

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013)

Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida¹

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2013

Aceptado el 8 de abril de 2013

On-line el 22 de octubre de 2013

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral

Infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana

Sida

Guía

Recomendaciones

Fármacos antirretrovirales

Reacciones adversas

GeSIDA

Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida

R E S U M E N

Objetivo: Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) para adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Métodos: Este documento ha sido consensuado por un panel de expertos de GeSIDA y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida tras revisar los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas (PubMed y Embase) o presentados en congresos. La fuerza de cada recomendación y la gradación de su evidencia se basan en una modificación de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America*.

Resultados: Se recomienda iniciar el TAR en los pacientes sintomáticos, las embarazadas, las parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, la hepatitis B que requiera tratamiento y la nefropatía por VIH. En los pacientes asintomáticos se recomienda si el número de linfocitos CD4⁺ es <500 células/μl. Cuando este es >500 células/μl puede considerarse su inicio en pacientes con hepatitis C crónica, cirrosis hepática, riesgo cardiovascular elevado, carga viral plasmática (CVP) >10⁵ copias/ml, proporción de linfocitos CD4⁺ <14%, trastornos neurocognitivos o edad >55 años. El objetivo del TAR es lograr una CVP indetectable. El TAR de inicio debe ser siempre una combinación de 3 fármacos que incluya 2 inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) análogos de nucleósidos y un ITI no-análogo de nucleósidos, un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, o un inhibidor de la integrasa. Se han consensuado diversos regímenes de TAR de inicio así como criterios específicos para el TAR en la infección aguda, pacientes con tuberculosis u otros episodios definitorios de sida, la mujer, el embarazo, la coinfección por VHB o VHC, la infección por VIH-2 y la profilaxis postexposición.

Conclusiones: Este nuevo documento actualiza las recomendaciones previas respecto a cuándo y con qué regímenes iniciar el TAR, cómo monitorizarlo y qué hacer cuando fracasa o desarrolla toxicidad. Asimismo actualiza los criterios específicos del TAR ante la presencia de diversas comorbilidades y situaciones especiales.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus Statement by GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2013)

A B S T R A C T

Objective: This consensus document is an update of combined antiretroviral therapy (cART) guidelines for HIV-1 infected adult patients.

Methods: To formulate these recommendations a panel composed of members of the GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat (*Grupo de Estudio de Sida* and the *Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida*) reviewed the efficacy and safety advances in clinical trials, cohort and pharmacokinetic studies published in medical journals (PubMed and Embase) or presented in medical scientific meetings. The strength of the recommendations and the evidence which support them are based on a modification of the criteria of *Infectious Diseases Society of America*.

Results: cART is recommended in patients with symptoms of HIV infection, in pregnant women, in serodiscordant couples with high risk of transmission, in hepatitis B co-infection requiring treatment, and

Keywords:

Antiretroviral treatment

Human immunodeficiency virus infection

AIDS

Guideline

Recommendations

Antiretroviral drugs

Adverse reactions

GeSIDA

Spanish Government AIDS Plan (SPNS)

¹ La composición del Panel de Expertos se detalla en el Anexo 1. Correo electrónico: jllopezal@medynet.com.

in HIV nephropathy. cART is recommended in asymptomatic patients if CD4 is < 500 cells/ μ l. If CD4 are > 500 cells/ μ l cART should be considered in the case of chronic hepatitis C, cirrhosis, high cardiovascular risk, plasma viral load > 100.000 copies/ml, proportion of CD4 cells < 14%, neurocognitive deficits, and in people aged > 55 years. The objective of cART is to achieve an undetectable viral load. The first cART should include 2 reverse transcriptase inhibitors (RTI) nucleoside analogs and a third drug (a non-analog RTI, a ritonavir boosted protease inhibitor, or an integrase inhibitor). The panel has consensually selected some drug combinations, for the first cART and specific criteria for cART in acute HIV infection, in tuberculosis and other HIV related opportunistic infections, for the women and in pregnancy, in hepatitis B or C co-infection, in HIV-2 infection, and in post-exposure prophylaxis.

Conclusions: These new guidelines update previous recommendations related to first cART (when to begin and what drugs should be used), how to monitor, and what to do in case of viral failure or adverse drug reactions. cART specific criteria in comorbid patients and special situations are similarly updated.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Justificación, objetivo y alcance

El tratamiento antirretroviral (TAR) evoluciona con tal rapidez que exige una frecuente actualización de sus recomendaciones. Desde que en 1995 la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) 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 (SEIMC), han actualizado estas recomendaciones con periodicidad anual, publicándolas en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* o en sus respectivas páginas web². Otras instituciones y sociedades científicas elaboran y actualizan sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales (FAR)^{3,4}.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales que tratan a pacientes adultos infectados por el VIH el estado del arte del TAR para que puedan ajustar sus actuaciones terapéuticas. Se incluyen algunos aspectos del tratamiento y prevención que tanto GeSIDA como la SPNS, en colaboración con otras sociedades científicas, han elaborado in extenso, a las que se remite al lector interesado en el tema.

Metodología

El panel lo integran un grupo de clínicos expertos en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y en el uso de los FAR. Estos profesionales han sido seleccionados por la Junta Directiva de GeSIDA tras una convocatoria pública entre sus socios y por la SPNS y han aceptado participar voluntariamente. Cada miembro del panel ha emitido una declaración de conflicto de intereses. Los componentes del panel se han dividido en grupos formados por un redactor y 2 consultores para actualizar cada capítulo de las recomendaciones. Tres miembros del panel actúan como coordinadores y 2 como redactores generales.

Para la actualización de estas guías cada redactor ha revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas (PubMed y Embase; idiomas: español, inglés y francés) o las comunicaciones de los congresos recientes de la materia (hasta el 30 noviembre de 2012). Con esta recopilación el redactor de cada grupo actualiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores, consensuando las aportaciones. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en un documento en el que las novedades se resaltan en amarillo. El documento se consensúa en una reunión presencial de los coordinadores y redactores. Si con posterioridad publicara información considerada relevante, se incluiría.

Tras ello, el documento se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras (GeSIDA y SPNS) para que los

profesionales, los pacientes o quien esté interesado pueda proponer matices o cambios que el panel puede o no aceptar a posteriori.

En este documento la fuerza de la recomendación y la gradación de las pruebas que la sustentan se basan en una modificación de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁵. Según estos criterios, cada recomendación debe ofrecerse siempre (A), en general (B) u opcionalmente (C), y ello basado en la calidad de los datos obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados con resultados clínicos o de laboratorio (I), de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes (II), o de la opinión de expertos (III).

Se debe recordar que los datos sobre TAR cambian frecuentemente, por lo que los lectores deben consultar con regularidad otras fuentes de información. GeSIDA y la SPNS actualizarán estas recomendaciones periódicamente en función de la evolución de los conocimientos.

Principios generales

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

1. El TAR 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 supervivencia⁶. Se han establecido pautas eficaces con menos número de fármacos en esquemas de simplificación y rescate que no están autorizadas por las autoridades sanitarias como tratamiento de inicio.
2. La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el grado y en la duración de la respuesta antiviral⁷. Por ello es imprescindible que cada centro hospitalario tenga una estrategia para mejorar el cumplimiento del TAR 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 TAR. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. Ambos son factores predictores independientes de la progresión de la enfermedad y de la aparición de otras entidades que en principio no se creían relacionadas con el VIH. Además, el nivel de CD4 indica el riesgo de padecer episodios oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de supervivencia)⁸.
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 continúa replicando bajo presión selectiva de fármacos. La detección de las mutaciones de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.
6. Con las pautas actuales de TAR es posible cierta restauración cuantitativa y cualitativa del sistema inmune independientemente de la inmunodepresión de partida^{9,10}. La recuperación es lenta y constante mientras el TAR sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.
7. En enero de 2013 disponemos de 24 FAR comercializados, pertenecientes a 6 familias, lo que posibilita múltiples estrategias terapéuticas individualizadas.
8. La toxicidad de los FAR a medio y a largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral¹¹.
9. Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como tolerabilidad y seguridad, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y coste, así como las preferencias del médico o del paciente.
10. La recomendación de iniciar el TAR cuando la cifra de CD4 descende por debajo de un determinado nivel se debe fundamentalmente al temor a los efectos secundarios¹¹, a las dificultades de adherencia⁷ y el riesgo de desarrollo de resistencias. También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH¹² y de restaurar la respuesta inmunespecífica frente a él^{13,14}. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerabilidad y simplicidad, la evidencia de un efecto negativo directo del VIH per se, 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 TAR implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados¹⁵.
12. La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica y que debe introducirse de forma sistemática en la educación de los pacientes y de las personas de su entorno¹⁶.

Evaluación del impacto de las recomendaciones

Para el control del seguimiento y la evaluación del impacto de estas recomendaciones en la evolución clínica y respuesta al TAR de los pacientes seguidos en cada centro o por cada profesional se pueden utilizar algunos de los parámetros específicos incluidos en la publicación de GeSIDA sobre indicadores de calidad¹⁷.

Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

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

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

Linfocitos CD4⁺

El número de linfocitos CD4⁺ es el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección VIH-1 y necesidad de TAR. Un

Tabla 1

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

Valoración inicial

Exploración física completa

Presión arterial

Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)

Hematimetría

Bioquímica plasmática (incluyendo glucemia, perfil hepático y lipídico)

Análisis elemental de orina y sedimento

Serología: VHB, VHC, VHA, lúes, CMV y Toxoplasma

Serología de *Trypanosoma cruzi* (si inmigrante de un país endémico)^a

Estudio de poblaciones linfocitarias

Carga viral del VIH-1

Estudio genotípico de resistencia

HLA-B*5701

Mantoux (o quantiferón) y radiografía de tórax

Citología cervical uterina (en la mujer)

Citología anal (considerar)

Valoración de la fibrosis hepática^b

Previamente al inicio del TAR

Estudio genotípico de resistencia

Determinación de subtipos virales

Tropismo viral (si se prevé utilizar maraviroc en el TAR de primera línea)

Seguimiento (a las 4 semanas del inicio y cada 3-6 meses)

Hematimetría y bioquímica de rutina (con perfil lipídico)

Carga viral del VIH-1 y estudio de poblaciones linfocitarias

Estudio genotípico de resistencia si existe fracaso virológico

Tropismo viral (si existe fracaso virológico)

^a En personas procedentes de áreas con alta prevalencia de infestación por *Strongyloides stercoralis* se puede considerar la realización de estudio serológico frente a este parásito, sobre todo si se sospecha infestación (por ejemplo, eosinofilia). En la evaluación de un paciente inmigrante, sin documentación de vacunación en su historia previa, puede considerarse la valoración de su estado vacunal o ser remitido a un centro adecuado para su valoración.

