95%: 2,2–21), recién extraído de vena o arteria (OR: 4,3; IC95%: 1,7–12) en paciente fuente con enfermedad avanzada (OR: 5,6; IC95%: 2–16). La PPE con monoterapia (ZDV) reduce la transmisión un 81% (OR: 0,19; IC95%: 0,06–0,52)⁸⁰⁹. No existen estudios comparados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el momento de inicio, la duración o los

fármacos o combinaciones por emplear tras una exposición accidental.

Por modelos animales y estudios de caso-control sabemos que la PPE es tanto más eficaz cuanto antes se inicie⁴⁹⁹. Su duración no está establecida, pero en modelos animales los períodos de 3 o 10 días son menos eficaces que los de 28 días, por esto se ha consensuado el recomendar 4 semanas. No existen estudios que demuestren que la PPE con 3 fármacos sea mejor que con 2, aunque prevalece la opción de indicar tratamiento triple de modo similar al TARV de inicio. La elección de los FAR dependerá de los efectos adversos potenciales y de las preferencias de los sanitarios, teniendo en cuenta que la intolerancia a los FAR entre el personal sanitario es muy elevada (50%).

Para establecer la necesidad de profilaxis debemos conocer el tipo de exposición y solicitar, tras consentimiento informado, serología rápida frente al VIH, el VHB y el VHC del paciente fuente y del trabajador.

En las exposiciones que precisen profilaxis se recomienda un TARV que incluya 2 AN, con un IP potenciado. En los casos que no pueda administrarse un TARV basado en IP o que sea intolerante, la sustitución de este por EFV (se debe recordar que no puede administrarse embarazadas) o la combinación de ZDV+3TC+TDF podrían ser buenas opciones^{810–812}. La NVP no es aconsejable por las posibles toxicidades cutáneas y hepáticas⁸¹⁰.

En caso de conocer o sospechar que el paciente fuente tiene un virus resistente, se deben seleccionar FAR sin resistencia cruzada. Se ha demostrado que una elevada proporción de virus de los casos fuente presentan mutaciones de resistencia, especialmente a AN y NN⁸¹³. El MVC, el RAL o el T20 no se recomiendan para PPE, salvo en casos excepcionales de multiresistencia. El PNS/Gesida⁸¹⁴, la EACS^{548,815} y otros organismos han actualizando las recomendaciones de TARV postexposición ocupacional y no ocupacional cuyo texto está disponible en sus respectivas páginas web.

A toda persona que se haya evaluado por PPE debe ofrecérsele un plan de seguimiento que incluirá información, apoyo psicológico y control de los posibles síntomas de primoinfección. Si se le prescribió PPE, se debe controlar dentro de las primeras 72 hs para revalorar necesidad de profilaxis y conocer si el trabajador ha presentado reacciones adversas, interacciones y problemas de adherencia. Se programarán controles analíticos y serológicos a las 4 semanas y a los 3 y 6 meses.

Recomendaciones (niveles B y C)

- Los servicios sanitarios deben disponer de un manual escrito sobre las actuaciones y las derivaciones que se deben seguir en el caso de exposición al VIH, profesional o no, con disponibilidad de diagnóstico serológico rápido y con accesibilidad de 24 h a los fármacos utilizados en la PPE.
- Se debe valorar el caso fuente (VIH confirmado o sospechoso), el estado serológico de la persona expuesta y las características de la exposición para indicar la PPE.
- La administración de PPE debe iniciarse lo antes posible, mejor en las primeras 4 h, y hasta las 72 h. No está indicada después de 72 h y su duración será de 4 semanas.
- Cuando esté indicada la PPE, se recomienda una pauta convencional con 3 FAR. Se recomiendan combinaciones fijas (TDF+FTC o ZDV+3TC), asociadas a un IP potenciado (similar al tratamiento de inicio). Si no se puede administrar TARV basado en IP, podría sustituirse el IP potenciado por EFV o bien por un tratamiento con 3 AN: ZDV/3TC+TDF o TDF/FTC+ZDV.
- Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencia a uno o varios fármacos, la profilaxis no debe

retrasarse y debe incluir medicamentos sin resistencia cruzada.

- En caso de duda sobre la indicación de la PPE, se recomienda administrar la primera dosis de forma inmediata y valorar su continuidad en las 24 h posteriores por parte de un experto en infección por el VIH.
- El seguimiento debe incluir la revaloración de la indicación a las 24–72 h del inicio del TARV y control del cumplimiento y la tolerabilidad del TARV así como serología al VIH, el VHB y el VHC (estos en caso de fuente infectada o con sospecha) a los 1, 3 y 6 meses tras la exposición.

Profilaxis postexposición no ocupacional

La indicación de la PPE no ocupacional se basa en la patogenia de la infección por el VIH, en estudios observacionales realizados principalmente en mujeres víctimas de violaciones y en hombres con prácticas sexuales con otros hombres de alto riesgo, en la información procedente de otras profilaxis frente al VIH (exposición ocupacional, transmisión vertical) y en datos de experimentación animal. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no ocupacional con FAR.

El mayor riesgo de transmisión es la relación anal receptiva no protegida (0,5–3%) con varón VIH+, seguido del intercambio de jeringuillas (0,67%), la punción percutánea con VIH+ (0,3%), la relación vaginal receptiva (0,05–0,8%) o la vaginal o anal insertiva (0,05–0,065%). La relación orogenital receptiva e insertiva tiene un riesgo menor (0,005–0,01%)^{815–817}. Aumentan también el riesgo la presencia de ITS o las agresiones sexuales.

Inicialmente existió cierta preocupación de que la extensión de la PPE no ocupacional pudiera reducir las medidas de prevención primaria al existir una supuesta «profilaxis para el día después» y relajar la seguridad en las prácticas sexuales o de las inyección de drogas. Sin embargo, se ha demostrado que si la PPE no ocupacional se acompaña de la oportuna intervención educativa se pueden reducir las prácticas de riesgo⁸¹⁸. Es importante en este sentido realizar una historia sexual en la primera visita y de forma periódica, junto con cribado de ITS, y discutir con el paciente los métodos para la prevención de la transmisión del VIH en las relaciones sexuales. Algunos problemas de la PPE no ocupacional son que a menudo no se conoce la situación serológica de la fuente, el inicio de la profilaxis suele ser más tardío y el nivel de abandonos suele ser más alto, ya sea por efectos adversos de los FAR o por simples pérdidas del seguimiento⁸¹⁸. Estudios de coste-eficacia demuestran que únicamente las relaciones de alto riesgo con fuentes documentadas HIV positivas son coste-efectivas⁸¹⁹.

En las recomendaciones de los CDC⁸¹⁵ y del PNS/Gesida⁸¹⁴ se insiste en 2 aspectos claves de la PPE no ocupacional: 1) la actuación médica no debe ceñirse exclusivamente a valorar la indicación de PPE con FAR, sino que debe contemplar la oferta de la prueba para el VIH, la educación sanitaria para la reducción del riesgo de adquisición del VIH, la valoración del riesgo de transmisión de otras infecciones y el seguimiento clínico, y 2) la decisión de llevar a cabo PPE con FAR ha de ser tomada por el médico y el paciente de forma individualizada, valorando sus beneficios y sus riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas. La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico o las prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TARV recibido por el paciente fuente en caso de estar infectado por el VIH y la existencia de factores de riesgo añadidos^{820–823} (tabla 19).

Tabla 19
Recomendaciones de profilaxis postexposición

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

/r: potenciado con ritonavir; 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; IP: inhibidor de la proteasa; IM: intramuscular; IV: intravenosa; SC: subcutánea; TDF: tenofovir; UDPV: usuarios de drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ZDV: zidovudina.
* En casos de intolerancia o imposibilidad de usar TARV basados en IP/r.

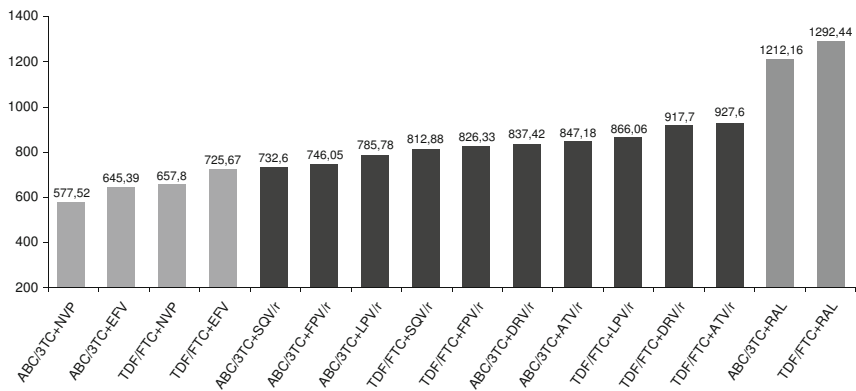


Figura 2. Coste mensual de los tratamientos preferentes (según tabla 4).

La elección de los FAR, el inicio y la duración es similar a la PPE ocupacional, con la salvedad de que el EFV no es aconsejable por su baja concentración en las secreciones genitales (inferior al 10% de concentración en plasma) y su posible efecto teratógico⁸¹².

Recomendaciones (nivel C)

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

Nuevas estrategias

Interrupciones supervisadas del tratamiento

Las interrupciones supervisadas del TARV (IST) se plantearon inicialmente con algunos de los siguientes objetivos: 1) estimu-

lación de la respuesta inmunitaria celular en pacientes con CVP indetectable (autoinmunización); 2) reversión de mutaciones del VIH en pacientes en multifracaso antes del TARV de rescate, y 3) reducción de la exposición al TARV, principalmente en pacientes con CVP indetectable, para prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida y, en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas).

Prácticamente se han abandonado los 2 primeros planteamientos al no obtener resultados positivos^{820–823}. El planteamiento teórico de la IST para la autoinmunización era conseguir, mediante brotes de replicación viral intermitente, la estimulación de la respuesta inmunitaria específica frente al VIH con el fin de conseguir una baja replicación viral que permitiera mantener a los pacientes libres de TARV durante períodos prolongados. Algunos estudios demostraron que, aunque era posible inducir una respuesta inespecífica frente al VIH, el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia del TARV fue muy bajo^{821–823}.

Las IST previas a un TARV de rescate con el objetivo de revertir las resistencias a los FAR^{824,825} y mejorar la respuesta a este no han demostrado beneficio virológico o inmunológico^{377,378,826,827} y durante la IST existe un mayor riesgo de progresión clínica.

En un contexto similar, en pacientes con CVP detectable y en multifracaso, se han experimentado las llamadas interrupciones parciales de tratamiento. Estas consisten en interrumpir los IP manteniendo los AN a los que el virus es resistente. Con esta estrategia se perpetúan las mutaciones virales que condicionan baja capacidad replicativa, se contiene la replicación viral y se preserva los linfocitos CD4^{192,827}. Por tanto, esta estrategia de

Tabla 20

Coste mensual de los antirretrovirales de uso más frecuente*

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL+4% IVA)	Coste/ unidad	Unidades/ mes	Coste/ mes	Coste/ mes RTV	Coste total mensual de la pauta	Pauta
<i>Análogos de nucleósido y nucleótido</i>									
Abacavir	Ziagen	300 mg 60 comp.	234,72	3,91	60	234,72		234,72	ABC 300 mg/12 h
Didanosina	Videx	40 mg 30 cáps.	160,56	5,35	30	160,56		160,56	ddl 400 mg/24 h
Didanosina	Videx	250 mg 30 cáps.	100,34	3,34	30	100,34		100,34	ddl 250 mg/24 h
Emtricitabina	Emtriva	200 mg 30 cáps.	153,24	5,11	30	153,24		153,24	FTC 200 mg/24 h
Estavudina	Zerit	40 mg 448 cáps.	1.213,84	2,71	60	162,57		162,57	d4T 40 mg/12 h
Estavudina	Zerit	30 mg 448 cáps.	1.174,65	2,62	60	157,32		157,32	d4T 30 mg/12 h
Lamivudina	Epivir	300 mg 30 comp.	153,24	5,11	30	153,24		153,24	3TC 300 mg/24 h
Tenofovir	Viread	245 mg 30 comp.	300,25	10,00	30	300,25		300,25	TDF 300 mg/24 h
Zidovudina	Retrovir	300 mg 60 comp.	171,12	2,85	60	171,12		171,12	ZDV 300 mg/12 h
Zidovudina	Zidovudina combinopharm	300 mg 300 cáps.	615,18	2,05	60	123,04		123,04	ZDV 300 mg/12 h
<i>Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación</i>									
Abacavir+lamivudina	Kivexa	600/300 mg 30 comp.	369,76	12,33	30	369,77		369,76	Kivexa 1c/24 h
Emtricitabina+tenofovir	Truvada	200/245 mg 30 comp.	450,04	15,00	30	450,04		450,04	Truvada 1c/24 h
Zidovudina+LAMIVUDINA	Combivir	150/300 mg 60 comp.	302,03	5,03	60	302,03		302,03	Combivir 1c/12 h
Zidovudina+lamivudina+abacavir	Trizivir	300/150/300 mg 60 comp.	509,93	8,50	60	509,93		509,93	TZV 1c/12 h
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</i>									
Efavirenz	Sustiva	600 mg 30 comp.	275,63	9,19	30	275,63		275,63	EFV 600 mg/24 h
Nevirapina	Viramune	200 mg 60 comp.	207,68	3,46	60	207,68		207,68	NVP 200 mg/12 h
Etravirina	Intelence	100 mg 120 comp.	468,00	3,9	120	468,00		468,00	ETR 200 MG/12 H
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos</i>									
Efavirenz +emtricitabina+tenofovir	Atripla	600 mg 200 mg 245 mg Comp.	729,12	24,30	30	729,12		729,12	Atripla 1c/24 h
<i>Inhibidores de la protease</i>									
Atazanavir	Reyataz	200 mg 60 cáps.	454,05	7,57	60	454,05		454,05	ATV 400 mg/24 h
Atazanavir	Reyataz	150 mg 60 cáps.	454,05	7,57	60	454,05	23,36	477,42	ATV/r 300/100 mg/24 h
Atazanavir	Reyataz	300 mg 30 cáps.	454,05	7,57	60	454,05	23,36	477,42	ATV/r 300/100 mg/24 h
Darunavir	Prezista	300 mg 120 comp.	666,40	5,55	120	666,40	46,72	713,17	DRV/r 600/100 mg/12 h
Darunavir	Prezista	600 mg 60 comp.	666,40	11,11	60	666,40	46,72	713,17	DRV/r 600/100 mg/12 h
Darunavir	Prezista	400 mg 60 comp.	444,30	7,40	60	444,30	46,72	467,66	DRV/r 800/100 mg/24 h
Fosamprenavir	Telzir	700 mg 60 comp.	329,57	5,49	60	329,57	46,72	376,29	FPV/r 700/100 mg/12 h
Indinavir	Crixivan	400 mg 180 cáps.	272,22	1,51	120	181,48	46,72	228,20	IDV/r 800/100 mg/12vh
Lopinavir+ritonavir comp	Kaletra	120 comp.	416,02	3,47	120	416,02		416,02	LPV/r 2 comp/12 h
Nelfinavir	Viracept	250 mg 270 comp.	306,91	1,14	300	341,02		341,02	NFV 1250 mg/12 h
Saquinavir	Invirase	500 mg 120 comp.	316,11	2,63	120	316,12	46,72	362,84	SQV/r 1000/100 mg/12 h
Ritonavir	Norvir	100 mg 336 cáps.	261,65	0,78	60	46,72	46,72	46,72	RTV 100 mg/12 h
Tipranavir	Aptivus	250 mg 120 cáps.	733,20	6,11	120	733,20	93,44	826,64	TPV/r 500/200 mg/12 h

Tabla 20 (continuación)

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL+4% IVA)	Coste/ unidad	Unidades/ mes	Coste/ mes	Coste/ mes RTV	Coste total mensual de la pauta	Pauta
<i>Inhibidores de la fusión</i> Enfuvirtida	Fuzeon	90 mg/ml 60 viales	1.586,38	26,44	60	1.586,37		1586,37	T20 90 mg/ 12 h
<i>Inhibidores de la unión</i> Maraviroc	Celsentri	150 y 300 mg comp.	816, 00	13,6	60	816		816	MVC 300 (o 150) mg/12 h
<i>Inhibidores de la integrasa</i> Raltegravir	Isentress	400 mg 60 comp.	842,40	14,04	60	842,40		842,40	RAL 400 mg/ 12 h

/r: potenciado con ritonavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; MVC: maraviroc; NFV: nelfinavir; PVL: precio de venta laboratorio; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir.