^b Si existe hepatitis crónica (optativo).

objetivo del TAR es la restauración inmunológica, y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los linfocitos CD4⁺, que es evidente en las primeras semanas de tratamiento¹⁸⁻²⁰. Además del número de linfocitos CD4⁺, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria, pudiendo retirar las profilaxis de infecciones oportunistas¹⁹⁻²². Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4⁺, hay una disminución de los linfocitos CD8⁺ y otros marcadores de activación del sistema inmune^{19,21}.

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 50-100 linfocitos CD4⁺/μl²³. No es raro observar una discordancia entre respuesta virológica e inmunológica: pacientes que mantienen una cifra de linfocitos CD4⁺ estable o que disminuye a pesar de tener una CVP no detectable²⁴⁻²⁷. En esta situación puede existir carga viral detectable en el tejido linfático por un TAR subóptimo²⁶. Sin embargo, esta linfopenia puede deberse a otras causas, como hipertensión portal o toxicidad farmacológica. En este sentido, se ha sugerido que en cirróticos se pueda 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 *P. jiroveci* en pacientes con <200 linfocitos CD4⁺/μl si la CVP está indetectable, lo que orienta a que la supresión viral continuada debe ser necesaria para la reconstitución de la función inmune³¹.

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}.

Recomendaciones

- Se debe controlar el número de linfocitos CD4, ya que es el parámetro más importante para decidir el inicio del TAR. (A-I)
- Se aconseja la repetición del recuento de linfocitos CD4 antes de tomar la decisión de iniciar el TAR. (B-III)

Carga viral plasmática del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

El objetivo del TAR es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero. La CVP desciende rápidamente al inicio del TAR, y el nadir, que se alcanza a las 4-8 semanas, se correlaciona con la duración de la respuesta³⁴⁻³⁷. 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 conseguir una cifra inferior a 50 copias/ml, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones^{39,40} y con la que la duración de la respuesta virológica es mucho mayor (frente a los que mantienen CVP entre 50 y 500 copias/ml)³⁵. En los pacientes con CVP controlada se han 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 sugerido que la activación inmune por infecciones intercurrentes estimularía las células con infección latente (reservorios)⁴². La mayoría de estudios no relacionan los *blips* con fracaso virológico⁴³⁻⁴⁶, aunque un pequeño porcentaje pueden desarrollarlo con aparición de mutaciones de resistencia^{47,48}.

Los criterios de respuesta y fracaso virológicos son:

- **Respuesta virológica.** Descenso de la CVP > 1 log₁₀ a las 4 semanas de TAR y CVP < 50 copias/ml a las 16-24 semanas.
- **Fracaso virológico.** Cualquiera de las siguientes situaciones: a) CVP detectable a las 24 semanas de TAR, o b) si tras alcanzar CVP indetectable (< 50 copias/ml) vuelve a ser detectable en 2 determinaciones consecutivas.

Es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de inicio del TAR para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente la determinación se hará cada 3-6 meses. Si la medida de la CVP se efectúa tras un proceso viral intercurrente o vacunación, puede haber brotes transitorios⁴⁹.

Recomendaciones

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

Niveles plasmáticos de fármacos

Las concentraciones plasmáticas de algunos FAR se correlacionan con su eficacia o toxicidad, por lo que se ha sugerido que la determinación de los niveles plasmáticos podría ser útil para optimizar su 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 están el sexo, la edad, el peso y la superficie corporal, los niveles de alfa1-glucoproteína y variaciones en las isoformas del citocromo P450, las interacciones medicamentosas, el embarazo, la insuficiencia hepática o la renal.

La monitorización de los niveles plasmáticos se limita a ITINN e IP, ya que la determinación de la forma activa de los ITIAN (intracelular) tiene una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que dificulta su uso clínico.

En los IP la determinación de los niveles ha perdido vigencia con respecto a su eficacia desde que se utilizan potenciados, aunque ha aumentado su valor para reducir la 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, variando según línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos acompañantes (otros IP o ITINN) o potenciación con RTV⁵³⁻⁵⁹. En cuanto a toxicidad, se ha demostrado una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias (RTV), alteraciones renales (IDV), hepatotoxicidad (NVP), colesterol total y triglicéridos (LPV/r)⁶⁰⁻⁶⁴. Igualmente hay datos que sugieren que los pacientes que alcanzan concentraciones más elevadas de EFV tienen mayor riesgo de síntomas neuropsiquiátricos^{65,66}.

Las limitaciones del uso rutinario de niveles plasmáticos en la clínica diaria son múltiples: no existen estudios prospectivos que demuestren su utilidad en mejorar la eficacia, ni se dispone de rangos terapéuticos asociados a respuesta o reducción de reacciones adversas, y no se dispone de la técnica en la mayoría de los laboratorios.

Recomendaciones

- La medición de niveles plasmáticos de los FAR no está recomendada de forma rutinaria para el manejo del paciente con infección por VIH-1. (C-III)
- La medición de niveles plasmáticos de los FAR podría ser de ayuda en el manejo de situaciones clínicas concretas (interacciones farmacológicas, TAR en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbidas, embarazo, insuficiencia hepática o renal, etc.). (C-III)

Resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales

La tasa de mutación espontánea de los retrovirus se estima en un nucleótido por cada 10⁴ o 10⁵ nucleótidos y copia de la cadena del ARN⁶⁷⁻⁶⁹. 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 h⁷⁰⁻⁷³. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa y de la rápida renovación de la población viral produce una 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 × 10⁵ y 5 × 10¹⁰.

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 TAR⁷². Así pues, con el tratamiento las variantes resistentes se convierten en la población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral⁷⁴⁻⁷⁶.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Para cada FAR existen las llamadas mutaciones «principales», cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de resistencia y que reducen la eficiencia biológica del virus (*fitness*), y las «secundarias»,

que también contribuyen en menor medida a la resistencia, pero en general actúan modificando la capacidad replicativa viral.

Detección de resistencias del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas⁷⁷. Las genotípicas detectan cambios específicos en el genoma 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 fármacos. Ambas comparten limitaciones como la dificultad de detección cuando la población mutada es <20% de la población viral o la CVP es <1.000 copias/ml⁷⁷, aunque técnicas recientes van reduciendo ambas limitaciones. En el fracaso virológico las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TAR⁷⁸ activo, ya que la población viral resistente será sustituida por otra sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Los resultados de estas pruebas se deben interpretar teniendo 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 sí⁷⁷. Las técnicas genotípicas son más sencillas, rápidas y accesibles para la mayor parte de laboratorios y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que se detecten cambios de susceptibilidad en las pruebas fenotípicas. Su mayor limitación estriba en la dificultad de establecer una correlación genotipo-fenotipo 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 en la eficacia de cada fármaco. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de las distintas concentraciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a los FAR, hayan sido utilizados o no. Existe una buena correlación entre las 2 técnicas existentes en la actualidad: Virologic Phenosense y Virco Antivirogram⁷⁹. 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 virtual⁸⁰, obtenido a partir de una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Ante un determinado genotipo el sistema busca todos los genotipos coincidentes en la base de datos y calcula el fenotipo medio de estos pacientes. En una modificación posterior (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^{79,80}, sobre todo con los ITINN y menos con los ITIAN. 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 pueden detectarse durante años y que su prevalencia ha aumentado, llegando a superar el 10%^{81–83}. En España, en un estudio multicéntrico de pacientes con infección reciente se encontró que el 14% de las cepas tenían mutaciones primarias⁸⁴, pero datos posteriores muestran una reducción de la prevalencia en los diagnósticos nuevos al 10%^{85,86}. Y aún más recientemente, la prevalencia de transmisión de mutaciones de resistencia en población no tratada en el periodo 2004-2008 en los nuevos diagnósticos de la cohorte prospectiva de adultos de la red de Sida (CoRIS) se ha estimado en el 8,4%⁸⁷. Actualizaciones posteriores de la cohorte han mostrado una disminución progresiva de la prevalencia global de transmisión de cepas con mutaciones de resistencia, siendo la del 2011 del 7,5%^{88,89}. En pacientes en seguimiento durante años se debería considerar repetir el genotipado antes de iniciar el TAR ante la posibilidad de haber sufrido una reinfección con mutaciones de resistencia. En

otro orden de cosas, y dado el incremento del porcentaje de pacientes con subtipos no-B que se diagnostican actualmente en España, se debe considerar la realización del subtipo viral a la vez que el estudio de resistencia⁸⁷. Con respecto a la posibilidad de transmisión de virus con mutaciones de resistencia en la integrasa viral los datos actuales muestran la ausencia de las mismas, por lo que actualmente no se recomienda esta determinación en los nuevos diagnósticos⁹⁰.

En España, una de las actividades de la plataforma de resistencias de la Red de Sida ha sido el establecimiento de una base de datos de secuencias de pacientes en fracaso virológico atendidos en numerosos centros hospitalarios españoles. Expertos de esta plataforma han elaborado un algoritmo de interpretación que se actualiza anualmente y que permite la predicción de la resistencia *on line*. Se puede acceder a dicho algoritmo a través de la página web de la Red de Investigación en Sida (www.retic-ris.net).

Una de las principales limitaciones de los estudios de resistencias consiste en que no son capaces de detectar mutaciones que no representan más del 15-20% de la población viral. Aunque se han desarrollado algunas tecnologías (PCR alelo específica, secuenciación de genomas individuales o secuenciación masiva de genomas únicos [UDS]) que permiten detectar mutaciones de resistencia en niveles de hasta el 0,1-1%, en la actualidad no están disponibles para su uso rutinario y no se conoce con precisión la utilidad de la detección de estas poblaciones minoritarias que se escapan al estudio genotípico convencional^{91–98}. Sin embargo, las últimas Guías europeas sobre uso de pruebas de resistencia tampoco aconsejan su uso de forma rutinaria, alegando que son costosas, que no están disponibles en la mayoría de los laboratorios y que los controles de calidad no están resueltos⁹⁹. De todas formas, en un metaanálisis se ha visto que existe una relación entre el número de variantes minoritarias detectadas, fundamentalmente mutaciones a los ITINN, y el riesgo de fracaso de tratamientos que incluyan EFV¹⁰⁰.

Significado clínico de las resistencias del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 a fármacos antirretrovirales

Con el uso de la CVP en el seguimiento de los pacientes con infección por VIH-1 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 ITIAN e ITINN pero existen datos contradictorios con los IP, con los que se ha constatado fracaso virológico sin evidencia de mutaciones¹⁰¹. 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 el MDRP-1 (glucoproteína P) para los IP y la MDRP-4 para los ITIAN¹⁰². Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Los estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico comparan la eficacia del cambio de TAR cuando se realiza según las distintas pruebas de resistencia (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con o sin consejo de expertos o en función de la historia terapéutica previa y/o la experiencia clínica de los médicos^{103–111}. Un metaanálisis de los primeros estudios comunicados puso de manifiesto que el uso del genotipo para diseñar el TAR de rescate frente al estándar (historia terapéutica y experiencia del médico) se asociaba con un control virológico significativamente mayor a los 3 y 6 meses¹¹². Estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon los métodos fenotípicos frente al manejo estándar¹¹². Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se han comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{110,111}. Se requieren pues más datos para aclarar el papel de las pruebas fenotípicas.

Tabla 2

Indicaciones de las pruebas de resistencia en la práctica clínica

- En el momento del diagnóstico de la infección por el VIH-1^a
- Inicio del TAR^a
- Mujeres embarazadas
- En cada fracaso del TAR
- Profilaxis post-exposición (caso fuente)

^a Todos los pacientes deberían tener un estudio genotípico de resistencia en el momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento antirretroviral si este se difiere.

Recomendaciones

- Se deben estudiar las mutaciones de resistencia, ya que su conocimiento permite un mejor uso de los fármacos. (A-I)
- Se considera indicada la realización estudios genotípicos de resistencias en la práctica asistencial en las situaciones expuestas en la [tabla 2](#). (B-II)
- No se recomienda el genotipado de la integrasa viral en pacientes *naïve*. (C-III)
- Se debe considerar la determinación de los subtipos virales, especialmente en pacientes inmigrantes o en caso de evolución clínica rápida. (C-III)

Determinación del antígeno de histocompatibilidad B*5701

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a ABC es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable y de intensidad creciente de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales o un exantema, pudiendo ser fatal en caso de continuar tomando 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 su discontinuación¹¹³. Se sabe que la RHS es más frecuente en la población blanca y se dispone de una prueba cutánea (parche) para su confirmación.

Estudios farmacogenéticos han identificado que la RHS ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701. En un ensayo en el que los pacientes se aleatorizaron a comenzar TAR con ABC o comenzar solo si el HLA*5701 era negativo, se valoró la aparición de la RHS por datos clínicos que se confirmaron con una prueba cutánea (confirmación inmunológica). La prevalencia del HLA B*5701 en esta cohorte era del 5,6%. La genotipificación del HLA B*5701 redujo la incidencia de sospecha clínica de RHS (3,4% frente al 7,8%) y la inmunológica (0% frente al 2,7%), siendo el valor predictivo negativo de esta prueba del 100%¹¹⁴. Se ha validado esta prueba en población negra, confirmando los resultados¹¹⁵.

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

Recomendaciones

- Se deben determinar el HLA B*5701 a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar TAR con ABC. (A-I)
- Si el HLA B*5701 es positivo no se debe prescribir ABC. (A-I)
- Si el HLA B*5701 es negativo no se puede descartar completamente la RHS, por lo que se debe informar al paciente y vigilar su posible aparición. (A-I)
- Si se prescribe ABC sin conocer el HLA B*5701, se debe informar al paciente y estar alerta para detectar síntomas de la RHS. (C-III)

Determinación del tropismo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

El VIH-1 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 la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH-1 a la célula invadida. Los inhibidores del CCR5 (MVC, vicriviroc) son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH-1 en la célula¹¹⁶.

Tras la infección por el VIH-1 la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). Si no se inicia un tratamiento, el virus evoluciona a variantes que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4) o duales o mixtas (D/M) que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de CD4 y aumento de la inmunodepresión, ya que se consideran más virulentas¹¹⁷. En los pacientes multitratados con CVP detectable las variantes X4 o D/M son más prevalentes, pudiendo llegar a superar el 50% entre los que tienen <100 CD4/ μ l^{118,119}.

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% si la CVP es ≥ 1.000 copias/ml (prueba ultrasensible)¹²⁰. Este ensayo presenta limitaciones técnicas y logísticas que dificultan su utilización en la práctica clínica. Los ensayos genotípicos (secuenciación de la región V3) se presentan como una alternativa más económica, rápida y factible de desarrollar en cualquier laboratorio especializado de VIH-1 que cuente con tecnología para realizar estudios genotípicos. Los primeros estudios de correlación entre métodos genotípicos y Trofile[®] mostraron, en general, una baja sensibilidad de los primeros para la detección de variantes X4-tropicas¹²¹. Posteriormente, la introducción de mejoras en la interpretación de algunos algoritmos genotípicos y de estrategias de combinación de los mismos^{121–124} ha conseguido mejorar notablemente la sensibilidad de estos para detectar variantes X4-tropicas en comparación con el ensayo de Trofile[®]. En un análisis retrospectivo de los ensayos clínicos con MVC MOTIVATE y MERIT en pacientes pretratados y sin tratamiento previo, respectivamente, se ha demostrado que las herramientas genotípicas y el ensayo de Trofile[®] son comparables en la predicción de respuesta virológica a MVC^{125,126}. Estos datos ponen de manifiesto la viabilidad de la utilización de métodos genotípicos para la determinación del tropismo viral en la práctica clínica, aunque el método genotípico no está homologado. En marzo de 2010 un grupo de investigadores nacionales, con experiencia en la determinación de tropismo viral, iniciaron una serie de reuniones que han culminado en la publicación de una revisión en la que se detallan las recomendaciones que este grupo estima adecuadas para la determinación genotípica del tropismo en la práctica clínica¹²⁷, y también recientemente se han publicado las guías europeas para la realización del tropismo¹²⁸. Las recomendaciones actuales respecto a la determinación del tropismo serían efectuarlo en todos los pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento y vayan a iniciar un tratamiento de rescate. En pacientes sin tratamiento previo se recomienda realizar la determinación del tropismo cuando se va a iniciar el TAR en determinadas situaciones clínicas (resistencias primarias, toxicidad a fármacos de primera línea, etc.) en las que un fármaco antagonista del receptor CCR5 pueda considerarse una buena opción terapéutica. La información del tropismo (tropismo R5/tropismo X4), incluyendo el valor del *false positive rate* (FPR), debe estar disponible rutinariamente junto con el estudio de resistencias con el fin de facilitar la selección del mejor tratamiento de rescate. Cuando se plantea el uso de MVC en pacientes con carga viral indetectable se recomienda la realización del tropismo a partir del ADN proviral. Entre las recomendaciones metodológicas se aconseja utilizar un FPR del 10% si solo se realiza

una sola reacción de amplificación y secuenciación. La posibilidad del cambio de tropismo en pacientes que se mantienen suprimidos es muy baja, por lo que se asume el mismo tropismo en estos pacientes^{129,130}.

Recomendaciones

- El tropismo viral se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con un fármaco inhibidor del receptor CCR5. (A-I)
- Se recomienda la determinación del tropismo del VIH-1 en todos los pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento y vayan a iniciar un tratamiento de rescate. (A-III)
- La información del tropismo (R5/X4) debe estar disponible rutinariamente junto con el estudio de resistencias a todos los antirretrovirales con el fin de facilitar la selección del tratamiento de rescate más óptimo. (A-III)
- En pacientes que vayan a iniciar el TAR se debe determinar el tropismo si se considera el MVC como una opción terapéutica. (B-III)

Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

La primoinfección por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común^{131–137}. El cuadro clínico es similar a la mononucleosis infecciosa o a una meningoencefalitis viral^{135–137}. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, odinofagia, adenopatías de predominio laterocervical, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias¹³⁸. Debe sospecharse en toda persona con síntomas compatibles, con o sin conducta de riesgo. Las determinaciones necesarias para el diagnóstico difieren de la infección crónica. Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (período ventana) debe determinarse la CVP¹³⁹, que se detecta a partir de la primera semana, precede a los síntomas y tiene una sensibilidad y especificidad del 100 y del 97%, respectivamente (debe ser una CVP alta, ya que si es < 10.000 copias/ml puede ser un falso positivo). Las pruebas de ELISA de cuarta generación tienen la capacidad adicional de detectar el antígeno p24 del VIH-1 en la misma reacción, acortando el período ventana en una semana. La CVP en la infección aguda suele estar muy elevada (> 6 log₁₀) y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La seroconversión se detecta 1–2 semanas más tarde¹³⁸. La técnica de Western blot, con la que se confirma el diagnóstico, puede ser negativa o indeterminada y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su positividad. La presencia o ausencia de la banda p31 indica que la infección lleva más o menos 90 días de evolución¹³⁶. El término infección aguda (diagnóstico antes de la seroconversión, menos de 30 días) no debe confundirse con infección reciente, que es la que tiene menos de 6 meses de evolución (menos de 180 días)^{135–137}.

Desde la descripción de los primeros casos de infección aguda se sabe que la progresión a sida es más rápida en los pacientes sintomáticos. En estudios de cohortes que han analizado la historia natural de la infección VIH-1 se ha evidenciado que la progresión a sida o muerte se asocia con factores iniciales de la infección, como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda¹⁴⁰ (mayor riesgo a mayor número de síntomas), cuantía del descenso inicial del número de linfocitos CD4⁺ (mayor riesgo si es < 500 células/μl)¹⁴¹, nivel de la CVP basal¹⁴² o a partir del cuarto mes (mayor progresión si el *setpoint* es > 100.000 copias/ml)¹⁴⁰, a la cuantía de ADN proviral inicial (mayor progresión si es > 3,4 log₁₀ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica)¹⁴¹, a la infección por virus X4 o con tropismo D/M^{143–146}, a las infecciones por más de un virus VIH-1¹⁴⁷ y al perfil genético de los individuos infectados^{148,149}. De todos estos factores, las

características de la infección sintomática, la CVP, la cifra de linfocitos CD4⁺ y el tropismo viral son los parámetros que nos pueden ayudar a decidir el inicio de TAR en la práctica clínica.

El TAR en la infección aguda puede tener ventajas e inconvenientes^{135,150}. Las ventajas teóricas serían acortar la duración y la gravedad de los síntomas, suprimir la replicación viral, reducir el riesgo de transmisión del VIH-1 (muy elevado en particular en varones homosexuales)^{132,151–153}, 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-1, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4⁺) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8⁺)^{131,154–158}, lo que podría permitir el control inmunológico de la replicación viral, modificar la historia natural, disminuir el riesgo de progresión y mejorar el pronóstico. Para ello el TAR debería iniciarse en los primeros 30 días de la infección, ya que a partir de entonces se produce el escape virológico a la respuesta VIH-específica celular y humoral¹⁵⁹. Por el contrario, las principales desventajas del TAR en esta fase son la exposición a los FAR sin un beneficio clínico demostrado, su duración indefinida (ya que con las pautas de TAR que hasta ahora se han utilizado no se erradica la infección¹³¹ ni se restaura el tejido linfático asociado a mucosas¹⁶⁰), el riesgo de efectos secundarios, de desarrollo de resistencias si el cumplimiento no es adecuado, la posible reducción de la calidad de vida y el tratamiento innecesario de los individuos no progresores.