* Precio de venta laboratorio más IVA (en euros).

interrupciones parciales de tratamiento podría plantearse en pacientes seleccionados hasta disponer de nuevos fármacos de rescate.

Las IST para reducir la exposición al TARV (vacaciones terapéuticas) tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida y reducir costes manteniendo la eficacia clínica e inmunológica^{828–838}. Los riesgos serían la presentación de un síndrome retroviral agudo con rebrote viral, el deterioro inmunológico y la progresión clínica, la aparición de nuevas mutaciones (resistencia), más posibilidades de transmisión del VIH y el aumento de enfermedades cardiovasculares y hepáticas no diagnósticas de sida^{830,833}.

No es fácil comparar los resultados de los estudios publicados o comunicados por diferencias en el diseño, tipo de pacientes incluidos, criterios para suspender o reiniciar el tratamiento, etc. Algunos estudios han mantenido interrupciones fijas^{830,833,839} mientras que en otros las IST se han basado en las cifras de linfocitos CD4^{831,834,839} e incluso de la CVP¹⁹². En el mayor estudio aleatorizado realizado hasta la fecha, el SMART, los pacientes con IST progresaron más a sida o muerte y además presentaron en mayor proporción episodios cardiológicos o hepáticos¹⁹². Es probable que la cifra de linfocitos CD4 de 250 células/ml como criterio de reinicio fuera demasiado baja y favoreciera un curso desfavorable. Así, en otros estudios en los que el TARV se reiniciaba con una cifra de linfocitos CD4 de 350 células/ μ l^{834,836–839}, la evolución fue favorable, especialmente en pacientes cuyo nadir de linfocitos CD4 era superior a 200 células/ μ l^{836,838}. Esta estrategia podría ser de utilidad en los que iniciaron el TARV con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350–500 células/ μ l y que permanecen con CVP indetectable si no han presentado trombocitopenia.

El riesgo de desarrollo de resistencias en las pautas que incluyen un NN⁸²⁹ se puede reducir interrumpiendo la NVP o el EFV una semana antes, lo que evita la «monoterapia» con fármacos de vida media prolongada⁸³⁴.

En cualquier caso, la principal razón para no recomendar en la actualidad las estrategias de «vacaciones terapéuticas» es el hallazgo en el estudio SMART de un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y hepáticas^{192,840}. En subestudios del SMART⁸⁴⁰ y otros estudios como el STACCATO⁸⁴¹ y el estudio español STOPPAR⁸⁴² se ha demostrado que la pérdida de control de la replicación viral daría lugar al aumento de citoquinas proinflamatorias como MCP-1, sVCAM-1 o IL-6, entre otras, lo que contribuiría al aumento del riesgo cardiovascular tras la interrupción del TARV.

Recomendaciones

- No se recomienda la IST como forma de autoinmunización (*nivel B*) ni como parte de una estrategia de rescate (*nivel A*)^{821–823,825,826}.
- Se desaconseja la IST guiada por linfocitos CD4. Si se plantea en una situación muy seleccionada, se deberían cumplir las siguientes condiciones: 1) el paciente no está dispuesto a continuar el TARV de forma indefinida; 2) tiene cifras de linfocitos CD4 superiores a 500 células/ μ l; 3) el nadir de linfocitos CD4 es superior a 200 células/ μ l; 4) se reiniciará el TARV si las cifras de linfocitos CD4 son inferiores a 350 células/ μ l; 5) el paciente debe conocer que existe un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y hepáticas si se interrumpe el TARV y se reinicia cuando los linfocitos CD4 descienden a menos de 250 células/ μ l, y 6) el paciente es consciente de que la replicación viral y el aumento de la CVP suponen más posibilidades de transmitir el VIH y tomará las medidas adecuadas (*nivel C*)^{192,828}.

Tratamientos inmunomediados

El TARV suprime de forma eficaz la replicación viral, lo que se sigue de una reconstitución importante del sistema inmunitario. 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.

Citoquinas: interleucina-2

En algún ensayo clínico y series prospectivas^{843–845} se ha demostrado que la IL-2, administrada de forma intermitente por vía subcutánea (4,5 a 7,5 MU cada 12 h durante 5 días cada 8 semanas) en combinación con TARV aumentaba de forma importante el número de linfocitos CD4 y se asociaba con una mejor respuesta virológica en comparación con el TARV. Para saber si estos cambios inmunológicos se traducían en mejorías clínicas, se llevaron a cabo 2 grandes ensayos clínicos denominados SILCAAT (1.695 sujetos con cifras de

linfocitos CD4 de entre 50–299 células/ μ l) y ESPRIT (4.111 pacientes con cifra de linfocitos CD4 superiores a 300 células/ μ l), cuyos resultados se han publicado⁸⁴⁶. El punto final de evaluación era el mismo en ambos estudios: presencia de EO o muerte. A pesar de que en ambos se evidenció un aumento significativo de linfocitos CD4 (una diferencia de 59 células a favor del grupo de IL-2 en el SILCAAT y de 160 en el ESPRIT), lamentablemente ambos estudios demostraron que el aumento de linfocitos CD4 como consecuencia del uso de IL-2 no se asociaba a una reducción de EO o a un aumento en la supervivencia de estos pacientes. El RR de EO/muerte fue de 0,91 (0,70–1,18; $p=0,47$) y de 0,93 (0,75–1,16; $p=0,52$), respectivamente. En cambio, los pacientes de las ramas de IL-2 presentaron mayor toxicidad, sobre todo grado 4, gastrointestinal y psiquiátrica. Los autores concluyeron que los linfocitos CD4 aumentados tras el uso de IL-2 no serían funcionalmente equivalentes a los CD4 resultantes de la supresión virológica tras el uso de TARV.

Recomendación

- Los resultados de 2 grandes ensayos clínicos desaconsejan el uso de IL-2 en pacientes infectados por el VIH con el objetivo de aumentar su inmunidad porque no se asocia a una reducción de EO ni de mortalidad y sí a un aumento de toxicidad (*nivel A*)⁸⁴⁶

Inmunizaciones terapéuticas

El objetivo de las inmunizaciones terapéuticas es potenciar la respuesta inmunespecífica frente al VIH. Se han realizado varios estudios con diferentes vacunas terapéuticas en los que se ha observado una respuesta inmunespecífica variable frente al VIH, pero no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico o clínico⁸⁴⁷. En la actualidad, las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental^{848,849}.

Nuevos antirretrovirales

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

Existen fármacos no comercializados pero en fases avanzadas de investigación y accesibles dentro de programas de acceso expandido o en fase III de investigación: el NN rilpivirina (TMC278), el InIt elvitegravir (EVG) y el antagonista CCR5 VCV.

La rilpivirina (TMC278) es otro NN en fase III, con buenos datos preliminares, que muestra una eficacia similar al EFV en pacientes sin tratamiento previo y con menor toxicidad sobre el SNC⁸⁵⁰. Tiene una vida media larga y se puede dar una vez al día.

El EVG es un nuevo InIt que se administra a dosis de 125 mg/día potenciado con 100 mg de RTV⁸⁵¹. Tiene el inconveniente de presentar resistencia cruzada con el RAL. En un estudio de búsqueda de dosis, parcialmente ciego y con resultados a 48 semanas, se está evaluando que el EVG no presente inferioridad frente a un IP/r en pacientes con infección por el VIH con experiencia previa a otros FAR⁸⁵². A las 24 semanas, el descenso de la CVP fue de $-1,4$, $-1,7$ y $-1,2 \log_{10}$ copias/ml en las ramas de EVG 50 mg, EVG 125 mg e IP/rC, respectivamente ($p=0,02$ a dosis de 125 mg frente al IP/rC). el EVG potenciado con RTV fue bien tolerado y no se identificaron toxicidades relacionadas con la dosis del fármaco.

El S/GSK 1349572 es un InIt de nueva generación con un perfil de resistencias diferente a RAL y que presenta actividad in vitro

frente a cepas de VIH resistentes a RAL. En la actualidad su desarrollo clínico está iniciándose⁸⁵³.

El VCV es nuevo antagonista de los correceptores CCR5 que se administra una vez al día potenciado con RTV y cuya eficacia y tolerancia se están estudiando en pacientes que reciben el primer tratamiento y en pretratados^{854–856}. Un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo en el que se comparaba el VCV con el EFV se suspendió por menor eficacia virológica del VCV⁸⁵⁵. En pretratados, VICTOR E-1⁸⁵⁶ es un ensayo clínico doble ciego que compara el VCV a dosis de 30 y de 20 mg en QD frente a placebo, ambos combinados con un nuevo IP/r además del tratamiento optimizado, en pacientes con tropismo R5, con experiencia a 3 o más clases de FAR y con CVP de 1.000 copias/ml o más a pesar de recibir TARV durante 6 semanas o más. El objetivo primario fue el cambio en la CVP a las 48 semanas y fueron objetivos secundarios conocer la proporción de pacientes con CVP inferior a 400 y a 50 copias/ml. Se incluyó a 116 pacientes, de los que 33 (85%) lo completaron, 35 (88%) y 18 (49%) pacientes en cada grupo (VCV 30 mg, VCV 20 mg y placebo). A las 48 semanas, el descenso medio de la CVP fue de $-1,77$, $-1,75$ y $-0,79 \log_{10}$, respectivamente; el incremento medio de linfocitos CD4 fue de 102, 136 y 63 células/ μ l, y la proporción de pacientes que alcanzaron una CVP inferior a 50 copias/ml fue del 56, el 52 y el 14% respectivamente. La dosis de VCV de 30 mg mostró una mayor eficacia virológica en los pacientes con CVP basal superior a 100.000 copias/ml. El porcentaje de efectos adversos grado 3–4 fue similar en los 3 grupos y no se relacionaron con la dosis de VCV.

También están en fase relativamente avanzada de investigación los inhibidores de la maduración⁸⁵⁷, y hay potenciales avances dentro de las familias existentes como inhibidores de la transcriptasa inversa con un nuevo mecanismo de acción o inhibidores de la fusión de vida media prolongada. Aunque la descripción de estos fármacos escapa a los objetivos de estas guías, vale la pena comentar que es probable que en pocos años aumente de forma considerable el arsenal terapéutico frente a la infección por el VIH.

Coste comparativo de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales

En los últimos años, gracias al TARV, se ha reducido la mortalidad relacionada con el sida y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, el TARV tiene un elevado coste y, en un entorno donde los recursos son limitados, es necesario gestionar correctamente el gasto. Por esto, se considera conveniente introducir en estas guías unas tablas comparativas de los costes de las diferentes combinaciones de TARV utilizadas como tratamiento de inicio (fig. 2), ya que existen diferencias sustanciales entre ellas: el gasto mensual con pautas de eficacia similar puede diferir en cantidades superiores a los 600 euros.

En la tabla 20 se indica el precio de venta laboratorio con IVA (4%) de los antirretrovirales disponibles en España en el año 2010.

A la hora de utilizar la información del coste, hay que tener en cuenta que además de los costes directos, cada alternativa posible presenta aspectos específicos como diferente perfil de reacciones adversas y otros aspectos relacionados con el seguimiento clínico que podrían requerir distinto consumo de recursos. Por esto, y a pesar de sus limitaciones, es deseable que se incorpore la evaluación farmacoeconómica con objeto de determinar la eficiencia de las nuevas estrategias o de los nuevos medicamentos. Este aspecto es especialmente relevante en el momento actual, ya que disponemos de múltiples alternativas de elevada eficacia para el control crónico de la infección por el VIH. Aunque las decisiones en el caso del tratamiento de rescate están muy condicionadas por factores tales como resistencias, adherencia o toxicidad, es probable que, en el caso del paciente sin fracaso

previo o en situación de primer fracaso, pudiera incluirse el concepto de eficiencia (relación entre coste y resultados) en la toma de decisiones para seleccionar la alternativa. Algunos autores han aplicado esta idea en análisis farmacoeconómicos aplicados al TARV.

Anexo 1. Componentes del Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida

José López Aldegue (Hospital Universitari La Fe, Valencia), Pere Domingo Pedrol (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), M. José Galindo (Hospital Clínico Universitario, Valencia), José Antonio Iribarren (Hospital Donostia, San Sebastián), Hernando Knobel (Hospital del Mar, Barcelona), Fernando Lozano (Hospital Universitario de Valme, Sevilla), Daniel Podzamczar (Hospital Univ. de Belvitge, L'Hospitalet, Barcelona), Joaquín Portilla (Hospital General, Alicante), Esteban Ribera (Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona), Melcior Riera (Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca), Antonio Rivero (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Jesús Santos (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga), Jesús Sanz (Hospital de la Princesa, Madrid), Montserrat Tuset (Hospital Clínic, Barcelona), Antonio Antela (Complejo Universitario Hospitalario, Santiago), Jose R. Arribas (Hospital La Paz, Madrid), Julio Arrizabalaga (Hospital Donostia, San Sebastián), Juan Berenguer (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Bonaventura Clotet (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), José M. Gatell (Hospital Clínic, Barcelona), Juan González García (Hospital La Paz, Madrid), José María Kindelán (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Pablo Labarga (Hospital Carlos III, Madrid), Jaime Locutura (Hospital General Yagüe, Burgos), Juan Carlos López Bernaldo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Josep Mallolas (Hospital Clínic, Barcelona), Esteban Martínez (Hospital Clínic, Barcelona), Celia Miralles (Hospital Xeral, Vigo), José M. Miró (Hospital Clínic, Barcelona), Santiago Moreno (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Rosario Palacios (Hospital Universit. Virgen de la Victoria, Málaga), Francisco Pasquau (Hospital Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante), María Jesús Pérez Elías (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Juan A. Pineda (Hospital de Valme, Sevilla), Rosa Polo (Plan Nacional sobre el Sida, MSPS), Federico Pulido (Hospital Doce de Octubre, Madrid), Rafael Rubio (Hospital Doce de Octubre, Madrid), Juan Miguel Santamaría (Hospital de Basurto, Bilbao), Ferran Segura (Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell), Vicente Soriano (Hospital Carlos III, Madrid), Pompeyo Viciano (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla), Miguel A. Von Wichmann (Hospital Donostia, San Sebastián).