En la actualidad el inicio del TAR durante la infección aguda o reciente aún es controvertido^{135,150,161–163}, ya que su potencial beneficio a largo plazo es desconocido. La información disponible se ha obtenido de series pequeñas, generalmente sin grupo control, en países desarrollados, con pacientes infectados por el subtipo B del VIH-1 y con pautas de TAR similares a las utilizadas en la infección crónica. No se ha demostrado un beneficio clínico en términos de reducir la progresión a sida o muerte¹⁶¹, aunque en algún estudio se ha visto una mejor evolución inmunológica y virológica en pacientes tratados^{164–167} si se inicia el TAR durante la infección aguda por el VIH-1. Recientemente se ha publicado un estudio americano de cohortes¹⁶⁸ que demuestra que durante los primeros 4 meses que siguen a la infección por el VIH existe un aumento transitorio de la cifra de linfocitos CD4 y que tras alcanzar la cifra máxima posteriormente disminuye de forma progresiva, siendo la cifra de CD4 menor que la basal a partir de los 12 meses de la infección. Este estudio demuestra que el máximo beneficio inmunológico del TAR se consigue cuando este se inicia en los primeros 4 meses de la infección por el VIH (la proporción de pacientes que posteriormente alcanza una cifra de CD4 > 900 células/μl fue del 64% vs. solo el 34% cuando el TAR se inició a partir de los 4 meses de la infección; *p* < 0,001)¹⁶⁸.

En cualquier caso, si se decide iniciar TAR las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica y la respuesta virológica a IP o NN es similar^{165,168–170}. Sin embargo, en este escenario se podría considerar una pauta con 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC) y un inhibidor de la integrasa (RAL y en un futuro con EVG/COBI o con DTG) por su mayor concentración en las secreciones genitales¹⁵⁹ y la reducción más rápida de la CVP durante las primeras 4–8 semanas de TAR en comparación con los IP o ITINN^{171,172}, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH¹⁷¹. Estudios preliminares con 4 o 5 FAR, incluyendo inhibidores de la entrada y/o de la integrasa, no parecen ser más efectivas a las 48 semanas en este escenario^{172,173}. Como en la infección crónica, siempre debe efectuarse una prueba de resistencia, se vaya a iniciar TAR o no, por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes. En pacientes con multiresistencia se debe realizar un tropismo viral porque se han descrito cepas con fenotipo dual R5/X4 con una rápida progresión a sida^{138–141}. Dado que la prevalencia de cepas con resistencia a ITINN es mayor que a IP o inhibidores de la integrasa en pacientes con infección aguda o reciente^{84,174,175},

si se decide iniciar el TAR y todavía no está disponible el resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en IP. Por otra parte, se recomienda realizar un tropismo viral, ya que los pacientes con fenotipo viral no-R5 tienen una progresión a sida más rápida^{143–146}. Con las pautas de TAR clásicas se ha observado que la prevalencia de lipodistrofia, dislipidemia y otros efectos adversos asociados al TAR es similar a la de los pacientes con infección crónica^{170,176–178}.

Para evitar el TAR indefinido en este escenario y conseguir los objetivos mencionados previamente se han planteado diversas estrategias^{135,150,161–163}: a) administrar el TAR durante un periodo limitado de tiempo; b) administrarlo de forma intermitente, a fin de potenciar la respuesta VIH-específica y controlar la replicación viral sin TAR; c) combinar el TAR con inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina A, ácido micofenólico) o citoquinas (IL-2, interferón), y d) asociar TAR y vacunas terapéuticas. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha conseguido que el sistema inmune controle la replicación viral de forma sostenida en ausencia de TAR como en los controladores de élite, por lo que en la actualidad si se inicia el TAR durante la infección aguda probablemente se deba mantener de forma indefinida.

La eficacia del TAR durante un periodo variable se ha evaluado principalmente 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 TAR, mientras que en otros solo una pequeña proporción de los pacientes tratados mostraban un *setpoint* de CVP más bajo, mayores cifras de linfocitos CD4⁺ o mantenían la respuesta inmunespecífica frente al VIH-1^{168,179–190}. La proporción de controladores de élite (CVP < 50 copias/ml) después de haber parado el TAR iniciado durante la infección aguda/reciente se ha estudiado en 2 cohortes. En la cohorte CASCADE¹⁹¹ solo 11 (4%) de 259 pacientes seroconvertidos no tuvieron un rebrote virológico a los 24 meses de parar el TAR. La mediana de tiempo hasta el rebrote de la CVP (2 determinaciones consecutivas de CVP > 50 copias/ml) en los 248 pacientes restantes fue de 1,7 meses. En la cohorte francesa PRIMO¹⁹², solo 14 (9%) de los 164 pacientes que pararon el TAR después de haberlo iniciado durante la infección aguda por el VIH lo mantuvieron indetectable durante una mediana de 4,5 años.

En el último año se han publicado 3 ensayos clínicos^{193–195} que estudiaban el beneficio clínico, inmunológico o virológico de distintas estrategias de administración del TAR en la infección aguda por el VIH. El primero es el ensayo clínico SPARTAC¹⁹³, un estudio multicéntrico y multinacional en el que se aleatorizó a 367 pacientes con infección aguda o reciente a no recibir TAR (n = 124), a recibirlo durante 12 semanas (n = 120) o durante 48 semanas (n = 123). La variable de análisis principal era inmunológica (tiempo hasta tener una cifra de linfocitos CD4⁺ < 350 células/ μ l) o necesidad de iniciar TAR indefinido. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de unos 3 años. El estudio concluyó que el TAR de duración limitada no fue beneficioso. En comparación con la rama control sin TAR, el de 12 semanas no se asoció a ningún beneficio y el TAR de 48 semanas retrasó en algo más de un año el deterioro inmunológico o el reinicio de TAR, beneficiándose más aquellos pacientes que lo iniciaron en los primeros 90 días de la infección por el VIH-1. Por otra parte, la interrupción del TAR no se acompañó de efectos secundarios ni de desarrollo de resistencias, y no comprometió la restauración inmunológica cuando los pacientes reiniciaron el TAR indefinido.

El segundo es el ensayo clínico PRIMO-SHM¹⁹⁴, un ensayo multicéntrico realizado en los Países Bajos con un diseño similar al del SPARTAC, en el que 168 pacientes con infección aguda o reciente por el VIH se aleatorizaron a recibir TAR durante 24 o 60 semanas o a no recibir TAR. Los pacientes con una primoinfección grave (p. ej.,

meningitis) o que solo querían ser tratados se aleatorizaron a TAR durante 24 o 60 semanas. Las variables de análisis principal eran la virológica (CVP a las 36 semanas de finalizar el TAR o de la infección en el grupo control) o el tiempo sin TAR en el grupo control o tras pararlo en las 2 ramas de TAR. Los criterios de inicio de TAR fueron inmunológicos (recuento de linfocitos CD4⁺ < 350 células/ μ l) o clínicos (sida). El número de pacientes aleatorizados a no recibir TAR, 24 o 60 semanas de TAR fueron: 36, 62 y 66 pacientes, respectivamente. Cuatro pacientes se perdieron durante el seguimiento. La media (DE) de CVP a las 36 semanas sin TAR en las 3 ramas del estudio fue de 4,8 (0,6), 4,0 (1,0) y 4,3 (0,9) log₁₀/ml (p < 0,001), aunque esta diferencia se perdió con el tiempo, siendo la CVP a las 144 semanas similar en las 3 ramas. La recuperación inmunológica fue mayor en los pacientes con TAR, pero la pendiente de caída del número de linfocitos CD4⁺ al parar el TAR fue similar a la de los pacientes que no recibieron TAR. La mediana (intervalo de confianza [IC] del 95%) de tiempo sin TAR en la rama control (no TAR) fue de 0,7 (0,0–1,8) años y en las ramas de 24 y 60 semanas fue de 3,0 (1,9–4,2) y 1,8 (0,5–3,0) años, respectivamente (prueba de *log-rank*, p < 0,001). Las conclusiones de este ensayo clínico fueron que el TAR durante la infección aguda/reciente por el VIH redujo transitoriamente el *setpoint* de CVP y difirió el reinicio del TAR indefinido durante la infección crónica por el VIH.

El tercero es el estudio Setpoint (ACTG A5217)¹⁹⁵, un ensayo clínico aleatorizado en el que pacientes con infección reciente (< 180 días) fueron asignados a recibir TAR de forma inmediata durante 36 semanas con TDF/FTC y LPV/r (rama inmediata) o a no recibir TAR (rama diferida). La variable de análisis principal fue la disminución del nivel de viremia en la semana 72 sin TAR (por lo tanto se compararon 36 semanas de TAR seguidas de 36 semanas sin TAR frente a 72 semanas sin TAR). La variable secundaria fue la necesidad de iniciar TAR indefinido. El estudio fue interrumpido por el equipo de control de seguridad debido a que muchos de los pacientes de la rama de TAR diferido debieron iniciar TAR por criterios clínicos, inmunológicos (recuento de linfocitos CD4⁺ < 350 células/ μ l) o virológicos (CVP > 200.000 copias/ml), y aunque se pudieran incluir los pacientes planeados no se podría comprobar si habría diferencias en el nivel de viremia a las 72 semanas entre ambas ramas del estudio. Se incluyeron 130 de los 150 participantes previstos. El equipo de control de seguridad del estudio basó la decisión de parar el estudio en que requirieron TAR indefinido 23 de los 64 (36%) pacientes asignados a la rama diferida frente a 7 de los 66 (11%) pacientes asignados a la rama inmediata, la mayoría por criterios inmunológicos. Los niveles de viremia (media [DE]) en la semana 72 en pacientes sin TAR en las ramas de TAR inmediato y diferido fueron de 3,99 (0,13) y 4,15 (0,13) log₁₀/ml, respectivamente. Al comparar el ritmo de inicio de TAR indefinido en ambas ramas, marcando como tiempo 0 en la rama de TAR inmediato la semana 36, se observó que el TAR inmediato solo retrasó ligeramente el inicio de TAR indefinido (p = 0,035). Por tanto, las conclusiones de estos 3 ensayos clínicos son que en la práctica clínica, si se inicia TAR en la fase aguda o reciente de la infección por el VIH-1, este debe ser indefinido.

La administración de TAR intermitente con el fin de potenciar la respuesta VIH-1 inmunespecífica para controlar la replicación viral no ha conseguido buenos resultados, siendo testimonial la proporción de pacientes que mantenían la respuesta inmune y el control de la replicación viral sin TAR a las 96 semanas^{158,196}. Además, esta estrategia de interrupción estructurada no está exenta de la aparición de resistencias^{197,198}.

La estrategia de asociar al TAR citoquinas como interferón-pegilado o IL-2, a fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria^{199–201}, tampoco ha conseguido sus objetivos. Se han efectuado estudios con interferón pegilado²⁰² o inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) para reducir la activación del sistema inmune y controlar la replicación

viral^{198,203-206}. Algunos de estos estudios solamente han podido demostrar mayor toxicidad sin aumentar la eficacia.

Finalmente, las vacunas terapéuticas, asociadas o no a TAR, con el fin de restaurar o potenciar la respuesta inmunespecífica frente al VIH-1 tampoco han mostrado mejores resultados. Se sabía que en modelos animales algunas vacunas habían sido satisfactorias^{207,208}, pero los resultados de ensayos clínicos doble ciego en humanos han sido desalentadores²⁰⁹⁻²¹¹. Tanto el estudio QUEST²⁰⁹ (TAR frente a TAR más la vacuna ALVAC-HIV, y frente a TAR más la vacuna ALVAC-HIV más Remune®), como en el ensayo clínico que comparó diferentes dosis de una vacuna que usaba el virus de la viruela aviar con los genes *gag/pol* del VIH-1 insertados²¹⁰, como en el estudio ACTG A5187 (TAR frente a TAR más vacuna VIH ADN)²¹¹, las respuestas virológica e inmunespecífica fueron similares a las del grupo placebo.

Las vacunas preventivas tampoco parecen modificar la historia natural de la infección por el VIH en los pacientes que se infectan. En el ensayo clínico tailandés de ALVAC-VIH y AIDSVAX B/E²¹², que redujo la infección por el VIH en el 31%, la vacunación no alteró el curso clínico de la infección por el VIH después de la infección, al ser el tiempo hasta tener una cifra de CD4 < 350 células/ μ l o la necesidad de iniciar TAR similar en los grupos vacunado y placebo.

Por otra parte, también debería recomendarse el inicio del TAR en todas las indicaciones de inicio de TAR que sean independientes de la cifra de linfocitos CD4⁺ y que se describen en el apartado de la infección crónica por el VIH, y en las mujeres embarazadas que se infectan por el VIH durante el embarazo. (*Aplicar el mismo nivel y fuerza de la recomendación.*)

Finalmente, debido a lo anteriormente explicado, debe valorarse siempre el incluir a estos pacientes en protocolos de investigación o en ensayos clínicos que busquen la erradicación o la cura funcional del VIH²¹³.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar TAR de forma inmediata en los pacientes con infección aguda sintomática cuando: a) exista afectación neurológica (meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, etc.) o de cualquier otro órgano o sistema (hepatitis, miopericarditis, trombocitopenia, etc.); b) sea prolongada (> 7 días de duración); c) se acompañe de episodios clínicos B o C relacionados con la inmunodepresión, o d) se acompañe de una inmunodepresión celular avanzada (recuento de linfocitos CD4⁺ < 350/ μ l (B-II); o e) el paciente tenga un tropismo viral no-R5 o una CVP a los 3 meses de la infección > 100.000 copias/ml (B-II). En los pacientes con una infección aguda asintomática o una con infección reciente por el VIH se recomienda iniciar TAR si cumplen los criterios d) o e). (B-II)
- Se debe considerar iniciar el tratamiento en los casos en que exista un alto riesgo de transmisión del VIH-1. (A-II)
- También debe recomendarse el inicio del TAR en las indicaciones de inicio de TAR que sean independientes de la cifra de linfocitos CD4⁺ y que se describen en el apartado de la infección crónica por el VIH y en las mujeres embarazadas que se infectan por el VIH durante el embarazo. (*Aplicar el mismo nivel y fuerza de la recomendación.*)
- Si se decide iniciar TAR se recomienda hacerlo con las mismas pautas preferentes para tratar la infección crónica por el VIH. Una pauta con 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC) y un inhibidor de la integrasa (RAL) tendría la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales y podría reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH. (B-III)

- Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias y un tropismo viral al diagnóstico de la infección aguda o reciente, se vaya a iniciar TAR o no. (B-II)
- Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r hasta tener los resultados. (A-II)
- Si se inicia el TAR, este debe administrarse por tiempo indefinido. (A-I)
- En los pacientes sin criterios de TAR se recomienda reevaluarlos a partir de los 6 meses, cuando la infección pasa a ser crónica. (A-I)

Tratamiento antirretroviral inicial

Los principales motivos para iniciar el tratamiento son la reducción de la morbilidad asociada a la infección por VIH-1, la mejoría de la calidad de vida, la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del VIH-1 y la prevención de la transmisión del virus. Es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones.

La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral

Se dispone de combinaciones de FAR que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático permitiendo la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico²¹⁴⁻²¹⁶. En ediciones previas de estas guías se hacía énfasis en la influencia en el balance riesgo/beneficio del TAR de la toxicidad a medio-largo plazo de los FAR, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida⁷. 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 6 años²¹⁷. Además, debido fundamentalmente al uso de IP/r, el problema de la resistencia a múltiples clases de FAR ha disminuido considerablemente.

Gracias al TAR se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH-1. A pesar de todos estos avances, la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH-1 en tratamiento está acortada con respecto a la de la población general^{8,218}. Sin embargo, en los pacientes que han recibido TAR durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 > 500 células/ μ l, la supervivencia podría ser similar a la de la población general²¹⁹.

El aumento de la eficacia, de la seguridad y de la simplicidad del TAR, 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-1, ha vuelto a plantear el debate sobre un inicio más temprano del TAR.

Riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4⁺ son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH-1^{220,221}.

Los resultados de diferentes ensayos clínicos demuestran claramente el beneficio del inicio del TAR en pacientes cuya cifra de linfocitos CD4⁺ es < 350 células/ μ l^{222,223}.

El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con cifras de linfocitos CD4⁺ > 500 células/ μ l. 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⁺ al inicio del TAR. Los estudios de cohortes tienen importantes problemas metodológicos, como el sesgo de prescripción, que hacen que la calidad de la evidencia sea menor que la proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Respuesta clínica (progresión a sida o muerte)

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

En un análisis conjunto de varias cohortes que incluyó más de 21.000 pacientes, la progresión a sida o muerte fue significativamente mayor en los que iniciaban el TAR entre 251-350 CD4/μl (HR: 1,28, IC 95%: 1,04-1,57) que en los que lo empezaron entre 351-450. Igualmente en el primer grupo se observó una mayor mortalidad y aun mayor diferencia cuando se analizaba conjuntamente sida o muerte (HR: 1,13; IC 95%: 0,80-1,60)⁹. Sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando se compararon los estratos 351-450 y 451-550.

En la cohorte PISCIS el riesgo de progresión a sida tras inicio de TAR fue significativamente menor en los pacientes que lo iniciaron con cifras de CD4 $\geq$ 350 células/μl que en los que empezaron entre 200-350 CD4/μl (HR: 1,85; IC 95%: 1,03 a 3,33), o $<$ 200 CD4/μl (HR: 2,97; IC 95%: 1,91-4,63)¹⁰.

En un subanálisis de los pacientes con $>$ 350 linfocitos CD4⁺/μl del ensayo SMART que no estaban recibiendo TAR al inicio del estudio, los aleatorizados a demorar el TAR hasta alcanzar la cifra de 250 linfocitos CD4⁺/μl tuvieron mayor riesgo de enfermedades oportunistas y/o muerte por causas no directamente relacionadas con sida que quienes iniciaron TAR inmediatamente con cifras de CD4 $\geq$ 350 células/μl²²².

Por último, en un análisis paralelo de 17.517 pacientes con infección por VIH-1 asintomática en EE. UU. y Canadá (estudio NA-ACCORD) se estratificaron los pacientes en función de la cifra de linfocitos CD4⁺ (de 351 a 500 células/μl o $>$ 500 células/μl) en el momento de iniciar el TAR. En cada grupo se comparó el riesgo relativo de muerte de los pacientes que iniciaron tratamiento cuando la cifra 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 la cifra de linfocitos CD4⁺ cayó por debajo de dichos puntos de corte (tratamiento diferido). El primer análisis incluyó 8.362 pacientes, 2.084 (25%) que iniciaron tratamiento entre 351 y 500 células/μl 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% comparando el grupo de tratamiento precoz con el de tratamiento diferido (RR en el grupo de TAR diferido: 1,69; IC 95%: 1,26-2,26; $p < 0,001$). En un segundo análisis con 9.155 pacientes, 2.220 (24%) iniciaron TAR precozmente ($>$ 500 células/μl) y 6.935 (76%) difirieron el TAR. Se halló un incremento del riesgo relativo de muerte en el grupo de TAR diferido del 94% (RR: 1,94; IC 95%: 1,37-2,79; $p < 0,001$)²²⁴.

Por último, en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, abierto, llevado a cabo en Haití, se incluyeron 816 pacientes mayores de 18 años a iniciar TAR (AZT + 3TC + EFV) entre 200 y 350 células CD4⁺/μl o diferirlo hasta 2 semanas después del diagnóstico clínico de sida o que su cifra de linfocitos CD4⁺ descendiera por debajo de 200 células/μl. El estudio fue interrumpido prematuramente tras un análisis interino planeado que mostró 6 muertes en el grupo de 200 a 350 células/μl frente a 23 en los pacientes que difirieron el TAR. Además, en el grupo de TAR diferido se diagnosticaron el doble de casos de tuberculosis que en el grupo de inicio inmediato²²³.

En el ensayo clínico multinacional HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 se incluyeron 1.763 parejas serodiscordantes en las que el miembro infectado por VIH-1 tenía una cifra de linfocitos CD4⁺ entre 350 y 550 células/μl. Los miembros infectados fueron

aleatorizados a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que la cifra de CD4⁺ descendiera por debajo de 250 células/μl o apareciera un episodio relacionado con el VIH-1. Este ensayo clínico no solo pretendía investigar si el tratamiento del miembro infectado reducía la transmisión del VIH-1 al no infectado, sino también si el TAR precoz reducía el desarrollo de episodios clínicos en el infectado (tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas graves o episodio definitorio de estadio 4 de la OMS). Durante el estudio desarrollaron un episodio clínico 105 pacientes; 40 en el brazo de TAR precoz y 65 en el brazo de TAR diferido, con una reducción de episodios clínicos cerca del 40% en el grupo de TAR precoz (HR: 0,40; IC 95%: 0,40-0,88; $p = 0,01$)¹⁵².

En resumen, existen pruebas consistentes que indican que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TAR con cifras de CD4 $<$ 350 células/μl que cuando se inicia con cifras superiores.

Incidencia de enfermedades no relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

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. 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.