Bibliografía

- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto. Vol. 10. 4 ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997. p. 1–16.
- Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555–570.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1–161 [consultado 9/12/2009]. Disponible en: <http://www.AIDSinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Guyatt G, Rennie D. Users' guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press; 2002.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001;32:851–4.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352:1725–30.
- Palella Jr FJ, 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.
- Knobel H, Polo R, Escobar I, (coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado 6/2009; consultado 8/12/2009]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf.
- Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, d'Arminio Monforte A, et al. Estimating the optimum CD4 threshold for starting HAART in ART-naïve HIV-infected individuals. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Denver, February 5–8, 2006. Abstract 525.
- Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:212–20.
- 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.
- Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis*. 1996;173:321–9.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423–30.
- 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.
- 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.
- 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.
- Plana M, García F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet*. 1998;352:1194–5.
- Landon BE, Wilson IB, McInnes K, Landrum MB, Hirschhorn LR, Marsden PV, et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 2005;165:1133–9.
- Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Requiere por las profilaxis? *Med Clin (Barc)*. 1999;113:375–8.
- 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;351:1682–1686.
- 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.
- López Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159–67.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: Implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis*. 2007;44:438–40.
- McGovern BH, Golan Y, López M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44:431–7.
- Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, De LA, Pagano G, et al. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis*. 2007;45:650–3.
- D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+

- T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS*. 2007;21:1711–5.
32. 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.
 33. López A, Caragol I, Candeias J, Villamor N, Echaniz P, Ortuno F, et al. Enumeration of CD4(+) T-cells in the peripheral blood of HIV-infected patients: An interlaboratory study of the FACSCount system. *Cytometry*. 1999;38:231–7.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Huang W, De GV, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001;183:1455–65.
 38. Hicks C, King MS, Gulick RM, White Jr AC, Eron Jr JJ, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS*. 2004;18:775–9.
 39. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: Viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med*. 2005;13:96–100.
 40. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco Jr J, Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1030–7.
 41. 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.
 42. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:483–93.
 43. 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.
 44. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D, et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: Experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS*. 2003;17:768–70.
 45. Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernández-Rivera J, García-García JA, Ramos A, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther*. 2002;7:251–6.
 46. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:803–5.
 47. Macias J, Palomares JC, Mira JA, Torres MJ, García-García JA, Rodríguez JM, et al. Transient rebounds of HIV plasma viremia are associated with the emergence of drug resistance mutations in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Infect*. 2005;51:195–200.
 48. García-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:699–704.
 49. 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.
 50. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS*. 2001;15:171–81.
 51. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco Jr J, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1189–96.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS*. 2002;16:290–1.
 62. González-Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Short communication: Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:698–700.
 63. Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernández I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:594–600.
 64. 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.
 65. Gallego L, Barreiro P, Del Río R, González de Requena D, Rodríguez-Albarino A, González-Lahoz J, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2004;38:430–2.
 66. Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Anton R, Masia M, Borrás J, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1648–53.
 67. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:4171–5.
 68. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics*. 1998;148:1667–86.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 1995;267:483–9.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, et al. Update of drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med*. 2006;14:125–30.
 77. 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.
 78. Qari SH, Respass R, Weinstock H, Beltrami EM, Hertogs K, Larder BA, et al. Comparative analysis of two commercial phenotypic assays for drug susceptibility testing of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol*. 2002;40:31–5.
 79. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: The virtual phenotype (VirtualPhenotype). *Antivir Ther*. 2000;5:49.
 80. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler HK, Peng G, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: Implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:468–74.
 81. Wensing AM, Van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: Implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005;192:958–66.
 82. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: Multicentre observational study. *BMJ*. 2005;331:1368.
 83. De Mendoza C, Rodríguez C, Colomina J, Tuset C, García F, Eiros JM, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1350–4.
 84. Palacios R, Viciana I, Pérez de Pedro I, De la Torre J, Ropero F, Fernández S, et al. Prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en los nuevos

- diagnósticos de infección por el VIH en la provincia de Málaga. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:141–5.
85. Sánchez-Onoro M, López MJ, Santana MA, Andes JM, Campelo FA. Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre 2002 y 2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:437–40.
 86. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1316–23.
 87. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naïve HIV-infected patients: Is it time? *Clin Infect Dis.* 2005;41:1324–5.
 88. Geretti AM, Fox ZV, Booth CL, Smith CJ, Phillips AN, Johnson M, et al. Low-frequency K103N strengthens the impact of transmitted drug resistance on virologic responses to first-line efavirenz or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:569–73.
 89. Balduin M, Oette M, Daumer MP, Hoffmann D, Pfister HJ, Kaiser R. Prevalence of minor variants of HIV strains at reverse transcriptase position 103 in therapy-naïve patients and their impact on the virological failure. *J Clin Virol.* 2009;45:34–8.
 90. Coovadia A, Hunt G, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Barry G, et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;48:462–72.
 91. Mitsuya Y, Varghese V, Wang C, Liu TF, Holmes SP, Jayakumar P, et al. Minority human immunodeficiency virus type 1 variants in antiretroviral-naïve persons with reverse transcriptase codon 215 revertant mutations. *J Virol.* 2008;82:10747–55.
 92. Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008;5:e158.
 93. Peuchant O, Thiebaut R, Capdepon S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P, et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:1417–23.
 94. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, MacArthur RD, Baxter JD, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis.* 2009;199:693–701.
 95. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, Rauch P, Burgisser P, Yerly S, et al. Minority quasiespecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and -adherent patients. *Clin Infect Dis.* 2009;48:239–47.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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. *PCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS.* *AIDS.* 2000;14:83–93.
 99. 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.
 100. 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.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. 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.
 105. Mazzotta F, Lo CS, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F, et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:268–80.
 106. Pérez-Elias MJ, García-Arota I, Muñoz V, Santos I, Sanz J, Abaira V, et al. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: A prospective, randomized study. *Antivir Ther.* 2003;8:577–84.
 107. 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.
 108. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: An update. *Ann Pharmacother.* 2008;42:387–96.
 109. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568–79.
 110. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1111–8.
 111. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:111–26.
 112. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med.* 1997;185:621–8.
 113. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, Bates M, Williamson DW, McCune JM, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis.* 2006;194:926–30.
 114. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis.* 2007;44:591–5.
 115. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, Limoli K, Toma J, Wrin T, et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:566–75.
 116. Reeves J, Han D, Wilkin T, Wrin T, Kuritzkes DR, Petropoulos C, et al. Enhanced version of the trofile HIV co-receptor tropism assay predicts emergence of CXCR4 use in ACTG5211 virologic trial samples. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 869.
 117. Stekler J, Collier A. Treatment of primary HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:81–7.
 118. Pilcher CD, Eron Jr JJ, Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: New opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest.* 2004;113:937–45.
 119. Kassuto S, Rosenberg E. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1452–8.
 120. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin Jr DK, 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.
 121. Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:643–59.
 122. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, Von Sydow M, Flamholt L, Blaxhult A, et al., Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. *AIDS.* 2000;14:2333–9.
 123. 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.
 124. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1333–9.
 125. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix ML, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis.* 2006;42:709–15.
 126. Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: To treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:4–10.
 127. 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.
 128. 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.
 129. Oxenius A, Yerly S, Ramirez E, Phillips RE, Price DA, Perrin L. Distribution of functional HIV-specific CD8⁺ T lymphocytes between blood and secondary lymphoid organs after 8–18 months of antiretroviral therapy in acutely infected patients. *AIDS.* 2001;15:1653–6.
 130. Oxenius A, Fidler S, Brady M, Dawson SJ, Ruth K, Easterbrook PJ, et al. Variable fate of virus-specific CD4⁺ T cells during primary HIV-1 infection. *Eur J Immunol.* 2001;31:3782–8.
 131. 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.
 132. Mehndru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, López P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3:e484.
 133. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS.* 2004;18:709–18.

134. Kinloch-de LS. Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? *J Infect Dis.* 2006;194:721–4.
135. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C, et al. Effect of treatment during versus after acute retroviral syndrome on HIV viral load and CD4 cell counts within 3 years of infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 23.
136. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initia ted during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1024–31.
137. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Caramonte X, García F, Plana M, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997–2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:238–44.
138. 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.
139. Fidler S, Fraser C, Fox J, Tamm N, Griffin JT, Weber J. Comparative potency of three antiretroviral therapy regimes in primary HIV infection. *AIDS.* 2006;20:247–52.
140. Apuzzo LG, Vaida F, Gallant JE, Ernststrom KB, Little SJ, Routy JP, et al. Tolerability and efficacy of PI versus NNRTI-based regimens in subjects receiving HAART during acute or early HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:267–75.
141. Markowitz M, Mohri H, Mehndru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: A case report. *Lancet.* 2005;365:1031–8.
142. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet.* 2004;363:619–22.
143. Dalmay J, Puertas MC, Azuara M, Marino A, Frahm N, Mothe B, et al. Contribution of immunological and virological factors to extremely severe primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48:229–38.
144. Chaix ML, Descamps D, Wirden M, Bocket L, Delaunerie C, Tamalet C, et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996–2006 in France. *AIDS.* 2009;23:717–24.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Streeck H, Jessen H, Alter G, Teigen N, Waring MT, Jessen A, et al. Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2006;194:734–9.
149. Markowitz M, Jin X, Hurley A, Simon V, Ramratnam B, Louie M, et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis.* 2002;186:634–43.
150. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, Sinet M, Deveau C, Chaix ML, et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS.* 2004;18:2361–9.
151. Hecht FM, Wang L, Collier A, Little S, Markowitz M, Margolick J, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2006;194:725–33.
152. Steingrover R, Bezemer D, Fernández García E, Kroon F, De Wolf F, Prins M, et al. Early treatment of primary HIV-1 infection lowers the viral set point. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 124LB.
153. Koegl C, Wolf E, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J, et al. No benefit from early treatment in primary HIV-infection? 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 125LB.
154. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Deveau C, Boufassa F, et al. CD4 T-cell count increase during HAART initiated in primary infection in transient after-long term HAART interruption. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 347.
155. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de Loes S, Phillips AN. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: Comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther.* 2007;12:189–93.
156. Stekler J, Holte S, Maenza J, Stevens C, Collier A. Clinical outcomes of ART initiated during primary HIV infection. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 346.
157. Prazuck T, Lefeuvre A, Hocqueloux L, Viard JP, Avettand V, Rouzoux C. Can HAART initiation at early acute HIV infection benefit the immune-virology outcome despite subsequent treatment cessation? The ANRS Reservoirs Study Group. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 695.
158. Desquilbet L, Hoen B, Goujard C, Deveau C, Warszawski J, Meyer L, et al. Early short-course HAART initiated at the time of primary HIV infection provides no sustained benefit in terms of time to CD4 decline below 350/mm³: Results of a propensity analysis within the ANRS PRIMO cohort. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 694.
159. Fox J, Scriba TJ, Robinson N, Weber JN, Phillips RE, Fidler S. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific T helper responses fail to predict CD4+ T cell decline following short-course treatment at primary HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:532–7.
160. Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, Gill J, Bucher HC, Porter K. The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection. *AIDS.* 2008;22:2441–50.
161. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfield M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med.* 2004;1:e36.
162. Miro JM, Plana M, García F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, et al. Structured treatment interruptions in patients receiving HAART within 90 days after onset of primary HIV-1 infection symptoms: Spontaneous control of viremia in only one third of cases after four cycles off therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002. Abstract ThOrB1437.
163. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguél F, Flynn T, Johnston M, et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS.* 2003;17:1086–9.
164. Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C, Burgard M, Charreau I, Chaix ML, et al. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: The ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:307–16.
165. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Laughlin M, Krzywick R, Pignosc 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.
166. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Migueles SA, Justement JS, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus specific responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis.* 2002;185:61–8.
167. Miro JM, Plana M, García F, Ortiz GM, Maleno MJ, Sued O, et al. Low-dose daily IL-2 combined with structured treatment interruptions did not increase the HIV-1-specific T-cell responses in patients receiving HAART with 90 days after onset primary HIV-1 infection symptoms. XV International AIDS Conference. Bangkok (Thailand), July 11–16, 2004. Abstract WePeB5690.
168. Adalid-Peralta L, Godot V, Colin C, Krzysiek R, Tran T, Poinard P, et al. Stimulation of the primary anti-HIV antibody response by IFN-alpha in patients with acute HIV-1 infection. *J Leukoc Biol.* 2008;83:1060–7.
169. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Liszicxj J, et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS.* 2000;14:619–22.
170. 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.
171. Markowitz M, Vaida F, Little S, Hare C, Balfour H, Ferguson E, et al. An open-label randomized trial to determine the virologic and immunologic effects of 4-weeks of cyclosporine A given in combination with ART during acute and early infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 698c.
172. Miro JM, López-Díez M, Plana M, Pumarola T, Brunet M, Tuset M, et al. Randomized clinical trial with immune-based therapy in patients with primary HIV-1 infection. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract P531.
173. 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.
174. 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.
175. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med.* 2003;9:27–32.
176. Kinloch-de Loes S, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis.* 2005;192:607–17.
177. Emery S, Kelleher AD, Workman C, Puls RL, Bloch M, Baker D, et al. Influence of IFNgamma co-expression on the safety and antiviral efficacy of recombinant fowlpox virus HIV therapeutic vaccines following interruption of antiretroviral therapy. *Hum Vaccin.* 2007;3:260–7.
178. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, et al. Randomized, placebo-controlled, phase1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon-gamma in HIV-1 infected subjects. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 169.
179. 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.
180. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: A multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med.* 2006;166:521–8.

181. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87–95.
182. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372:293–9.
183. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72–7.
184. 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.
185. 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.
186. The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis.* 2008;197:1133–44.
187. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360:1815–26.
188. The CIPRA HT 001 Clinical Trial [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://www.nih.gov/news/health/jun2009/niad-08a.htm>.
189. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS.* 2008;22:841–8.
190. D'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Bonnet F, DeWit S, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS defining malignancies: results from the D:A:D study. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 84.
191. Marin B, Thiebaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, Bucher H, et al. Association between CD4 and HIV RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WEPEB019.
192. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283–96.
193. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA.* 2008;300:51–9.
194. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: Collaborative analysis of prospective studies. *AIDS.* 2007;21:1185–97.
195. Branas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J, et al. The eldest of older adults living with HIV: Response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2008;121:820–4.
196. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med.* 2006;7:383–8.
197. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, Van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:183–92.
198. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: An observational cohort study. *Lancet.* 2007;370:407–13.
199. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts $\geq$ 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:27–35.
200. Attia S, Egger M, Muller M, Zwaren M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2009;23:1397–404.
201. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS.* 2006;20:2051–64.
202. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection-CTG 5142. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006. Abstract THLB 0204.
203. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis.* 2004;190:280–4.
204. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, Costa MA, González J, Rubio R, et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:343–50.
205. Miro JM, Pich J, Plana M, Domingo P, Podzamczar D, Arribas JR, et al. Immunological reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve patients (< 100 CD4+ cells/mm³) using a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor- or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy regimen: 96-week results (the Advanz trial). 10th European AIDS Conference. Dublin, November 17, 2005. Abstract PS1/4.
206. Ribaudo H, Kuritzkes DR, Lalama C, Schouten J, Schackman B, Gulick R, et al. Efavirenz-based regimens are potent in treatment-naïve subjects across a wide range of pre-treatment HIV-1 RNA and CD4 cell counts: 3-year results from ACTG 5095. XVI International AIDS Conference. Toronto, Ontario, Canada, August 13–18, 2006. Abstract THLB0211.
207. Pulido F, Arribas J, Moreno S, Gatell J, Vendrell B, Serrano O, et al. Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006. Abstract P9.
208. Sierra Madero J, Villasis A, Méndez P, Mosqueda JL, Torres I, Gutiérrez F, et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts < 200 /mm³ in Mexico. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract TUAB0104.
209. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2004;350:1850–1861.
210. 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.
211. 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.
212. Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (febrero 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:222–35.
213. Gazzard BG. British HIV association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med.* 2008;9:563–608.
214. Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, Soulie C, Peytavin G, Calvez V, et al. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: Results from Hippocampe-ANRS 121 Trial. 10th European AIDS Conference. Dublin, Ireland, November 17–20, 2005. Abstract PS1/3.
215. Fischl MA, Bassett R, Collier A, Mukherjee L, Demeter L, Tebas P, et al. Randomized, controlled trial of lopinavir/ritonavir+efavirenz vs efavirenz+2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors following a first suppressive 3- or 4-drug regimen in advanced HIV disease. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2005. Abstract 162.
216. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:257–64.
217. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D' Aquila RT, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349:2304–2315.
218. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer III WA, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:769–781.
219. Ribaudo HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial antiretroviral AIDS regimens. *N Engl J Med.* 2007;357:1056–7.
220. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191–201.
221. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006;354:251–60.
222. McColl D, Margot N, Chuang SM, Chen SS, Miller M. Final week 144 resistance analysis of study 934: No K65R detected and lower frequency of M184V on tenofovir DF+emtricitabine+efavirenz compared to combivir+efavirenz. 11th European AIDS Conference, Madrid, 2007 P3.1/08.
223. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:74–8.
224. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1038–46.
225. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for

- the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: Results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:417–25.
226. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:139–47.
 227. 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.
 228. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Santos J, Miralles P, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: Final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1083–92.
 229. 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.
 230. Campbell T, Smeaton L, De Gruttola V, for ACTG A5175 study group. PEARLS (ACTG A5175): A multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs. co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract THAB0404.
 231. Smith K, Fine D, Patel P, Bellos N, Sloan L, Lackey P. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 774.
 232. Smith K, Fine D, Patel P, Bellos N, Sloan L, Lackey P. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract LBPE1138.
 233. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009;361:2230–40.
 234. Stellbrink H-J, Moyle G, Orkin C, Arribas JR, Pearce H, Zucchi P, et al. Comparison of renal and bone toxicities, and CV serum risk markers, in the ASSERT study: 48-week results from a prospective randomised trial. 12th European AIDS Conference /EACS. Cologne, Germany, November 11–14, 2009. Abstract PS 10/1.
 235. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: Meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med.* 2009;10:527–35.
 236. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371:1417–26.
 237. The SMART-INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22:F17–24.
 238. Cutrell A, Hernández J, Yeo J, Brothers C, Burkle W, Spreen W. Is abacavir-containing combination antiretroviral therapy associated with myocardial infarction? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract WEAB0106.
 239. Eron Jr J, Yeni P, Gathe Jr J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368:476–82.
 240. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T, et al. Once-daily fosamprenavir boosted with either 100 mg or 200 mg of ritonavir and combined with abacavir /lamivudine: 48-week safety and efficacy results from COL100758. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P5.7/01.
 241. Elion R, DeJesus E, Sensen M, Berger D, Townner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: A 48-week pilot study. *HIV Clin Trials.* 2008;9:152–63.
 242. Leon A, Martínez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005;19:213–5.
 243. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis.* 2005;41:901–5.
 244. 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. *Lancet.* 2004;364:65–7.
 245. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmáu D, Leon A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther.* 2005;10:171–7.
 246. Pérez-Elias MJ, Moreno S, Gutiérrez C, López D, Abaira V, Moreno A, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS.* 2005;19:695–8.
 247. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 2004.
 248. Gulick R. ACTG 5095: Zidovudine/lamivudine/abacavir vs. zidovudine/lamivudine+efavirenz vs. zidovudine/lamivudine/abacavir+efavirenz for initial HIV therapy. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, December 16–19, 2005. Abstract H-416a.
 249. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez 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.
 250. Gallant JE, Rodríguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF)+abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV)+ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003. Abstract: H-1722a.
 251. 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.
 252. Ferrer E, Gatell JM, Sánchez P, Domingo P, Puig T, Niubo J, et al. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naïve patients: A 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:931–4.
 253. Moyle G, Nelson M, Higgs C, Mandalia S, Fisher M, Johnson M. A randomized open label comparative study of combivir+efavirenz (2 class triple therapy) versus trizivir +tenofovir (single class quadruple therapy) in initial therapy for HIV-1 infection. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, 2004. Abstract H-1131.
 254. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363:1253–63.
 255. Podzamczar D, Olmo M, Sanz J, Boix V, Negro E, Knobel H, et al. Safety of switching nevirapine twice daily to nevirapine once daily in virologically suppressed patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:390–6.
 256. Soriano V, Köppe S, Mingrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN study week 48 results. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract LBPEB07.
 257. 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.
 258. 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.
 259. Johnson M, Soriano V, Brockmeyer N, Winston A, Gellermann HJ, Cairns V, et al. Virological and immunological responses are comparable between nevirapine and RTV-boosted atazanavir: An ARTEN subanalysis. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract H-942c.
 260. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiect 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.
 261. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *MedGenMed.* 2006;8:36.
 262. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez A, Liao Q, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:284–92.
 263. 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.
 264. 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.
 265. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002;346:2039–46.
 266. Gathe J, Da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczar D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:474–81.
 267. 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 naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:22–32.
268. Gathe Jr JC, Iwe P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir / ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2004;18:1529–37.
 269. Wohl D, Lancaster T, DeJesus E, Sloan L, Sension M, Liao Q, et al. Determination of body composition changes by total body DEXA after 48 weeks of treatment with once-daily fosamprenavir (FPV) boosted with two different doses of ritonavir(r) plus abacavir (ABC)/lamivudine(3TC): COL100758. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract TUPEB080.
 270. Ruane PJ, Lubner AD, Wire MB, Lou Y, Shelton MJ, Lancaster CT, et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:560–5.
 271. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389–97.
 272. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679–88.
 273. Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi F. Saquinavir/r BiD versus lopinavir/r BiD, plus emtricitabine/tenofovir QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: The GEMINI study. 11th European Aids Conference. Madrid, 2007. Abstract PS1/4.
 274. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161–7.
 275. Gathe J, Da Silva B, Loutfy M, Podzamczek D, Rubio R, Gibbs S, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: Phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs twice daily, co-administered with tenofovir DF+emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 775.
 276. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646–55.
 277. Molina J, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. CASTLE: Atazanavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96 week efficacy and safety. 48th Annual ICCC/IDSA, 46th Annual Meeting; October 25–8, 2008; Washington, DC, 2009. Abstract H-1250d.
 278. Saag M, Iwe P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with combivir (zidovudine/lamivudine), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV-1: Week 48 results of the MERIT study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WESS104.
 279. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: A multicenter, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796–806.
 280. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:241–5.
 281. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 2004;18:1895–904.
 282. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O, et al. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS*. 2008;22:2187–98.
 283. 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.
 284. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipsa G, Rabkin J. Adherence: A necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS*. 1999;13:271–8.
 285. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al., California Collaborative Treatment Group. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999;13:1099–107.
 286. Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: A decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:439–46.
 287. Yerly S, Von Wyl V, Ledergerber B, Boni J, Schupbach J, Burgisser P, et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: A 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS*. 2007;21:2223–9.
 288. 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.
 289. De Mendoza C, Rodríguez C, García F, Eiros JM, Ruiz L, Caballero E, et al. Prevalence of X4 tropic viruses in patients recently infected with HIV-1 and lack of association with transmission of drug resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:698–704.
 290. SPREAD Programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS*. 2008;22:625–35.
 291. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS*. 2001;15:2379–84.
 292. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantrata W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis*. 2007;44:447–52.
 293. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*. 2007;356:135–47.
 294. Gupta RK, Hill A, Sawyer AW, Cozzi-Lepri A, Von Wyl V, Yerly S, et al. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:409–17.
 295. Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, Moisi DD, Ntemgwia M, Frankel F, et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS*. 2006;20:F9–13.
 296. Poveda E, De Mendoza C, Parkin N, Choe S, García-Gasco P, Corral A, et al. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *AIDS*. 2008;22:611–6.
 297. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: Three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis*. 2009;199:1323–6.
 298. 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.
 299. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1326–32.
 300. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:553–8.
 301. Berenguer J, Ribera Santasusana J, Rubio R, Miralles P, Mahillo B, Téllez M, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in patients treated with HAART. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Denver, February 5–8, 2006. Abstract 829.
 302. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Fafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials*. 2005;6:281–90.
 303. Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michailidis C, Davies E, Bower M, et al. Adherence to zidovudine and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:186–9.
 304. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: A pilot study. *AIDS*. 2006;20:129–31.
 305. Mitty J, Mwamburi D, Macalino G, Caliendo A, Bazerman L, Flanagan T. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: Results from a randomized controlled trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, 2006. Abstract 622a.
 306. Palella F, Armon C, Cmiel J, Buchacz K, Novak R, Moorman A, et al. Enhanced survival associated with use of HIV susceptibility testing among HAART-experienced patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, 2006. Abstract 654.
 307. Lawrence J, Huppler HK, Coakley E, Bates M, Weidler J, Lie Y, et al. Antiretroviral phenotypic susceptibility score as a predictor of treatment response in persons with multi-drug-resistant HIV-1. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, 2006. Abstract n.º 651.
 308. Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, Van Laethem K, Deforche K, Carvalho AP, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:694–701.
 309. Vora S, Marcelin AG, Gunthard HF, Flandre P, Hirsch HH, Masquelier B, et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS*. 2006;20:35–40.

310. Marcelin AG, Flandre P, De Mendoza C, Roquebert B, Peytavin G, Valer L, et al. Clinical validation of saquinavir/ritonavir genotypic resistance score in protease-inhibitor-experienced patients. *Antivir Ther.* 2007;12:247–52.
311. King MS, Rode R, Cohen-Codar I, Calvez V, Marcelin AG, Hanna GJ, et al. Predictive genotypic algorithm for virologic response to lopinavir-ritonavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3067–74.
312. De Mendoza C, Anta L, García F, Pérez-Elias MJ, Gutiérrez F, Llibre JM, et al. HIV-1 genotypic drug resistance interpretation rules-2009 Spanish guidelines. *AIDS Rev.* 2009;11:39–51.
313. Scherer J, Schapiro JM, Maggiolo F, Perno CF, Boucher CA, Baxter J, et al. Improved tipranavir weighted score predicts virologic response in diverse treatment-experienced patient population. 7th European HIV Drug Resistance Workshop. Stockholm, Sweden, March 2009.
314. Barreiro P, Camino N, De Mendoza C, Valer L, Núñez M, Martín-Carbonero L, et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:438–43.
315. González de Requena D, Gallego O, Valer L, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:275–8.
316. Hoefnagel JG, Van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S, Van Sighem AL, et al. The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS.* 2006;20:1069–71.
317. Winston A, Hales G, Amin J, Van Schaick E, Cooper DA, Emery S. The normalized inhibitory quotient of boosted protease inhibitors is predictive of viral load response in treatment-experienced HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2005;19:1393–9.
318. Hernández-Novoa B, Page C, Gutiérrez C, Pérez-Elias MJ, Casado JL, Dronda F, et al. Mutant HIV minority variants detected by ultradeep sequencing do not condition virological failure in patients starting ARV therapy including low genetic barrier drugs. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009, Abstract WEPEB208.
319. 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.
320. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, Miller L, Daar ES, Diamond C, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naïve and -experienced HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:433–42.
321. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:S36–43.
322. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2004. Abstract 51.
323. Landman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, et al. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen of abacavir, lamivudine, and tenofovir: The Tonus study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2004. Abstract 52.
324. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res.* 1999;27:348–52.
325. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: A systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2008;47:712–22.
326. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, De Smedt G, Miralles GD, De Pethune MP. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in Study TMC125-C227. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland, November, 2006. Abstract PL5.6.
327. De Mendoza C, Valer L, Bachelier L, Pattery T, Corral A, Soriano V. Prevalence of the HIV-1 protease mutation I47A in clinical practice and association with lopinavir resistance. *AIDS.* 2006;20:1071–4.
328. Nijhuis M, Wensing AM, Bierman WF, De Jong D, Kagan R, Fun A, et al. Failure of treatment with first-line lopinavir boosted with ritonavir can be explained by novel resistance pathways with protease mutation 76V. *J Infect Dis.* 2009;200:698–709.
329. Turner D, Schapiro JM, Brenner BG, Wainberg MA. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naïve patients. *Antivir Ther.* 2004;9:301–14.
330. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg 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.
331. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med.* 2008;16:62–8.
332. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3816–24.
333. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2003. Abstract 178.
334. Elston RC, Yates P, Tisdale M, Richards N, White S, DeJesus E. GW433908/ritonavir: 48 weeks results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. XIV International AIDS Conference. Bangkok, July 11–16, 2004. Abstract MoOrB1055.
335. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, Fox Z, Losso M, Benetucci J, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: The MaxCmin2 trial. *Antivir Ther.* 2005;10:735–43.
336. Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS.* 2005;19:153–62.
337. Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS.* 2006;20:847–53.
338. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: An analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006;368:466–75.
339. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De Meyer S, Muller H, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: A 14-day proof-of-principle trial. *AIDS.* 2005;19:943–7.
340. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, Jochmans D, Tahri A, Pauwels R, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2314–2321.
341. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: A pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007;369:1169–78.
342. Pozniak A, Jayaweera D, Hoy J, De Meyer S, De Paep E, Tomaka F, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients at 96 weeks in the POWER 1 and 2 trials. 11th European Aids Conference. Madrid, 2007. Abstract P7.2/07.
343. Saag M, Falcon R, Lefebvre E. Efficacy and safety results of darunavir/r in treatment-experienced patients: POWER 3. 44th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America. Toronto, Canada, 2006. Abstract 957.
344. Katlama C, Bellos N, Grinsztejn B, Lazzarin A, Pozniak A, De Meyer S, et al. Power 1 and 2: Combined final 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir 600/100 mg bid in treatment-experienced HIV patients. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008. Abstract S1-P21.
345. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370:49–58.
346. Squires KE, Currier J, Bridge D, Hagins D, Zorrilla C, Ryan R, et al. GRACE (Gender, Race And Clinical Experience): 48-week results of darunavir/r-based therapy in the largest trial in North America focused on treatment-experienced women. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract MOPEB042.
347. De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, Van Baelen B, Vangeneugden T, Spinosa-Guzmán S, et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to darunavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and DUET-2. 17th HIV Drug Resistance Workshop. Junio, 2008, Sitges España Poster 31.
348. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39–48.
349. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29–38.
350. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G. 48-week pooled analysis of DUET-1 and DUET-2: The impact of baseline characteristics on virological response to etravirine (TMC125; ETR). 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract TUPE0047.
351. Trottier B, Mills A, Cahn P, Clotet B, Grinsztejn B, Towner W, et al. Durable efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: Pooled week 96 results from the Phase III DUET-1 and DUET-2 trials. 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research. Vancouver, Canada, April 23–26, 2009. Abstract PI-48.