Hay que resaltar que los pacientes que empiezan TAR con $>$ 200 linfocitos CD4⁺/μl tienen la misma probabilidad de tener una enfermedad no relacionada con el VIH-1 que una entidad definitoria de sida²²⁵. Por lo 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 TAR podría ejercer un efecto beneficioso sobre las complicaciones no relacionadas con sida mediante el control del estado pro-inflamatorio y la activación inmune que se asocian a la replicación viral persistente.

En la cohorte D:A:D²²⁶ y en la cohorte CASCADE²²⁷ se ha comunicado que existe una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no relacionadas con el VIH-1 a medida que aumenta la cifra de células CD4⁺. Los pacientes que presentan el menor riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida son los que mantienen una cifra de linfocitos CD4⁺ $>$ 350 células/μl.

En el ensayo clínico SMART²²⁸ la incidencia de enfermedades no relacionadas con sida aumentó significativamente en el grupo de pacientes que suspendieron el TAR cuando la cifra de linfocitos CD4⁺ era $<$ 350 células/μl. En el ensayo clínico FIRST²²⁵ también se ha puesto de manifiesto una relación entre la cifra de linfocitos CD4⁺ y el riesgo de desarrollar enfermedades no definitivas de sida, siendo menor el riesgo en los pacientes que mantuvieron la cifra de linfocitos CD4⁺ por encima de 350 células/μl.

Subgrupos con mayor riesgo de progresión

En diferentes estudios se ha observado que determinados subgrupos de pacientes, como los UDVP, los coinfectados por el VHC, los varones y los de edad avanzada, tienen mayor riesgo de mortalidad y/o progresión a sida independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺ al iniciar el TAR^{10,229-231}. Aunque no se ha establecido claramente un corte de edad a partir del cual sea más beneficioso iniciar el TAR, los estudios observacionales sugieren que el riesgo de progresión está aumentado por encima de los 55-60 años de edad²³².

En un estudio con pacientes con un recuento de linfocitos CD4⁺ entre 200 y 350 células/μl se observó una relación independiente entre el porcentaje de CD4⁺ al inicio del TAR y la supervivencia²³³. Tomando como referencia a los pacientes cuya proporción de linfocitos CD4⁺ era $\geq$ 15%, la supervivencia fue más corta en los que tenían porcentajes $<$ 5% (HR: 4,46) y entre el 5 y el 14% (HR: 2,43).

Tabla 3Indicaciones de TAR en pacientes asintomáticos con infección crónica por el VIH^a

Linfocitos CD4	Indicación	Nivel de evidencia
≤ 500	Recomendar	A-I/B-I ^b
> 500	Considerar ^c	B-III

^a Se recomendará siempre, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺, en la mujer embarazada, en caso de parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la nefropatía por VIH y en la hepatitis B que requiera tratamiento.

^b A-I: si < 350 CD4⁺/μl; B-I: si 350-500 CD4⁺/μl.

^c Algunos expertos recomiendan iniciar TAR es este estrato de CD4⁺, mientras que otros lo recomendarían solo en determinadas situaciones: cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, carga viral plasmática > 10⁵ copias/ml, proporción de CD4⁺ < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos.

Sin embargo, en la cohorte PISCIS el porcentaje de linfocitos CD4⁺ no fue un factor independiente asociado al riesgo de progresión¹⁰.

Respuesta inmunológica

Hay datos contradictorios sobre si existe un límite en la reconstitución inmunológica de los pacientes que reciben TAR. Los trabajos al respecto llevados a cabo en la cohorte del Hospital Johns Hopkins y en la cohorte ATHENA^{233,234}, ambas con una mediana de seguimiento de los pacientes de hasta 7 años después del inicio de TAR, sugieren que la posibilidad de alcanzar cifras normales de linfocitos CD4⁺ depende de la cifra de partida de estos. En ambas cohortes, solo los pacientes que iniciaron el TAR con una cifra de linfocitos CD4⁺ > 6350 células/μl se aproximaron a la normalización cuantitativa de CD4⁺; sin embargo, los datos de la cohorte EuroSIDA sugieren 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 prolongada²³⁵. En el ensayo clínico HPTN 052, comentado anteriormente, la media de linfocitos CD4⁺ en la visita basal del estudio fue de 449 células/μl en ambos brazos de tratamiento; sin embargo, en la visita de seguimiento del mes 45 (con casi 4 años de seguimiento) la media era de 742 células/μl en el grupo de TAR precoz (entre 350 y 550 linfocitos CD4⁺/μl) y 400 células/μl en el grupo de TAR diferido (< 250 linfocitos CD4⁺/μl)¹⁵².

Toxicidad del tratamiento antirretroviral

Un argumento para diferir el TAR es evitar la toxicidad asociada al uso de FAR. Sin embargo, en un estudio reciente con más de 2.000 pacientes seguidos durante más de 3 años se observó una menor incidencia de neuropatía periférica, anemia, insuficiencia renal y lipodistrofia en los que iniciaron el TAR con cifras de linfocitos CD4⁺ > 350 células/μl que en los que lo empezaron entre 200 y 350 células/μl²³⁶.

Tratamiento antirretroviral para reducir la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Estos aspectos se tratan más adelante en el capítulo «Prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1».

Recomendaciones

- El inicio del TAR debe basarse en los siguientes elementos: manifestaciones clínicas, número de linfocitos CD4⁺, CVP y presencia de comorbilidades. (A-II)
- En caso de infección sintomática (eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC de 2003) se recomienda iniciar el TAR en todos los casos. (A-I)
- Si la infección es asintomática el inicio del TAR se basa en el número de linfocitos CD4⁺, en la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente (tabla 3):

- Si la cifra de linfocitos CD4⁺ es < 500 células/μl se recomienda iniciar el TAR. (A-I)
- Si el número de linfocitos CD4⁺ es > 500 células/μl se desconoce actualmente si es mejor iniciar el TAR o diferirlo; sin embargo debe ser recomendado en los pacientes con determinadas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, CVP > 10⁵ copias/ml, proporción de linfocitos CD4⁺ < 14%, edad ≥ 55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos, entre otras). (C-III)
- En pacientes asintomáticos e independientemente del número de linfocitos CD4⁺, se recomendará inicio del TAR:
 - En parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión por vía sexual para reducir el riesgo. (A-I) En ningún caso ello debe suponer la abstención de otras medidas para impedir la transmisión del VIH-1. (A-II)
 - En mujeres gestantes, para prevenir la transmisión maternofetal. (A-I)
 - En la nefropatía VIH. (A-II)
 - En la hepatitis B que requiere tratamiento. (A-II)
- A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo deben confirmarse la cifra de linfocitos CD4⁺ y de CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, a las comorbilidades, a posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia. (A-III)

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de al menos 3 fármacos que incluyan 2 ITIAN asociados a un IP/r, un ITINN o un InInt (tabla 4). Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir una CVP < 50 copias/ml en > 70% de los casos a las 48 semanas²³⁷.

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

La elección de una u otra familia tiene ciertas ventajas sobre otras: a) interacciones farmacológicas (de menos a más): InInt, ITINN, IP/r; b) mayor barrera genética: IP/r, y c) menor coste: ITINN (además, el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial, ya que en las pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR).

Recomendación

- Puede utilizarse la combinación de 2 ITIAN + un ITINN, 2 ITIAN + un IP/r, o 2 ITIAN + InInt como tratamiento de inicio (los fármacos preferentes se detallan más adelante) (A-I) (tabla 4).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

Consideraciones generales

En España están comercializados 6 ITIAN: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye también al TDF en esta guía. Las principales características de los ITIAN se describen en la tabla 5^{4,238,239}.

Por las consideraciones que se detallan en los párrafos que siguen, los miembros de este panel consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por TDF/FTC y por ABC/3TC y combinaciones alternativas a TDF + 3TC, ddI + 3TC, AZT/3TC,

Tabla 4
Combinaciones de tratamiento antirretroviral de inicio^a

Tercer fármaco	Pauta ^b	Ensayos clínicos que la sustentan
ITINN	^c TDF/FTC/EFV ^{d,e,f} ABC/3TC+EFV ^{d,e,g,h} TDF/FTC/RPV ^{e,f,i,j} TDF/FTC+NVP ^{e,f,k}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ACTG 5202, CNA30024 ECHO, THRIVE, STAR ARTEN, VERXVE
IP/r	^c TDF/FTC+ATV/r ^{f,j} ^c TDF/FTC+DRV/r ^f TDF/FTC+LPV/r ^{f,l} ABC/3TC+ATV/r ^{g,j} ABC/3TC+LPV/r ^{g,l}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103 GS-US-216-0114 ARTEMIS ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS ACTG 5202 KLEAN, HEAT
InInt	^c TDF/FTC+RAL ^f ABC/3TC+RAL ^g SPRING 2	STARTMRK, QDMRK, SPRING2

En otro apartado de estas guías se tratan aspectos de precio y de costes de los diferentes regímenes terapéuticos. Simultáneamente con las guías se publica un artículo en el que se hace un análisis formal de coste/eficacia de las pautas recomendadas como preferentes.

^a Ordenado por tercer fármaco. Se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC, por lo que el uso de uno u otro fármaco en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros fármacos de la combinación.

^b Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar el texto del documento, así como las fichas técnicas de los fármacos.

^c Solo estas pautas han sido consideradas como preferentes por la totalidad del panel de expertos.

^d Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración.

^e Es preciso realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

^f Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal. Contraindicado si FG < 30 ml/min. El uso combinado de IP/r y TDF incrementa particularmente el riesgo de nefrotoxicidad.

^g Es preciso realizar previamente determinación de HLA-B*5701. No utilizar si HLA-B*5701 positivo.

^h En el estudio ACTG 5202 ABC/3TC se asoció con una mayor frecuencia de fracasos virológicos que TDF/FTC en los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml.

ⁱ Mayor riesgo de fracaso virológico que con TDF/FTC/EFV en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml. La EMA solo aprueba el uso de RPV en pacientes con CVP < 100.000 copias/ml.

^j Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones.

^k No iniciar en mujeres con CD4 > 250 células/μl ni en varones con CD4 > 400 células/μl.

^l Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado.

ddI + FTC, AZT + ddI. No se recomiendan las combinaciones d4T + ddI por toxicidad, TDF + ddI por toxicidad y menor eficacia^{240–242}, AZT + d4T por antagonismo, FTC + 3TC por tener similar perfil de resistencias y pocos beneficios clínicos.

Las combinaciones TDF/FTC, ABC/3TC y ddI + 3TC pueden administrarse una vez al día; de ellas, las 2 primeras se presentan coformuladas en un solo comprimido.

Combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósido de elección

Combinaciones con tenofovir/emtricitabina (o lamivudina). En el estudio Gilead 903 con EFV como tercer fármaco, la combinación TDF/FTC fue más eficaz y menos tóxica (toxicidad mitocondrial, neuropatía periférica, lipoatrofia, dislipidemia) que 3TC + d4T²⁴³. En el estudio Gilead 934, con EFV como tercer fármaco, la combinación TDF/FTC también resultó más eficaz, menos tóxica (anemia, dislipidemia, lipoatrofia) y se asoció con mayor ganancia de CD4 que AZT/3TC²⁴⁴.