352. Eron J, Haubrich R, Reiss P, Thompson M, Weber R, Nijs S, et al. Clinical endpoints reduced through etravirine use in treatment-experienced, HIV-infected patients: Pooled 96-week results from the Phase III Duet trials. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract MOPEB043.
353. Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, Tambuyzer L, Hoogstoel A, Nijs S, et al. An updated of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine: Multivariate analyses of the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. 17th HIV Drug Resistance Workshop, Junio 2008. Sitges España, 2009. Abstract 24.
354. Benhamida J, Chappey C, Coakley E, Parkin NT. Monogram HIV-1 genotype algorithms for prediction of etravirine susceptibility: Novel mutations and weighting factors identified through correlations to phenotype. 17th HIV Drug Resistance Workshop, Junio 2008. Sitges España. Abstract 130.
355. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trotter 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.
356. 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.
357. Katlama C, Arasteh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003. Abstract LB2.
358. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:404–12.
359. Ribera E, Moreno S, Viciano P, Echevarría S, Flores J, Frances A, et al. Recomendaciones españolas para el uso adecuado de la enfuvirtide. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:131–42.
360. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4721–32.
361. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, Dejesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1429–41.
362. Ashmuth D, Goodrich J, Cooper D, Haubrich R, Rajcic N, Valdez H. CD4+ cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract TUPE0050.
363. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AIM, Lampiris H, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1442–55.
364. Hardy WD, Gulick R, Mayer H, Fäldenheuer G, Nelson M, Heera J, et al. Efficacy and safety of maraviroc in treatment-experienced patients infected with R5 HIV-1: 96 week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 Studies. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008. Abstract 425.
365. Ayoub A, Goodrich J, Tressler R, Van der Ryst E, Rajcic N, Butelli S, et al. Incidence of infections in treatment-experienced patients infected with R5 HIV-1 in the MOTIVATE studies of maraviroc in combination with optimized background therapy. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008. Abstract 154.
366. Ayoub A, Walmsley S, Campo R, Goodrich J, Heera J, Valdez H, et al. Incidence and risk factors for malignancies in treatment-experienced patients in the MOTIVATE Studies of maraviroc+optimized background therapy: 96-week follow-up. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract WEPEB255.
367. Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Abstract H-715.
368. Cahn P, Sued O. Raltegravir: A new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet.* 2007;369:1235–6.
369. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:339–54.
370. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:355–65.
371. Cooper D, Steigbigel R, Lennox J, Grinsztajn B, Markowitz M, Sklar P, et al. Review of cancer incidence in raltegravir clinical trials. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 859.
372. Steigbigel R, Cooper D, Eron J, Gatell J, Kumar P, Rockstroh J, et al. 96-week results from BENCHMRK 1 and 2, phase III studies of raltegravir in patients failing ART with triple-class-resistant HIV. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 571b.
373. Fagard C, Descamps D, Dubar V, Colin C, Taburet AM, Roquebert B, et al. Efficacy and safety of raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: 48-week results from the ANRS 139 TRIO trial. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract TUPDB204.
374. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133:401–10.
375. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al., Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:863–8.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. Gandhi T, Wei W, Amin K, Kazanjian P. Effect of maintaining highly active antiretroviral therapy on AIDS events among patients with late-stage HIV infection and inadequate response to therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;42:878–84.
380. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E, et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46:296–304.
381. Deeks SG, Hoh R, Neillands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005;192:1537–44.
382. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carlini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: A randomized pilot study (E-184V study). *AIDS.* 2006;20:795–803.
383. Anderson AM, Bartlett JA. Changing antiretroviral therapy in the setting of virologic relapse: Review of the current literature. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006;3:79–85.
384. Chaix ML, Sahali S, Pallier C, Barrail-Tran A, Delfraissy JF, Ghosn J. Switching to darunavir/ritonavir achieves viral suppression in patients with persistent low replication on first-line lopinavir/ritonavir. *AIDS.* 2008;22:2405–7.
385. Verhofstede C, Van Wanseele F, Van Der Gucht B, Pelgrom J, Vandekerckhove L, Plum J, et al. Detection of drug resistance mutations as a predictor of subsequent virological failure in patients with HIV-1 viral rebounds of less than 1,000 RNA copies/mL. *J Med Virol.* 2007;79:1254–60.
386. Parra-Ruiz J, Álvarez M, Chueca N, Pena A, Pasquau J, López-Ruz MA, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2009;27:75–80.
387. Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:38–42.
388. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280–7.
389. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Paño JR, Lorenzo A, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression, a randomized, controlled, open label, pilot, clinical trial (OK study): 72 weeks analysis. 10th European AIDS Conference (EACS). Dublin, Ireland, November 17–20, 2005. PE7.5/5.
390. Arribas J, Pulido F, Delgado R, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy vs Lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. Ninety six week results of a randomized, controlled, open label clinical trial (OK04 study). 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. PS 3/1.
391. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008;22:F1–9.
392. Pulido F, Arribas J, González-García J, López Aldeguez J, Domingo P, Estrada V, et al. Risk factors for loss of virological suppression at 48 weeks in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy in 2 clinical trials comparing LPV/r monotherapy vs triple therapy with LPV/r (OK and OK04 trials). 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 513.
393. Cameron DW, Da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis.* 2008;198:234–40.
394. Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: Final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis.* 2009;199:866–71.
395. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fäldenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: Darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis,

- Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract TUAB106-LB.
396. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. MONOI ANRS 136A randomized multicenter study to compare the efficacy of a monotherapy of darunavir to a triple therapy with 2 nucleosides analogues combined to darunavir/r in HIV infected patients with full viral suppression. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract WELBB102.
 397. Pulido F, Serrano O, Rivero A, Montes ML, Rubio R, López Bernaldo de Quirós JC, et al. Atazanavir/ritonavir en monoterapia como mantenimiento en pacientes con supresión virológica: análisis primario a las 48 semanas del estudio OREY. Primer Congreso Nacional de Gesida. Madrid, octubre 21–24, 2009; PO-70.
 398. Delfraissy JF, Moreno S, Sanz-Moreno J, Carosi G, Pokrovsky V, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of 48-week maintenance with QD ATV vs ATV/r (both+2NRTIs) in patients with VL < 50 c/mL after induction with ATV/r+2NRTIs: Study AI424136. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008. Abstract O42.
 399. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Sutherland-Phillips D, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared to ATV/ritonavir, each in combination with abacavir/lamivudine, after initial suppression with ABC/3TC+ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract WELBB103.
 400. Becker S, Rachlis A, Gill J, DeJesus E, Pierone G, Kirkland L, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads: A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001. Abstract 20.
 401. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM, et al. Successful substitution of protease inhibitors with sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: Results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000. Abstract LbPeB7044.
 402. Negro E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002;34:504–10.
 403. 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.
 404. Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:229–36.
 405. Negro E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS.* 2002;16:1383–9.
 406. Arranz Caso JA, López JC, Santos I, Estrada V, Castilla V, Sanz J, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med.* 2005;6:353–9.
 407. 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.
 408. 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.
 409. Negro E, Miro O, Rodríguez-Santiago B, Garrabou G, Estany C, Masabeu A, et al. Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: Results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin Infect Dis.* 2009;49:892–900.
 410. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiorowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther.* 2007;12:325–33.
 411. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: No link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS.* 2006;20:2233–6.
 412. 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.
 413. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martínez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med.* 2008;9:221–6.
 414. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23:1689–99.
 415. Wolf E, Koegl C, Theobald T, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Nevirapine-associated hepatotoxicity: No increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 2–30, 2006 H-1063.
 416. Katlama C, Fenske C, 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.
 417. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002;185:1251–60.
 418. Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L. Simplification of protease inhibitor-containing HAART regimens with abacavir maintains viral suppression and favourable adherence in HIV-1 infected adults (COLA30305). 39th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, CA, 2001.
 419. Mallolas J, Pich J, Penaranda M, Domingo P, Knobel H, Pedrol E, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naive HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2008;22:377–84.
 420. D'Ettorre G, Zaffiri L, Ceccarelli G, Andreotti M, Massetti AP, Vella S, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: Four years of follow-up. *HIV Clin Trials.* 2007;8:182–8.
 421. 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.
 422. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1036–46.
 423. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS.* 2007;21:367–9.
 424. Ochoa de Echagüen A, Arnedo M, Xercavins M, Martínez E, Roson B, Ribera E, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. *AIDS.* 2005;19:1385–91.
 425. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005;19:197–25.
 426. Martínez E, Gatell JM. Considerations on the effectiveness of nevirapine in protease inhibitor-based regimen simplification. *AIDS.* 2007;21:1829–30.
 427. Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, Costagliola D. Switch from a first virologically effective protease inhibitor-containing regimen to a regimen containing efavirenz, nevirapine or abacavir. *AIDS.* 2006;20:2099–106.
 428. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martínez E, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:313–6.
 429. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: The SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1484–92.
 430. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: The ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:29–36.
 431. Rubio R, Carmona J, Asensi V, Echevarría S. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real life conditions: Final 1 year results of GESIDA 44/04 SIMPATAZ study. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract TUPE0111.
 432. Moyle G, Girard JM, Andrade J. Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective ReAL study. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract A-072-0080-04171.
 433. Sension M, Andrade Neto JL, Grinsztejn B, Molina JM, Zavala I, González-García J, et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:153–62.
 434. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: A randomized trial. *J Infect Dis.* 2005;191:830–9.
 435. 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.
 436. Barrios A, Rendon A, Negro E, Barreiro P, García-Benayas T, Labarga P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS.* 2005;19:569–75.
 437. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-

- treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:562–8.
438. Martínez E, Ribera E, Pulido F, Rubio R, Negredo E, Sanz J, et al. Early improvement of limb fat content in patients switching from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD): a 24 week interim analysis of the RECOMB Trial. 17th International AIDS Conference; 3–8 August, 2008; Mexico DF. Abstract MOPDB102.
 439. Ribera E, Martínez E, Clotet B, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, et al. 72 week outcomes following switch from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD) vs continuing on AZT/3TC. Final results of the RECOMB trial. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract CDB091.
 440. Valantin MA, De truchis P, Bittar R. Switching NRTI backbone to tenofovir plus emtricitabine (Truvada TVD) promptly improves triglycerides and LDL-cholesterol levels in dyslipidemic HIV patients: The TOTEM randomised study. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract THPE0156.
 441. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:290–7.
 442. DeJesus E, Young B, Morales-Ramírez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:163–74.
 443. Hodder S, Mounzer K, DeJesus E, Maa JF, Ebrahimi R, Grimm K, et al. Patients-reported outcomes after simplification to a single tablet regimen of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008 2009. Abstract P63.
 444. Pollard RB. Can HIV infection be treated successfully with a once-daily regimen? *AIDS Read.* 2002;12:489–90. 500–508.
 445. Towner W, Klein D, Kerrigan HL, Follansbee S, Yu K, Horberg M. Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:367–73.
 446. Harris M, Larsen G, Montaner JSG. Outcomes of patients switched from raltegravir within a virologically suppressive regimen. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2008; Boston, Massachusetts, 2009; Abstract 799.
 447. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in highly treatment-experienced patients: A randomized open label non-inferiority trial, Easier-ANRS 138. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2009; Montreal, 2009. Abstract 572.
 448. Gatti F, Matti A, Nasta P, Cologni G, Costarelli S, Carosi G. Switch from enfuvirtide to raltegravir: A simplification option for heavily pretreated patients. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008 2009. Abstract P52.
 449. Santos JR, Llibre JM, Molto J, Pérez N, García MC, Clotet B. Efficacy and safety of switching enfuvirtide to raltegravir in patients with viral suppression. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 9–13, 2008 2009. Abstract P58.
 450. Talbot A, Machouf N, Thomas R, Marcotte S, Therrien R, Lessard B, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: Efficacy and safety at 24 weeks in a Montreal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:362–4.
 451. Eron J, Andrade J, Zajdenverg R, Workman C, Cooper D, Young B, et al. Switching from stable lopinavir/ritonavir-based to raltegravir-based combination ART resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2009. Montreal, 2009. Abstract 70aLB.
 452. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:147–52.
 453. Barrios A, Negredo E, Domingo P, Estrada V, Labarga P, Asensi V, et al. Simplification therapy with once-daily didanosine, tenofovir and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a more complex antiretroviral regimen: Final results of the EFADITE trial. *Antivir Ther.* 2005;10:825–32.
 454. Gatell JM, Salmon-Ceron D, Lalezari A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir based HAART in patients switching from a stable boosted/unboosted protease inhibitor treatment: The SWAN Study. 10th European AIDS Conference. Dublin, November 17–20, 2005. Abstract PS1/1.
 455. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: A meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:445–8.
 456. 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.
 457. 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.
 458. 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.
 459. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. Art. No.: CD001442. doi:10.1002/14651858.CD001442.
 460. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: A systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.* 2006;3:e438.
 461. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:385–92.
 462. Pardi GR, Nunes MA, Preto R, Canassa PG, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:301–3.
 463. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula R, Ullman J, Lam M, et al. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17:281–90.
 464. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: Lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2001;33:865–72.
 465. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldra A, Rovira T, Viladrich C, et al. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (Self-Reported Adherence) Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1166–75.
 466. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS.* 2002;16:605–13.
 467. Duong M, Golzi A, Peytavin G, Piroth L, Froidure M, Grappin M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials.* 2004;5:216–23.
 468. Deschamps AE, Graeve VD, Van Wijngaerden E, De SV, Vandamme AM, Van Vaerenbergh K, et al. Prevalence and correlates of nonadherence to antiretroviral therapy in a population of HIV patients using Medication Event Monitoring System. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18:644–57.
 469. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;43:939–41.
 470. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2005;40:158–63.
 471. Knobel H, Urbina O, González A, Sorli ML, Montero M, Carmona A, et al. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up. *HIV Med.* 2009;10:364–9.
 472. Nachega JB, Hisslop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–73.
 473. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzmán D, Deeks SG, Verdon R, et al. Not all missed doses are the same: Sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS ONE.* 2008;3:e2783.
 474. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4:65–72.
 475. Maggiolo F, Airolidi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, et al. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in N. *HIV Clin Trials.* 2007;8:282–92.
 476. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197:S272–8.
 477. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, MacArthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS.* 2008;22:75–82.
 478. Golin CE, Earp J, Tien HC, Stewart P, Porter C, Howie L. A 2-arm, randomized, controlled trial of a motivational interviewing-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy (ART) among patients failing or initiating ART. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:42–51.
 479. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: A research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:285–97.
 480. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, Squires K, Witt MD, Kovacs A, et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1619–27.
 481. Gross R, Tierney C, Andrade A, Lalama C, Rosenkranz S, Eshleman SH, et al. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: A randomized trial. *Arch Intern Med.* 2009;169:1224–32.
 482. 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.

483. Falco V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miro JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838–46.
484. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: Lipoatrophy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:999–1014.
485. 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.
486. Dear Health Care Professional Letter. Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine). Boehringer Ingelheim, February, 2004.
487. Wit F, Kesselring A, Gras L, Richter C, van der Ende M, Brinkman K et al. Incidence of nevirapine-associated hypersensitivity reactions is different in patients with prior treatment experience compared to treatment-naïve patients The ATHENA cohort study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. MOPEB008.
488. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2004;38:S90–7.
489. Pineda JA, Palacios R, Rivero A, Abdel-Kader L, Márquez M, Cano P, et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1016–1017.
490. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macias J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials.* 2006;7:319–23.
491. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005;143:714–21.
492. 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.
493. Journot V, Chene G, De Castro N, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C, et al. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: A substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1790–9.
494. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1194–8.
495. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS.* 2007;21:1273–81.
496. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:74–8.
497. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2007;8:164–72.
498. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: Review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDs.* 2008;22:99–103.
499. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS.* 2006;20:2043–2050.
500. Hicks C, Cahn P, Ward D, Lazzarin A, Jelaska A, Drulak M, et al. Tripranavir/r maintains long term virological suppression in highly treatment experienced patients –Three year follow-up RESIST. 11th European Aids Conference. Madrid, 2007. Abstract P7.3/25.
501. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:S19–26.
502. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther.* 2008;5:5.
503. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir (LPV/r) to boosted atazanavir (ATV/r) in patients with virologic suppression receiving a LPV/r-containing HAART: The AZATIP study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WEPEB117LB.
504. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Ribera E, Roca V, Knobel H, et al. Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WESS102.
505. Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van Baelen B, Vangeneugden T, Vandevoorde A, et al. Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med.* 2009;10:318–27.
506. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72–81.
507. Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arevalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:96–117.
508. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Pérez-Elias MJ, Sánchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS.* 2006;20:1407–14.
509. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: Three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials.* 2007;8:381–90.
510. Moyle G, Fisher M and the SWEET study group. Switching from combivir to truvada preserved limb fat: Results of a DEXA sub-study of a 48-week randomized study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 938.
511. Blumer RM, Van Vonderend MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:227–36.
512. Carr A, Ritzhaupt A, Zhang W, Zajdenverg R, Workman C, Gatell JM, et al. Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naïve adults. *AIDS.* 2008;22:2313–21.
513. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2005;19:1375–83.
514. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2008;31:1224–9.
515. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirsche B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:111–9.
516. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E1666–73.
517. Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard R, Madruga J, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC, 2009. Abstract H-896a.
518. Heera J, Iwe P, Botes M, DeJesus E, Mayer H, Goodrich J, et al. The MERIT study of maraviroc in antiretroviral-naïve patients with R5 HIV-1: 96-week results. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19–22 July, 2009. Abstract TuAB103.
519. Randell P, Jackson A, Taylor J, Moyle G. The impact of maraviroc on insulin sensitivity, lipids and adipokines after 2 weeks in HIV-negative males volunteers. 11th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV. Philadelphia, octubre, 2009. Abstract P18.
520. Randell P, Jackson A, Mandalia S, Taylor J, Moyle G. The impact of raltegravir and lopinavir/ritonavir on lipids, adiponectin and peripheral glucose disposal in HIV negative subjects. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa. July 19–22, 2009. Abstract TUPEB171.
521. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Phippard A, Cohen D, Scharfstein DO, et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:338–41.
522. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002;360:1747–8.
523. 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.
524. Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, Pisacreta M, Codemo R, Pelucchi M, et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:195–9.
525. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS.* 2007;21:1137–45.
526. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation.* 2008;118:e29–35.
527. Lundgren JD, Reiss P, Worms S, Weber R, El-Sadr W, De Wit S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI classes: The D:A:D study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2009. Montreal, 2009. Abstract 44LB.
528. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: A cese-

- control study nested with FHDH ANRS CO4. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2009. Montreal, 2009. Abstract 43LB.
529. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Lelionier J, Tremblay C. Relation between use of nucleosidic reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction: A nested case control study using Quebec's Public Health Insurance Database. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract TuPEB175.
 530. Brothers CH, Hernández JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: No increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:20–8.
 531. Lichtenstein K, Buckner K, Armon C, Tedaldi E, Chmiel J, Wood K, et al. Low CD4 count is an important risk factor for cardiovascular disease in the HIV Outpatient Study (HOPS) in US. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract THPE0236.
 532. Benson C, Ribaud H, Zheng E, Koletar S, Smurzynski M, Bosch R, et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: Results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 721.
 533. Bedimo R, Westfall A, Drechsler H, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract MoAb202.
 534. McComsey G, Smith KY, Patel P, Bellos NC, Sloan L, Lackey P, et al. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after initiation of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in the HEAT study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 732.
 535. Martínez E, Larrousse M, Pérez I, Lonca M, Podzamczar D, Gutiérrez F, et al. No evidence for recent abacavir/lamivudine use in promoting inflammation, endothelial dysfunction, hypercoagulability, or insulin resistance in virologically suppressed HIV-infected patients: A substudy of the BICOMBO randomized clinical trial (ISRCTN 6189). 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19–22 July, 2009. Abstract MoAb203.
 536. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1109–18.
 537. Falutz J, Allas S, Mamputu JC, Potvin D, Kotler D, Somero M, et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS.* 2008;22:1719–28.
 538. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: A prospective study. *Antivir Ther.* 2005;10:753–9.
 539. Lo J, You SM, Canavan B, Liebau J, Beltrani G, Koutkia P, et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:509–19.
 540. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med.* 2004;5:82–7.
 541. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:108–14.
 542. Gutiérrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E, et al. Osteonecrosis in patients infected with HIV: Clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:286–92.
 543. Dear Health Care Provider. Important change in SUSTIVA® (efavirenz) package insert. Change from pregnancy category C to D. Bristol-Myers Squibb Company. March, 2005.
 544. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:115–23.
 545. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodríguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1559–85.
 546. Panel de GESIDA y Plan Nacional del Sida. Recomendaciones de GESIDA/SPNS para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH (2009). [consultado 20/4/2010]. Disponible en: www.gesida.seimc.org.
 547. Hsu A, Granneman R, Bertz R. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:275–91.
 548. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:65–71.
 549. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Raoof A, De Smedt G, Hoetelmans RM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:561–74.
 550. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Stevens T, Aharchi F, De Smedt G, Peeters M, et al. Effect of etravirine on cytochrome P450 isozymes assessed by the Cooperstown 5+1 cocktail. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008. Washington DC, 2009. Abstract A-955.
 551. Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:52–60.
 552. Vourvahis M, Dumond J, Patterson K, Rezk N, Tien H, Li J, et al. Effects of tipranavir/ritonavir (TPV/r) on the activity of cytochrome p450 (CYP) enzymes 1A2, 2C9, and 2D6 in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 52.
 553. Celsentri® (Maraviroc). Pfizer Limited. Sandwich, Kent, Reino Unido. Septiembre, 2007 [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/emea-combined-h811es.pdf>.
 554. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs.* 2007;67:2277–88.
 555. Raltegravir. Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire, Reino Unido. Diciembre, 2007 [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/isentress/emea-combined-h860es.pdf>.
 556. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs.* 2008;68:131–8.
 557. Evering TH, Markowitz M. Raltegravir (MK-0518): An integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs Today (Barc).* 2007;43:865–77.
 558. Hyland R, Dickins M, Collins C, Jones H, Jones B. Maraviroc: In vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:498–507.
 559. Colombo S, Buclin T, Franc C, Guignard N, Khonkarly M, Tarr PE, et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: A pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther.* 2006;11:53–62.
 560. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, Davis J, Mack R, Sekar V. An open, randomised, 2-way crossover study to investigate the effect of darunavir/ritonavir on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy subjects. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 55.
 561. Anderson MS, Kakuda NT, Miller JL, Simonts M, Miller D, Hanley W, et al. Pharmacokinetic evaluation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract TUPDB02.
 562. Iwamoto M, Wenning LA, Mistry GC, Petry AS, Liou SY, Ghosh K, et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. *Clin Infect Dis.* 2008;47:137–40.
 563. King JR, Kakuda TN, Paul S, Tse MM, Acosta EP, Becker SL. Pharmacokinetics of saquinavir with atazanavir or low-dose ritonavir administered once daily (ASPIRE I) or twice daily (ASPIRE II) in seronegative volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:201–8.
 564. Ofotokun I, Acosta EP, Lennox JL, Pan Y, Easley KA. Pharmacokinetics of an indinavir-ritonavir-fosamprenavir regimen in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy.* 2008;28:74–81.
 565. Pham PA, Flexner C, Parsons T, Vasisht L, Fuchs E, Carson K, et al. Beneficial pharmacokinetic interaction between atazanavir and lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:201–5.
 566. Sekar VJ, De Pauw M, Marien K, Peeters M, Lefebvre E, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and efavirenz in healthy volunteers. *Antivir Ther.* 2007;12:509–14.
 567. Winston A, Mallon PW, Satchell C, MacRae K, Williams KM, Schutz M, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in antiretroviral therapy to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1475–83.
 568. Raffi F, Battegay M, Rusconi S, Opravil M, Blick G, Steigbigel RT, et al. Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: Sub-analysis from RESIST. *AIDS.* 2007;21:1977–80.
 569. Kurowski M, Walli RK, Breske A, Kruse G, Stocker H, Banik N, et al. Fosamprenavir/ritonavir plus tenofovir does not affect amprenavir pharmacokinetics: No effect of tenofovir. *AIDS.* 2007;21:1368–70.
 570. Sekar VJ, Lefebvre E, Marien K, De Pauw M, Vangeneugden T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interaction between darunavir and saquinavir in HIV-negative volunteers. *Ther Drug Monit.* 2007;29:795–801.
 571. Peytavin G, Chazallon C, Descamps D, Capitán C, Katlama C, Pialoux G, et al. Pharmacokinetic, safety and efficacy of two dual PI regimens (FPV/r bid/ATV qd and SQV/ATV/r qd) for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-1 subjects: A randomized pilot study (ANRS 127). 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008. Abstract P39.
 572. Moltó J, Llibre JM, Valle M, Miranda C, Cedeño S, Pérez Álvarez N, et al. The effect of nevirapine on the steady-state through concentrations of atazanavir/ritonavir. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008. Abstract P20.
 573. Rhame F, Long M, Acosta E. RAL-KAL: Pharmacokinetics of coadministered raltegravir and lopinavir-ritonavir in healthy adults. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008.

574. Ng J, Klein C, Xiong J, Chiu YL, Doan T, Rolle C, et al. Lopinavir/ritonavir 500/125 mg twice-daily+efavirenz approximate the pharmacokinetic exposure of LPV/r 400/100 mg twice-daily administered alone in healthy adult subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 765.
575. Khanlou H, Allavena C, Billaud E, McKellar M, Reliquet V. Development of hepatic cytolysis alter switching from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed patients treated with tipranavir/ritonavir. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract TUPE0087.
576. Kumar PN, Cooper DA, Steigbigel R, Zhao J, Teppler H, Nguyen BY, et al. Efficacy of raltegravir, an HIV integrase inhibitor, in combination with regimens containing enfuvirtide, darunavir, or tipranavir in patients with triple-class resistant virus: Combined results from BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P7.2/06.
577. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T. Once-daily fosamprenavir boosted with either 100 mg or 200 mg of ritonavir and combined with abacavir/lamivudine: 48-week safety and efficacy results from COL100758. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P5.7/01.
578. Davis Jr C, Giliam B, Amoroso A, Redfield R, Piliero P, MacGregor T. Lack of pharmacokinetic interaction of tenofovir and emtricitabine on nevirapine. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.1/03.
579. Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Ridgway C, Tweedy S, Ndongo N, et al. An open, randomized, two period, crossover study in 2 cohorts to investigate the effect of steady state TMC125 and the combination of TMC125/darunavir/ritonavir on the steady state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy subjects. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.3/02.
580. Curran A, López R, Deig E, Falcó V, Crespo M, Villar del Saz S, et al. Saquinavir/ritonavir 1500/100: A good option for a once-daily treatment. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.1/11.
581. Hanley WD, Wenning LA, Moreau A, Kost JT, Mangin E, Shamp T, et al. Effect of tipranavir-ritonavir on pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2752–5.
582. Haas D, Koletar S, Laughlin L, Kendall M, Suckow C, Gerber J, et al. Hepatic transaminase elevations and gastrointestinal intolerance when HIV-negative healthy volunteers on rifampin add twice-daily atazanavir (300 mg)/ritonavir (100 mg): ACTG Protocol A5213. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.; Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 766b.
583. Tansuphasawadikul S, Saito W, Kim J, Phonrat B, Dhitavat J, Charnachanan S, et al. Outcomes in HIV-infected patients on antiretroviral therapy with tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38:1053–60.
584. Nijland HM, L'homme RF, Rongen GA, Van Uden P, Van Crevel R, Boeree MJ, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS.* 2008;22:931–5.
585. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, Soriano A, López-Pua Y, Blanco JL, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2007;8:131–4.
586. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis (2007) [consultado 8/12/2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm.
587. Patel K, Patel A, Naik E, Ranjan R, Patel J, Tash K, et al. TB co-infection treated at onset of therapy does not affect long-term risk of treatment failure among HIV-1 patients initiating efavirenz-based combination antiretroviral treatment. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract MOAB103.
588. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2852–6.
589. Andrews E, Glue P, Labadie R, Crownover P, Tressler R, Damle B, et al. A pharmacokinetic study to evaluate an interaction between maraviroc and raltegravir in healthy adults []. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC, 2009. Abstract H-4055.
590. Fux C, Opravil M, Cavassini M, Calmy A, Flepp M, Gurtner-Delafuente V, et al. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV cohort study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 743.
591. Luber A, Condoluci D, Slowinski P, Loui S, Morwinkin N, Pappa K, et al. Steady-state pharmacokinetics of maraviroc and amprenavir alone and in combination after maraviroc is given BID with unboosted or ritonavir boosted fosamprenavir once- or twice-daily in fasted healthy volunteers. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, The Netherlands, April 15–17, 2009 Abstract P-31.
592. Lee LS, Soon GH, Shen P, Flexner C, Pham P. Pharmacokinetics of darunavir 900 mg and ritonavir 100 mg (DRV/RTV) once daily when co-administered with efavirenz 600 mg once daily in healthy adult volunteers. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, The Netherlands, April 15–17, 2009. Abstract P-29.
593. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Akuma SH, DeClerq I, De Smedt G, Spittaels K, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine and lopinavir/ritonavir. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1298.
594. Luber A, Slovinski D, Acosta E, Pakes G, Pappa K, Condoluci D, et al. Steady-state pharmacokinetics of fosamprenavir and raltegravir alone and combined with unboosted and ritonavir-boosted fosamprenavir. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1297.
595. Wittkop L, Breilh D, Da Silva D, Duffau P, Mercie P, Raymond I, et al. Virological and immunological response in HIV-1-infected patients with multiple treatment failures receiving raltegravir and optimized background therapy, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1251–5.
596. Sekar V, Lefebvre E, Marien K, De Pauw M, Vangeneugden T, Pozniak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and darunavir with low-dose ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:116–9.
597. Scholler-Gyure M, Van den Brink W, Kakuda TN, Woodfall B, De Smedt G, Vanaken H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:322–9.
598. Khachi H, O'Connell R, Ladenheim D, Orkin C. Pharmacokinetic interactions between rifabutin and lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:871–3.
599. Brainard DM, Petry AS, Hanley WD, Wenning LA, Jin B, Breidinger S, et al. Doubling the dose of raltegravir does not increase trough levels in the presence of rifampin. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008. Washington, DC, 2009. Abstract A-964.
600. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, Narendran G, Kumar R, Iliyas S, et al. Once-daily nevirapine vs efavirenz in the treatment of HIV-infected patients with TB: A randomized clinical trial. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 35.
601. Ello F, Bissagnene E, Eholié S, Polneau S, Moutomé K, Tanon A, et al. A randomized clinical trial of efavirenz 600mg/day versus 800mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin in Abidjan (Cote d'Ivoire). 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19–22, 2009. Abstract TUPEB142.
602. Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA.* 2008;300:530–9.
603. Brainard DM, Petry AS, Fang L, Lui C, Breidinger SA, Denoia EP, et al. Lack of a clinically important effect of rifabutin on raltegravir pharmacokinetics. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1296.
604. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: A report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1471–4.
605. Van Heeswijk R, Hoetelmans R, Aharchi F, Stevens M, Peeters M, Williams P, et al. The pharmacokinetic interaction between atorvastatin and TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), in HIV-negative volunteers. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.3/04.
606. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, De Smedt G, Woodfall B, Bollen S, Peeters M, et al. Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin in HIV-negative volunteers. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, July 22–25, 2007. Abstract WEPEA106.
607. Gallagher DP, Kieran J, Sheehan G, Lambert J, Mahon N, Mallon PW. Ritonavir-boosted atazanavir, methadone, and ventricular tachycardia: 2 case reports. *Clin Infect Dis.* 2008;47:e36–8.
608. Bruce R, Altice F, Moody D, Lin S, Fanf W, Sabo JS, et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone [a]. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting. Washington, DC, October 25–28, 2008. Abstract A-967a.
609. Sekar VJ, Tomaka F, Meyvisch P, De Pauw M, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden T, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir in combination with low-dose ritonavir and buprenorphine/naloxone. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract H-232.
610. Baker J, Gruber VA, Moody DE, Morse GD, Ma Q, Arenander JN, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors didanosine, lamivudine and tenofovir. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1306.
611. Anderson MS, Luk JM, Hanley WD, Jin B, Reisenberg RA, Wenning LA, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of methadone. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1295.
612. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Cialfi S, Conti C, Codeluppi M, et al. Differential dose adjustments of immunosuppressants after resuming boosted versus unboosted HIV-protease inhibitors postliver transplant. *Am J Transplant.* 2009;9:2429–34.
613. Krishna G, Moton A, Ma L, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of atazanavir alone and with ritonavir or with efavirenz in healthy adult volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:437–44.