Combinaciones con abacavir/lamivudina. En el estudio CNA30024 con EFV como tercer fármaco, ABC + 3TC BID tuvo una eficacia similar a AZT/3TC; sin embargo el incremento de linfocitos CD4⁺ fue mayor con ABC + 3TC²⁴⁵. En el estudio CNA30021, con EFV como tercer fármaco, se demostró la no-inferioridad de ABC QD frente a ABC BID en combinación con 3TC QD²⁴⁶. En el estudio ABCDE, con EFV como tercer fármaco, ABC/3TC fue más eficaz y produjo menos lipoatrofia que 3TC + d4T²⁴⁷.

Combinaciones con tenofovir/emtricitabina frente a combinaciones con abacavir/lamivudina. El estudio HEAT fue un ensayo clínico doble ciego con 688 pacientes sin TAR previo que comparó ABC/3TC (600/300 mg) QD con TDF/FTC (300/200 mg) QD, ambos en combinación con LPV/r en cápsulas de 800/200 mg QD²⁴⁸. La proporción

de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 68% en el grupo ABC/3TC y del 67% en el grupo TDF/FTC, y la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 96 fue del 60 y del 58%, respectivamente, con lo que se pudo demostrar la no-inferioridad de ABC/3TC frente a TDF/FTC en ambos momentos. Además, la eficacia de ambas combinaciones fue similar en pacientes con CVP basal ≥ 100.000 copias/ml o con cifra de linfocitos CD4⁺ < 50 células/μl. La frecuencia de fracaso virológico a las 96 semanas fue del 14% en ambos grupos y se documentó retirada prematura del estudio por efectos adversos en el 6% en ambos grupos. En la semana 96 la mediana del incremento de linfocitos CD4⁺ fue de 250 células/μl en el grupo de ABC/3TC y de 247 células/μl en el grupo de TDF/FTC.

El estudio ACTG 5202 fue un ensayo clínico factorial que comparó ABC/3TC y TDF/FTC (a doble ciego) en 1.857 pacientes sin TAR previo. Los pacientes fueron aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV (de forma abierta)²⁴⁹. En este estudio, la variable principal de eficacia fue el tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso virológico, definido como: a) una CVP ≥ 1.000 copias/ml en la semana 16 o entre las semanas 16 y 24, o b) una CVP ≥ 200 copias/ml en o después de la semana 24. El comité de seguridad decidió abrir el ciego para los pacientes con CVP basal ≥ 100.000 copias/ml tras observar diferencias en eficacia entre los 2 grupos de ITIAN. Tras una mediana de seguimiento de 60 semanas, entre los 797 pacientes con CVP ≥ 100.000 copias/ml el tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto en el brazo de ABC/3TC que en el brazo de TDF/FTC (HR: 2,33; IC 95%: 1,46–3,72; p < 0,001), con 57 fracasos virológicos (14%) en el grupo de ABC/3TC frente a 26 (7%) en el grupo de TDF/FTC. Además, el tiempo hasta el primer efecto adverso de grado 3–4 fue más corto en el grupo de ABC/3TC que en el grupo de TDF/FTC. No se documentaron diferencias significativas entre los grupos con respecto al incremento de linfocitos CD4⁺ en la semana 48. El estudio ACTG 5202 demostró, por tanto, que entre los pacientes con CVP

Tabla 5

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3 TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir (TDF)
Nombre comercial	Retrovir® Zidovudina * Combinopharm® ** Combivir® ***** Trizivir®	Videx®	Zerit®	Epivir® Lamivudina Normon® ** Combivir® ***** Trizivir® *** Kivexa®	Emtriva® ***** Truvada® * Atripla® *** Eviplera® ***** Stribild®	Ziagen® ***** Trizivir® **** Kivexa®	Viread® ***** Truvada® * Atripla® *** Eviplera® ***** Stribild®
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 kg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
Presentaciones comerciales	Cápsulas 100, 250 mg y comprimidos/cápsulas 300 mg Solución oral 10 mg/ml Vial i.v. (10 mg/ml)	Comprimidos, 50, 100, y 150 mg. Cápsulas entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg y polvo no tamponado para solución oral (5 o 10 mg/ml según el volumen añadido)	Cápsulas 20, 30 y 40 mg Solución oral 1 mg/ml	Comprimidos 150 mg Comprimidos 300 mg Solución oral 10 mg/ml	Cápsulas 200 mg Solución oral 10 mg/ml	Comprimidos 300 mg Solución oral 20 mg/ml	Comprimidos 300 mg
Biodisponibilidad oral	64 ± 10% ^{a,f}	42 (± 12)% ^{a,g} (comprimidos tamponados)	86 ± 18% ^{a,f}	80-85% ^f	93% (cápsulas) ^f 75% (solución oral) ^f	83% ^f	25% en ayunas ^g
Efecto de los alimentos	Los alimentos grasos pueden reducir la C _{máx} un 50%, sin afectar el AUC	Videx® en cápsulas de liberación entérica debe administrarse 2 h después de comer y no se debe ingerir ningún otro alimento hasta después de otras 1,5 h (los alimentos reducen un 20-25% sus concentraciones plasmáticas y un 23% las de su metabolito activo intracelular ddA-TP). Probablemente escasa repercusión en el contexto de una terapia triple	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede tomarse con o sin alimentos (los alimentos prolongan la absorción de 3 TC pero no varían su biodisponibilidad)	Puede tomarse con o sin alimentos	Puede tomarse con o sin alimentos	La administración con una comida ligera en grasa no modificó el AUC, mientras que una comida rica en grasa aumentó un 40% el AUC ^g
Semivida plasmática	0,5-3 h ^{c,f}	1,19 ± 0,21 h ^{a,g}	1,3 a 2,3 h ^f	5-7 h ^f	10 h ^f	1,5 h ^f	12-18 h ^f
Semivida intracelular	3 h ^f	25-40 h ^f	3,5 h ^f	16-19 h ^f	39 h ^f	20,6 h ^f (carbovir trifosfato)	PBMC: 10 h (en células activadas); 50 h (en células en reposo) ^f

Tabla 5 (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddl)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3 TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir (TDF)
C _{max}	–	0,9 µg/ml (3,8 µM) ^f	536 ± 146 ng/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^{a,f}	2,0 µg/ml (300 mg/24 h) ^f	1,8 ± 0,7 µg/ml ^f	4,26 µg/ml (600 mg/24 h) ^f	326 ng/ml ^f
C _{min}	–	–	8 ± 9 ng/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^f	0,04 µg/ml (300 mg/24 h) ^f	0,09 ± 0,07 µg/ml ^f	–	64,4 ng/ml ^f
AUC	1.400 ± 200 ng h/ml ^{a,f}	2,65 ± 1,07 µg h/ml ^{a,g}	AUC _{0–12 h} : 1.284 ± 227 ng h/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^{a,g}	AUC _{0–24 h} : 8,9 µ µg h/ml (300 mg/24 h) ^f	10,0 ± 3,1 µg·h/ml ^f	11,95 µg·h/ml (600 mg/24 h) ^f	3.324 ng·h/ml ^f
CI ₅₀ frente a VIH-1 in vitro	CI ₅₀ : 0,01–0,49 µM ^{c,f} (0,00267–0,13 µg/ml)	CI ₅₀ : 0,01–0,1 µM ^{c,f} (0,00236– 0,0236 µg/ml)	CI ₅₀ : 0,002–0,9 µg/ml (0,0089–4 µM) ^g	CI ₅₀ : 0,003–15 µM (1 µM = 0,23 µg/ml) ^g	CI ₅₀ : 0,00032–0,124 µg/ml (0,0013–0,5 µM) VHB: 0,01–0,04 µM ^f	CI ₅₀ : 0,08 µg/ml (0,26 µM) ^f	CI ₅₀ : VIH-1 _{IIIb} : 1–6 µM (0,635–3,81 µg/ml) (células linfoides) ^f 1,1 µM (0,698 µg/ml) (HIV-1 subtipo B en PBMC) ^f
Actividad	VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f VHB ^f	VIH-1,2 ^f VHB ^f	VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f VHB ^f
Penetración en LCR (LCR:plasma)	0,6 [0,04–2,62] ^{b,f} Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	21 (± 0,03)% ^a (tras admin. i.v.) ^g Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	0,39 ± 0,06 ^f Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	0,12 ^f Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	No se dispone de datos ^f Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	30–44% ^f Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	4% Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)
Metabolización Excreción	Glucuronidación hepática Renal (15% inalterado)	Hepática 50% Renal (50% inalterado)	Hepática 50% Renal (50% inalterado)	Hepática 5–10% Renal (70% inalterado)	Hepática 13% Renal 86%	Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos) Hipersensibilidad (5–8%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d	El TDF (pro fármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas. 70–80% renal inalterado Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^d		

Tabla 5 (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF ^e
Interacciones <i>Asociaciones no recomendables o contraindicadas[#]</i>	Estavudina Evitar la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de zidovudina, a no ser que no se disponga de otros análogos Inhibidores proteasa VHC: boceprevir y telaprevir (aumento del riesgo de anemia)	Alopurinol Estavudina ± hidroxiurea Ribavirina Estavudina Tenofovir (si la asociación fuera imprescindible, ajustar dosis de didanosina)	Zidovudina Didanosina ± hidroxiurea	Emtricitabina Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	Lamivudina	Evitar la asociación con tipranavir/ritonavir por disminución de los niveles de abacavir, a no ser que no se disponga de otros análogos	Adefovir Atazanavir no potenciado Didanosina (si la asociación fuera imprescindible, ajustar dosis de didanosina) Debe evitarse el uso concomitante o reciente de tenofovir con nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si fuera inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.
	Terapia con 3 análogos: didanosina + estavudina + abacavir, abacavir + lamivudina + tenofovir y didanosina + lamivudina + tenofovir (aumento del riesgo de fracaso virológico)						

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

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

*** Eviplera® (aprobado su uso en España en enero de 2013): asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg y rilpivirina 25 mg.

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

***** Stribild® (todavía no comercializado en España en enero de 2013): asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg, elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg.

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

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

[#] No se han incluido en todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en castellano) y www.hiv-druginteractions.org (en inglés). Debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

^a Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

^b Expresado como mediana ± rango intercuartil.

^c Expresado como rango.

^d Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

^e 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.

^f Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=

^g Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

basal ≥ 100.000 copias/ml tanto el tiempo hasta el fracaso virológico como el tiempo hasta el primer efecto adverso de grado 3–4 fueron más cortos en los pacientes que recibieron ABC/3TC que en los que recibieron TDF/FTC. En los pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml no hubo diferencias en eficacia virológica entre ABC/3TC y TDF/FTC, independientemente de que se administraran con ATV/r o EFV^{250,251}.