614. Sekar VJ, Lefebvre E, De Paeppe E, De Marez T, De Pauw M, Parys W, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir boosted with ritonavir and omeprazole or ranitidine in human immunodeficiency virus-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:958–61.
615. Sekar V, Kestens D, Spinosa-Guzman S, De Pauw M, De Paeppe E, Vangeneugden T, et al. The effect of different meal types on the pharmacokinetics of darunavir (TMC114)/ritonavir in HIV-negative healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:479–84.
616. Sekar VJ, Lefebvre E, De Marez T, Spinosa-Guzman S, De Pauw M, De Paeppe E, et al. Pharmacokinetics of darunavir (TMC114) and atazanavir during coadministration in HIV-negative, healthy volunteers. *Drugs R D*. 2007;8:241–8.
617. Hoetelmans RM, Marien K, De Pauw M, Hill A, Peeters M, Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:655–61.
618. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Sekar V, Woodfall B, De Smedt G, Lefebvre E, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther*. 2007;12:789–96.
619. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De Paeppe E, De Pauw M, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Darunavir/ritonavir pharmacokinetics following coadministration with clarithromycin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:60–5.
620. Sekar VJ, Lefebvre E, De Pauw M, Vangeneugden T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and ketoconazole following coadministration in HIV-healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:215–21.
621. Sekar V, Lefebvre E, De Marez T, De Pauw M, De Paeppe E, Vangeneugden T, et al. Effect of repeated doses of darunavir plus low-dose ritonavir on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy male subjects: Phase I randomized, open-label, two-way crossover study. *Clin Drug Investig*. 2008;28:479–85.
622. Sekar VJ, Lefebvre E, Guzman SS, Felicione E, De Pauw M, Vangeneugden T, et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther*. 2008;13:563–9.
623. Corona G, Vaccher E, Sandron S, Sartor I, Tirelli U, Innocenti F, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:601–6.
624. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:69–75.
625. Bhumbla NA, Sahloff EG, Oehrman SJ, Horner JM. Exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone in a child receiving lopinavir/ritonavir. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1306–9.
626. Pessanha TM, Campos JM, Barros AC, Pone MV, Garrido JR, Pone SM. Iatrogenic Cushing's syndrome in a adolescent with AIDS on ritonavir and inhaled fluticasone. Case report and literature review. *AIDS*. 2007;21:529–32.
627. Bonora S, Calcagno A, Fontana S, D'Avolio A, Siccardi M, Gobbi F, et al. Clinically significant drug interaction between tipranavir-ritonavir and phenobarbital in an HIV-infected subject. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1654–5.
628. Spak CW, Dhanireddy S, Kosel BW. Clinical interaction between efavirenz and phenytoin. *AIDS*. 2008;22:164–5.
629. Tappouni HL, Rublein JC, Donovan BJ, Hollowell SB, Tien HC, Min SS, et al. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:422–8.
630. Moreno A, Barcena R, Quereda C, Casado JL, Pérez-Elias MJ, Fortun J, et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. *AIDS*. 2008;22:547–8.
631. Sekar V, Tomaka F, Lavreys L, Meyvisch P, Bley C, Da Pawn M, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir in combination with low-dose ritonavir (DRV/r) and carbamazepine. 17th International AIDS Conference. Mexico DF, August 3–8, 2008. Abstract A-072-0082-08423.
632. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Van Solingen-Ristea RM, Onkelinx J, De Smedt G, Peeters M, et al. No clinically relevant effect of etravirine on digoxin pharmacokinetics in HIV-negative volunteers. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008. Abstract P22.
633. Vfend® (voriconazole). Información técnica del producto. Agencia Europea del Medicamento (EMA). [revisado: 26/10/2006; consultado 8/12/2009]. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/vfend_404901es1.pdf.
634. Ciraci E, Villani P, Stano F, Cusato M, Heichen M, Monno L, et al. Efficacy and safety of TDM-assisted combination therapy with voriconazole plus efavirenz in AIDS patients with cryptococcosis. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, 2008. Abstract P18.
635. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Bollen S, De Smedt G, Woodfall B, Peeters, et al. No pharmacokinetic interaction between TMC125 and paroxetine in HIV-negative volunteers. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.3/01.
636. Moton A, Ma L, Krishna G, Martinho M, Seigberling M, McLeod J. Pharmacokinetics of the antifungal triazole posaconazole and the NRTI efavirenz when coadministered in healthy adult volunteers. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, Spain, October 24–27, 2007. Abstract P4.3/05.
637. Moreno A, Quereda C, Muriel A, Pérez-Elias M, Casado J, Dronda F, et al. Does the choice of NRTI have a significant influence on the outcome of pegIFN plus ribavirin among HIV/HCV-co-infected patients? 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 1075.
638. Mira J, López-Cortés L, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, De los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon+ribavirin treatment in HIV/HCV-co-infected patients receiving abacavir+lamivudine or tenofovir+either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 1074.
639. González-García JJ, Berenguer J, Condes E, Quereda C, Labarga P, Laguno M, et al. The use of TDF+ 3TC/ FTC is associated with an improved response to pegylated interferon+ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving HAART: The Gesida 50/06 Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 1076.
640. Koo HL, Hamill RJ, Andrade RA. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e77–9.
641. Back D, Sekar V, Hoetelmans RM. Darunavir: Pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*. 2008;13:1–13.
642. Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, Hanley WD, Lu P, Rhoton A, et al. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: In vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:209–14.
643. Knoll BM, Vento S, Temesgen Z. Etravirine. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44:23–33.
644. Ji P, Damle B, Xie J, Unger SE, Grasela DM, Kaul S. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and carbamazepine after multiple-dose administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:948–56.
645. Chiu YL, Klein CE, Woodward WC, King KR, Naylor C, Awni W, et al. Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:247–51.
646. Luber AD, Brower R, Kim D, Silverman R, Peloquin CA, Frank I. Steady-state pharmacokinetics of once-daily fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20mg omeprazole in healthy volunteers. *HIV Med*. 2007;8:457–64.
647. Van der Lee MJ, Blenke AA, Rongen GA, Verwey-Van Wissen CP, Koopmans PP, Pharo C, et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4098–104.
648. Cance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, et al. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91:269–78.
649. Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett Jr D, Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2008;28:42–50.
650. Anderson MS, Wenning LA, Moreau A, Kost JT, Bieberdorf FA, Stone JA, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Abstract A-1425.
651. Zhang J, Chung E, Eley T, Yones C, Persson A, Xu X, et al. Effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and 17-deacetyl norgestimate in healthy female subjects. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Abstract A-1415.
652. Kaeser B, Zandt H, Deraet M, Bour F, Laudamy A, Schmitt C, et al. Ritonavir boosted saquinavir-ketoconazole drug-drug interaction. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Abstract A-1426.
653. Durant J, Dellamonica P, Garraffo R, Baakili A, Rouyrre N, MacGregor T, et al. The effect of tipranavir/ritonavir on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 61.
654. Schöller-Gyüre M, Debroye C, Aharchi F, Woodfall B, Peeters M, Vandermeulen K, et al. No effect of TMC125 on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006. Abstract P277.
655. Abel S, Ridgway C, Hamlin J, Davis J. An open, parallel group study to compare the pharmacokinetics, safety and toleration of a single oral dose of maraviroc in subjects with mild and moderate hepatic impairment with subjects with normal hepatic function. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 8.
656. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoramo D, et al. Pharmacokinetics of atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 2.
657. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nacher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2007;195:973–9.
658. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Calvez V, Bicaire F, Costagliola D, et al. High indinavir plasma concentrations in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C virus treated with low doses of indinavir and ritonavir (400/100mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2003;17:1108–10.
659. Breilh D, Guinguene S, De Ledinghen V, Toutain J, Pellegrin JL, Trimoulet P, et al. Pharmacokinetics of boosted PI and NNRTI in HCV/HIV-co-infected patients. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007. Abstract 946.

660. Chen L, Sabo JP, Philip E, Mao Y, Norris SH, MacGregor TR, et al. Steady-state disposition of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir when coadministered with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2436–44.
661. Damle B, Hewlett Jr D, Hsyu PH, Becker M, Petersen A. Pharmacokinetics of nelfinavir in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1241–9.
662. Domínguez S, Benhamou Y, Katlama C, Peytavin G. Nevirapine plasma concentrations in HIV/HCV and HIV infected patients, a case control study: NEVADOSE. 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal, April 20–22, 2006. Abstract 21.
663. Dragovic G, Smith CJ, Jevtovic D, Grbovic L, Ypole M. The impact of HCV/HIV co-infection on nevirapine plasma concentration in a cohort of patients in Belgrade. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 4.
664. Gatti F, Nasta P, Matti A, Loregian A, Pagni S, Prestini K, et al. Pharmacokinetics of atazanavir in HIV-1-HCV co-infected patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WEPEB008.
665. Gatti F, Pagni S, Nasta P, Boldrin C, Matti A, Loregian A, et al. Potential role of TDM in dosing protease inhibitors in HIV-HCV co-infected patients with or without cirrhosis. 25th International Congress of Chemotherapy. Munich, March 31–April 3, 2007. Abstract Núm.
666. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS.* 2000;14:1062–4.
667. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Cialfi S, Codeluppi M, Bonora S, et al. A pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *J Antimicrob Chemother.* 2008.
668. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczech LA, Amorosa V, et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS.* 2008;22:1919–27.
669. Hermida Donate JM, Quereda C, Moreno A, Hernández B, Rodríguez MA, Dronda F, et al. Efficacy and safety of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract MOPEB060.
670. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1931–3.
671. 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.
672. Katsounas A, Frank A, Klinker H, Langmann P. Efavirenz-therapy in HIV-patients with underlying liver disease: Importance of continuous TDM of EFV. *Eur J Med Res.* 2007;12:331–6.
673. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:1115–24.
674. King JR, Acosta EP. Tipranavir: A novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:665–82.
675. Mallolas J, Pérez-Elias MJ, Ortega E, Gutiérrez F, Felizarta F, Bleiber G, et al. Fosamprenavir/ritonavir dose adjustment for patients with mild and moderate hepatic impairment (APV10017). 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 1.
676. Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, Meraviglia P, Villani P, Khoo SH, et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with or without cirrhosis. *Ther Drug Monit.* 2008;30:306–13.
677. Molto J, Valle M, Blanco A, Negro E, Delavarga M, Miranda C, et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV and hepatitis C virus co-infected patients without liver function impairment: Influence of liver fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:85–92.
678. Molto J, Negro E, Kaeser B, Gel S, Abt M, Becker M, et al. Nelfinavir pharmacokinetics in patients with HIV mono- and HIV-HCV co-infection. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 9.
679. Morello J, García-Gascó P, Blanco F, Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Maida I, et al. Higher plasma levels of tipranavir in patients with more significant liver fibrosis and risk of liver toxicity. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007. Abstract 35.
680. 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.
681. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:265–74.
682. Pereira SA, Caixas U, Branco T, Germano I, Lampreia F, Papoila AL, et al. Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2008.
683. Pineda JA, Santos J, Rivero A, Abdel-Kader L, Palacios R, Camacho A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: Impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:925–32.
684. Regazzi M, Tinelli C, Villani P, Cusato M, De Silvestri A, Zucchi P, et al. Predictability of individual nelfinavir concentrations at different time points for total systemic exposure in HIV and HIV/HCV co-infected patients, with and without cirrhosis. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28–30, 2005. Abstract 61.
685. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, De Smedt G, Woodfall B, Berckmans C, Peeters M, et al. Pharmacokinetics of TMC125 in HIV-negative volunteers with mild and moderate hepatic impairment. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Abstract A-1428.
686. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De Paep E, Stevens T, Tomaka F, De Pauw M, et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with impaired hepatic function. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract TUPDB05.
687. Spagnuolo V, Gentilini G, De Bona A, Galli L, Uberti-Foppa C, Soldarini A, et al. Liver function parameters in HIV/HCV co-infected patients treated with amprenavir and ritonavir and correlation with plasma levels. *New Microbiol.* 2007;30:279–82.
688. 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.
689. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, et al. Enfuvirtide does not require dose-adjustment in patients with chronic renal failure: The results of a pharmacokinetic study on enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired renal function (NP17586). 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 572.
690. 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.
691. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis.* 2005;40:174–81.
692. Busti AJ, Bain AM, Hall RG, Bedimo RG, Leff RD, Meek C, et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:605–10.
693. Pham P, Lee L, Fuchs E, Barditch-Crovo P, Carson K, Radebaugh C, et al. Pharmacokinetic interaction between tipranavir/ritonavir and rosuvastatin. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 767.
694. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fatkenheuer G, Van der Ven A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2007;12:1127–32.
695. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:570–8.
696. Busse K, Penzak SR, Formentini E, Chairez C, Alfaro R, Kovacs JA, et al. Lopinavir/ritonavir significantly decreases gemfibrozil plasma concentrations in healthy volunteers. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008; Washington, DC, 2009. Abstract A-959.
697. Jackson A, Moyle G, Watson V, Back D, Khoo S, Higgs C, et al. Variability in steady state raltegravir pharmacokinetics, impact of ezetimibe? 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, The Netherlands, April 15–17, 2009. Abstract P-25.
698. Crespo M, Pou L, Esteban JI, Falco V, Ribera E, López R, et al. Early monitoring of ribavirin serum concentration is not useful to optimize hepatitis C virus treatment in HIV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2007;12:1217–23.
699. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis.* 2004;38:e79–80.
700. 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.
701. Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1663–9.
702. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Girón JA. Higher rate of failure to pegylated-interferon plus ribavirin in HIV+ patients with chronic hepatitis C receiving abacavir. *Antivir Ther.* 2008;13:428–37.
703. Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:211–41.
704. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:591–9.
705. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RA, Kovacs JA, et al. *Echinacea purpurea* does not alter the steady state pharmacokinetics of lopinavir or ritonavir in healthy human volunteers. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1307.
706. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: A review of the literature. *HIV Med.* 2008;9:389–96.
707. Sabo JP, Cong XJ, Haas D, Eskoetter H, Kraft M, Mauss S. Lack of a pharmacokinetic effect between steady-state tipranavir/ritonavir and single-dose valacyclovir in healthy volunteers. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008. Washington, DC, 2009. Abstract A-967.
708. Oostendorp RL, Huitema A, Rosing H, Jansen RS, Ter HR, Keessen M, et al. Coadministration of ritonavir strongly enhances the apparent oral bioavail-

- ability of docetaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4228–33.
709. Bonora S, Di PG. Interactions between antiretroviral agents and those used to treat tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3:306–12.
 710. German P, Parikh S, Lawrence J, Dorsey G, Rosenthal PJ, Havlir D, et al. Lopinavir/ritonavir affects pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:424–9.
 711. Soyinka JO, Onyeji CO, Owolabi AR, Sarma PVVS, Cook JM. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and quinine. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008. Washington, DC, 2009. Abstract A-965.
 712. Van Luin M, Van Der Ende ME, Richter C, Visser M, Farag D, Van der Ven A, et al. Drug interactions between atovaquone/proguanil and antiretroviral agents. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, The Netherlands, April 15–17, 2009. Abstract O-19.
 713. Burger DM, Huisman A, Van Ewijk N, Neisingh H, Van Uden P, Rongen GA, et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:698–703.
 714. Van Luin M, Colbers A, Van Ewijk-Beneken Kolmer E, Verweij-Van Wissen C, Van der Kolk M, Hoitsma A, et al. Raltegravir has no influence on UGT1A4/2B7 when using lamotrigine as a phenotypic probe. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 693.
 715. Iwamoto M, Wenning LA, Moreau AR, Hanley WD, Jin B, Breidinger SA, et al. Omeprazole increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting. Washington, DC, October 25–28, 2008. Abstract A-963.
 716. Mertz D, Battegay M, Marzolini C, Mayr M. Drug-drug interaction in a kidney transplant recipient receiving HIV salvage therapy and tacrolimus. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:e1–4.
 717. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9:1946–52.
 718. Di Biagio A, Rosso R, Siccardi M, D'Avolio A, Bonora S, Viscoli C. Lack of interaction between raltegravir and cyclosporin in an HIV-infected liver transplant recipient. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:874–5.
 719. Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Casado JL, Fortun J, Quereda C, Bárcena R, et al. Safety and effectiveness of raltegravir-based HAART in HIV-subjects after solid organ transplantation. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract H-913.
 720. Schöller-Gyüre M, Kakuda NT, Van Solingen-Ristea RM, Aharchi F, De Smedt G, Witek J, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine and fluconazole or voriconazole in HIV-negative volunteers. 49th ICAAC. San Francisco, CA, September 12–15, 2009. Abstract A1-1299.
 721. Van Heeswijk R, Gysen V, Boogaerts G, De Paep E, Vangeneugden T, De Backer K, et al. The pharmacokinetic interaction between tenofovir disoproxil fumarate and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. 48th Annual ICCAC/IDSA; 46th Annual Meeting; October 25–28, 2008. Washington, DC, 2009. Abstract A-966.
 722. Amorosa V, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. Abacavir use is not associated with lack of virologic response in ARV-treated HIV/HCV-co-infected patients receiving pegylated interferon and ribavirin. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 850.
 723. University of Liverpool website. [consultado 20/10/2009]. Disponible en: www.hiv-druginteractions.org.
 724. Tuyama A, Hong F, Mosoian A, Chen P, Chen B, Fiel I, et al. HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: Implications for hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 57.
 725. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: A cohort study. *AIDS.* 2004;18:2039–45.
 726. García García JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron González J, González Serrano M, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 1059.
 727. Lopez-Dieguez M, Montes M, Quereda C, Von Wichmann MA, Berenguer J, Pascual J, et al. Factors associated with survival and first hepatic decompensation in a large prospective cohort of HIV/HCV-co-infected patients with liver cirrhosis. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 1057.
 728. Macías J, Mira JA, López-Cortés LF, Santos I, Giron-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2006;11:839–46.
 729. Merchante N, Giron-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49–57.
 730. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003;362:1708–13.
 731. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46:622–30.
 732. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: Updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS.* 2008;22:1399–410.
 733. Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34:379–86.
 734. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:342–6.
 735. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44:S132–9.
 736. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis.* 2004;38:S56–64.
 737. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville, MD: US Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda; 1996.
 738. 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.
 739. 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.
 740. 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.
 741. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:588–93.
 742. McGovern BH, Birch C, Zaman MT, Bica I, Stone D, Quirk JR, et al. Managing symptomatic drug-induced liver injury in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: A role for interferon. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1386–92.
 743. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2007;196:670–6.
 744. 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.
 745. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:363–6.
 746. 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.
 747. 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.
 748. Arribas J, Pulido F, Peng JZ, Kemmis S, Li JL, Lorenzo A. Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV and HCV co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency. 9th European AIDS Conference (EACS); 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop. Warsaw, Poland, October 25–29, 2003. Abstract F2/6.
 749. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438–450.
 750. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodríguez-Torres M, Lissen E, González J, Lazzarin A, et al. Final results of APRICOT: A randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-alfa-2a+ribavirin vs interferon-alfa-2a+ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 112.
 751. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated-interferon-alfa-2b plus ribavirin vs interferon-alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 117LB.
 752. 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.
 753. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1023–8.

754. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27–36.
755. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451–9.
756. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al. A randomized, controlled trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus ribavirin vs interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-co-infected persons: Follow-up results of ACTG A5071. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 110.
757. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839–48.
758. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis*. 2008;198:1337–44.
759. Shores NJ, Maida I, Soriano V, Núñez M. Sexual transmission is associated with spontaneous HCV clearance in HIV-infected patients. *J Hepatol*. 2008;49:323–8.
760. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS*. 2006;20:233–40.
761. Gotz HM, Van Doornum G, Niesters HG, Den Hollander JG, Thio HB, De Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005;19:969–74.
762. Jaecckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345:1452–7.
763. Santantonio T, Fasano M. Therapy of acute hepatitis C: A review of literature. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1686–9.
764. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007;21:1073–89.
765. Vogel M, Nattermann J, Baumgarten A, Klausen G, Bieniek B, Schewe K, et al. Pegylated interferon-alpha for the treatment of sexually transmitted acute hepatitis C in HIV-infected individuals. *Antivir Ther*. 2006;11:1097–101.
766. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis*. 1999;19:17–24.
767. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP, et al., AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:235–46.
768. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, De los Santos GI, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1365–73.
769. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: Does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123–5.
770. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alfa-2b versus pegylated interferon alfa-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009;49:22–31.
771. Laufer N, Laguno M, Pérez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13:953–7.
772. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Legrand J, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of efavirenz in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:579–84.
773. Rodríguez-Novoa S, Morello J, González M, Vispo E, Barreiro P, González-Pardo G, et al. Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus-coinfected patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS*. 2008;22:2535–7.
774. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40:1421–5.
775. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis*. 2004;189:1185–92.
776. Schildgen O, Schewe CK, Vogel M, Daumer M, Kaiser R, Weitner L, et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*. 2004;18:2325–2327.
777. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med*. 2006;166:49–56.
778. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: An antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs*. 2003;63:2413–24.
779. Thio CL, Locarnini S. Treatment of HIV/HBV coinfection: Clinical and virologic issues. *AIDS Rev*. 2007;9:40–53.
780. Ramos B, Núñez M, Martín-Carbonero L, Sheldon J, Ríos P, Labarga P, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:557–61.
781. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS*. 2006;20:863–70.
782. Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology*. 2003;46:182–9.
783. Bessesen M, Ives D, Condealy 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.
784. Polo R, Iribarren JA, De José MI, Muñoz Gállego E, (coordinadores). Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, el Grupo de Estudio de Sida, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Asociación Española de Pediatría para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (diciembre 2007). [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/>.
785. Public Health Service Task Force. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States, April 29, 2009. [consultado 8/12/2009]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
786. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis*. 2001;183:539–45.
787. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med*. 2002;346:1879–91.
788. Riley LE, Yawetz S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2005. A 34-year-old HIV-positive woman who desired to become pregnant. *N Engl J Med*. 2005;353:1725–32.
789. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331:1173–80.
790. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med*. 1996;335:1621–9.
791. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 2003;362:859–68.
792. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis*. 2005;192:16–23.
793. 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.
794. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001;285:2083–93.
795. Apilánez M, Iribarren JA, Echeverría J, Landá 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.
796. 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 US women (PACTG 367). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 99.
797. 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.
798. Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JL, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:30–3.

799. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008;22:289–99.
800. 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.
801. Cotter AM, García AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006;193:1195–201.
802. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2008. [consultado 20/4/2010]. Disponible en: www.apregistry.com.
803. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect*. 2002;78:58–9.
804. Aaron E, Levine AB, Monahan K, Biondo CP. A rapid HIV testing program for labor and delivery in an inner-city teaching hospital. *AIDS Read*. 2006;16:22–9. 37.
805. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*. 2004;18:933–8.
806. Centers for Diseases Control and Prevention. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:592–7.
807. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:805–12.
808. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med*. 1997;337:1485–90.
809. Grob PM, Cao Y, Muchmore E, Ho DD, Norris S, Pav JW, et al. Prophylaxis against HIV-1 infection in chimpanzees by nevirapine, a nonnucleoside inhibitor of reverse transcriptase. *Nat Med*. 1997;3:665–70.
810. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;49:1153–6.
811. Moyle G, Higgs C, Teague A, Mandalia S, Nelson M, Johnson M, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2006;11:73–8.
812. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: Implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21:1899–907.
813. Beltrami EM, Cheingsong R, Heine WM, Respass RA, Orelén JG, Mendelson MH, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:724–30.
814. Polo R, Aguirrebengoa K, Vives N, (Coordinadores). Recomendaciones del SPNS, Gesida, CEESCAT, SEIP y AEP sobre profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños. Ministerio Sanidad y Consumo; 2008.
815. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: Recommendations from the US Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–20.
816. 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.
817. Martin JN, Roland ME, Neillands TB, Krone MR, Bamberger JD, Kohn RP, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS*. 2004;18:787–92.
818. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1494–5.
819. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, McAllister J, Pierce A, Pell C, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med*. 2009;10:199–208.
820. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: Effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:15161–6.
821. 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:F29–40.
822. Ruiz L, Carcelain G, Martínez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R, et al. HIV dynamics and Tcell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2001;15:F19–27.
823. 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.
824. 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.
825. Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, LaPierre N, MacLeod J, Harrigan R, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing highly active antiretroviral therapy (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:418–425.
826. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martínez-Picado J, Paredes R, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: The Retrogene Study. *J Infect Dis*. 2003;188:977–85.
827. Deeks SG, Hoh R, Grant RM, Wrin T, Barbour JD, Narváez 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.
828. Ananworanich J, Hirschel B. Intermittent therapy for the treatment of chronic HIV infection. *AIDS*. 2007;21:123–34.
829. Arnedo-Valero M, García F, Gil C, Castro P, Blanco JL, Miro JM, et al. Risk of developing selected de novo resistance mutations during structured therapy interruption in chronic HIV-1 infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, February 8–11, 2004. Abstract 668.
830. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, Srasuebku P, Samor T, Mahanontharit A, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:594–600.
831. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): A randomised trial. *Lancet*. 2006;367:1981–9.
832. Jacobson JM, Turner BJ, Abrutyn E. Trials that matter: CD4+ T-lymphocyte count-guided interruption of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Ann Intern Med*. 2007;146:682–3.
833. Marchou B, Tangre P, Charreau I, Izopet J, Girard PM, May T, et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: Results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106). 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Denver, February 5–8, 2006. Abstract 104.
834. Olmo M, Podzamczar D, Peñaranda M, Gutiérrez F, Nubió J, Romeu J, et al. A randomized trial of CD4-guided HAART interruption in patients receiving mostly NRTI-based regimens: 96-week results. 11th European Aids Conference. Madrid, 2007. Abstract P7.6/02.
835. Olmo M, Podzamczar D, Peñaranda M, Gutiérrez F, Nubió J, Romeu J, et al. PBMC and plasma genotypic resistance during a CD4-guided HAART interruption randomized study. 96-week follow-up. 11th European Aids Conference. Madrid, 2007. Abstract P3.4/04.
836. Pogany K, Van Valkengoed I, Prins JM, Nieuwkerk PT, Van der Ende I, Kauffmann RH, et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm3: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRIESTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:395–400.
837. Ruiz L, Paredes R, Gómez G, Romeu J, Domingo P, Pérez-Álvarez N, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21:169–78.
838. Skiest DJ, Su Z, Havlir DV, Robertson KR, Coombs RW, Cain P, et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: A prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. *J Infect Dis*. 2007;195:1426–36.
839. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: Results of the Staccato randomised trial. *Lancet*. 2006;368:459–65.
840. Kuller L, SMART Study Group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 139.
841. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F, Gayet-Ageron A, Burger F, Mach F, et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 140.
842. Olmo M, Alonso Villaverde C, Penaranda M, Gutiérrez F, Romeu J, Larrousse M, et al. Impact of HAART interruption on plasma inflammatory markers associated with cardiovascular disease. 24-month results from a randomized study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, February, 2009. Abstract 738.
843. Davey Jr RT, 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.
844. 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.
845. 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.

846. The INSIGHT-ESPRIT Study Group and SILCAAT Scientific Committee. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361:1548–59.
847. 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 $\times 10^6/L$ CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:2193–202.
848. García F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcamí J, Morente V, et al. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005;191:1680–5.
849. Fernández-Cruz E, Moreno S, Navarro J, Clotet B, Bouza E, Carbone J, et al. Therapeutic immunization with an inactivated HIV-1 immunogen plus antiretrovirals versus antiretroviral therapy alone in asymptomatic HIV-infected subjects. *Vaccine.* 2004;22:2966–73.
850. Pozniak A, Morales-Ramírez J, Mohapi L, Santoscoy M, Chetchotisakd P, Hereygers M, et al. 48-week primary analysis of trial TMC278-C204: TMC278 demonstrates potent and sustained efficacy in ART-naïve patients. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 144LB.
851. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol.* 2008;82:764–74.
852. Zolopa A, Mullen M, Berger D, Ruane P, Hawkins T, Zhong L, et al. The HIV integrase inhibitor GS-9137 demonstrates potent antiretroviral activity in treatment-experienced patients. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007. Abstract 143LB.
853. Underwood M, Johns B, Sato A, Fujiwara T, Spreen W. S/GSK1349572: A next generation integrase inhibitor with activity against integrase inhibitor clinical isolates from patients experiencing virologic failure while on raltegravir therapy. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa July 19–22, 2009. Abstract WePeA098.
854. Gulick RM, Su Z, Flexner C, Hughes MD, Skolnik PR, Wilkin TJ, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: AIDS clinical trials group 5211. *J Infect Dis.* 2007;196:304–12.
855. Greaves W, Landovitz R, Fatkenheuer G, Hoffmann C, Antunes F, Angel J, et al. Late virologic breakthrough in treatment-naïve patients on a regimen of combivir+vicriviroc. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Denver, February 5–8, 2006. Abstract 161LB.
856. Zingman B, Suleiman J, DeJesus E, Slim J, McCarthy M, Lee E, et al. Vicriviroc, a next generation CCR5 antagonist, exhibits potent, sustained suppression of viral replication in treatment-experienced adults: VICTOR-E1 48-week results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, February, 2008. Abstract 39LB.
857. McCallister S, Doto J, Allaway G, Martin DE. Multiple dosing of the novel HIV-1 maturation inhibitor bevirimat: Aggregate adverse event (AE) and laboratory data from four short-term studies. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WEPEA110.