El estudio ASSERT es un ensayo clínico abierto en el que se compararon los perfiles de seguridad de TDF/FTC y ABC/3TC (ambos administrados con EFV) en pacientes HLA-B*5701-negativos. Los cambios de filtrado glomerular fueron similares en ambas ramas, mientras que la excreción urinaria de beta-2-microglobulina y de proteína unida al retinol (*retinol-binding protein*) fue significativamente mayor en la rama de TDF/FTC. En este estudio lograron una CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas más pacientes aleatorizados a TDF/FTC (137/193; 71%) que aleatorizados a ABC/3TC (114/192; 59%) (diferencia: 11,6%; IC 95%: 2,2–21,1)²⁵².

Se ha publicado un metaanálisis de 12 ensayos clínicos que han comparado ABC/3TC (1.769 pacientes) con TDF/FTC (3.399 pacientes) formando parte de pautas de TAR de inicio en combinación con IP/r. En los ensayos que utilizaron LPV/r, ATV/r y FPV/r como tercer fármaco la frecuencia de supresión virológica a las 48 semanas fue significativamente inferior para ABC/3TC que para TDF/FTC (68,8% frente al 76,1%; $p = 0,0015$). En los pacientes con CVP < 100.000 copias/ml la eficacia fue menor para ABC/3TC que para TDF/FTC (70,1% frente al 80,6%; $p = 0,0161$), mientras que para los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml la diferencia no alcanzó la significación estadística (67,5% frente al 71,5%; $p = 0,0523$)²⁵³.

Reacción de hipersensibilidad a abacavir

En el pasado, el principal inconveniente que limitaba el uso de ABC era el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad (RHS) que afectaba al 5–8% de los pacientes expuestos al fármaco durante las primeras 6 semanas de tratamiento²⁵⁴. El ensayo clínico PRE-DICT demostró que la incidencia de RHS a ABC puede disminuir drásticamente mediante la genotipificación del HLA-B*5701¹¹⁴. En este ensayo clínico la prueba de genotipificación del HLA-B*5701 tuvo un valor predictivo negativo del 100% para descartar la RHS a ABC confirmada mediante una prueba cutánea. No obstante, la ficha técnica del fármaco refleja que el 3,4% de los sujetos con un estatus HLA negativo que recibieron ABC desarrollaron una RHS (no confirmada).

Seguridad cardiovascular de abacavir

En la cohorte D:A:D se observó que el uso reciente (pero no el acumulado) de ABC (definido como estar recibiendo en el momento actual o haberlo suspendido durante los últimos 6 meses) se asoció con un incremento de 1,9 veces en el riesgo de padecer un infarto de miocardio (comparado con los pacientes que no han utilizado recientemente ABC). Esta asociación persistía después del ajuste por otros factores de riesgo. El aumento del riesgo de infarto de miocardio fue más relevante desde el punto de vista clínico en los 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 ddl, si bien la magnitud de la asociación fue menor²⁵⁵. En el estudio SMART también se observó una asociación entre uso de ABC y riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes aleatorizados a recibir TAR de manera continua; en este estudio, el riesgo de infarto de miocardio fue más evidente en los pacientes con factores de riesgo o con alteraciones electrocardiográficas en el momento basal²⁵⁶. La asociación entre uso de ABC y riesgo de infarto de miocardio también se ha observado en un estudio de cohorte nacional llevado a cabo en Dinamarca en el que se incluyó a todos los pacientes que recibieron TAR desde 1995 a 2005²⁵⁷. En un estudio de casos y controles efectuado en el seno

de la *French Hospital Database on HIV* se observó que la exposición reciente a ABC se asociaba con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio pero que tal asociación desaparecía en los pacientes que no usaban cocaína o drogas por vía intravenosa²⁵⁸.

La FDA ha comunicado los resultados de un metaanálisis de 26 ensayos clínicos aleatorizados efectuados en adultos entre 1996 y 2010 (16 patrocinados por el fabricante, 5 por los ACTG y 5 por centros académicos). En dichos ensayos clínicos se documentaron 46 infartos, de los que 24 ocurrieron en 5.028 sujetos aleatorizados a pautas con ABC y 22 en 4.840 pacientes aleatorizados a pautas sin ABC. No se observó una asociación significativa entre infarto agudo de miocardio y ABC (Mantel-Haenszel OR: 1,02; IC 95%: 0,56–1,84)²⁵⁹. Del mismo modo, en una revisión de 52 ensayos clínicos con ABC esponsorizados por GlaxoSmithKline se revisó la información de 14.174 pacientes, de los que 9.639 habían recibido ABC (7.485 personas-año de seguimiento) y 4.672 no lo habían recibido (4.267 personas-año de seguimiento). Ambos grupos eran comparables en cuanto a características demográficas y variables relacionadas con el VIH-1, lípidos y glucosa. La frecuencia de infarto de miocardio fue similar entre los expuestos ($2,09 \times 1.000$ personas-año) y los no expuestos a ABC ($2,57 \times 1.000$ personas-año)²⁶⁰. Tampoco se ha observado que el tratamiento con ABC aumente el riesgo de infarto en un metaanálisis de ensayos clínicos llevado a cabo por investigadores independientes²⁶¹, ni en una revisión de los ensayos clínicos llevados a cabo en el seno de los ACTG²⁶².

Combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos alternativos

Combinación de zidovudina/lamivudina. La combinación de AZT/3TC ha sido bien evaluada en el estudio ACTG-384, de diseño factorial, en el que se investigaron la eficacia y la tolerabilidad de distintas combinaciones de ITIAN cuando se asocian a un tercer fármaco (ITINN o IP). Desafortunadamente el diseño factorial se frustró por el hecho de que las combinaciones de ITIAN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. Sin embargo, a partir de los datos de este estudio se pueden hacer 2 observaciones con respecto a las combinaciones de ITIAN: 1) desde el punto de vista de la eficacia virológica es mejor empezar con AZT/3TC+EFV que con d4T+ddl+EFV o con AZT/3TC+NFV, y 2) d4T+ddl resultó más tóxica que AZT/3TC^{263,264}.

Combinación de didanosina + lamivudina. La combinación de ddl+3TC ha sido bien evaluada en el estudio GeSIDA 3903 con EFV como tercer fármaco²⁶⁵. En dicho estudio la combinación de ddl+3TC en pauta QD fue no-inferior desde el punto de vista de la eficacia a AZT/3TC. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ddl+3TC, así como la toxicidad hematológica. No hubo diferencias entre ambas pautas en cuanto a la recuperación inmunológica ni en la prevalencia de lipoatrofia y/o lipoacumulación, valoradas por criterios del investigador.

Resumen de los datos de ensayos y cohortes

La combinación TDF/FTC es más eficaz y tiene un menor riesgo de lipoatrofia que la combinación AZT/3TC.

La combinación ABC/3TC tiene una eficacia similar a AZT/3TC con menor riesgo de lipoatrofia, y ha demostrado la no-inferioridad frente a la pauta TDF/3TC cuando ambas se administran con LPV/r.

Es posible que el riesgo de fracaso virológico sea mayor con la pauta ABC/3TC que con la pauta TDF/3TC en pacientes con CVP elevada cuando ABC/3TC se administra con EFV o ATV/r.

No se han realizado grandes estudios de la combinación TDF+3TC con un IP/r como tratamiento inicial, pero sí de TDF/FTC (con ATV/r, FPV/r, LPV/r, DRV/r y SQV/r). No existe experiencia de ensayos clínicos de la combinación ABC/3TC con NVP, pero sí con ATV/r, LPV/r, FPV/r^{266–268}.

La combinación ddi+3TC asociada a EFV no es inferior a AZT/3TC+EFV²⁶⁵. No hay datos sobre el riesgo de lipoatrofia medida por DEXA de la combinación ddi+3TC.

No existe experiencia de las combinaciones ddi+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 a nucleósidos
Combinaciones preferentes.

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC. (A-I) Se recomienda el uso de nucleósidos coformulados. (A-I)
- La combinación TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. (B-II)
- La combinación ABC/3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP elevada (> 100.000 copias/ml), especialmente si el tercer fármaco es un ITINN. (A-I)

Combinaciones de tratamiento antirretroviral con 3 o 4 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos

Las combinaciones de 3 ITIAN han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios. Existe una coformulación con la asociación AZT/3TC/ABC que permite su administración en forma de un comprimido BID, pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia.

Combinación de zidovudina/lamivudina/abacavir. En el estudio ACTG A5095 se compararon la eficacia y la seguridad de 3 pautas de inicio: AZT/3TC/ABC (Trizivir®), AZT/3TC+EFV y AZT/3TC/ABC+EFV. A las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP < 200 copias/ml (ITT) era del 74% en el brazo de 3 ITIAN y del 89% en los otros 2 brazos, y por este motivo el comité de seguridad recomendó que el grupo de AZT/3TC/ABC se interrumpiese, continuando el estudio de forma ciega con los pacientes en los brazos que contenían EFV²⁶⁹. A los 3 años de seguimiento la pauta AZT/3TC/ABC+EFV no demostró ser superior a la pauta AZT/3TC+EFV²⁷⁰. En el estudio CNA3005, el TAR de inicio con AZT/3TC/ABC resultó equivalente a AZT/3TC+IDV para alcanzar una CVP < 400 copias/ml a las 48 semanas; sin embargo, en los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml el régimen con ABC fue inferior al de IDV para conseguir CVP < 50 copias/ml²⁷¹.

Combinación de zidovudina/lamivudina/abacavir + tenofovir. En un estudio multicéntrico español no comparativo en el que se inició TAR a pacientes con 4 ITIAN (Trizivir® + TDF), con seguimiento hasta la semana 96, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 63% (ITT) y del 87% (OT). Los resultados fueron mejores si la CVP era < 5 log₁₀ o la cifra de linfocitos CD4⁺ era > 250 células/μl²⁷². En el estudio TIMS se comparó la combinación de 4 ITIAN (Trizivir® + TDF) frente a AZT/3TC+EFV en 113 pacientes. Tras 48 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 67% (ITT) en el grupo de 4 ITIAN y del 67% en el grupo de AZT/3TC+EFV²⁷³.

Otras pautas basadas en 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos. En el estudio CLASS se comparó la eficacia virológica de una pauta basada en ABC/3TC en combinación con EFV, APV/r o d4T. En la semana 48 la pauta con EFV resultó superior a APV/r y a d4T (proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml: 76, 59 y 62%, respectivamente, con un análisis por ITT)²⁷⁴.

En el estudio ESS30009, la respuesta virológica de TDF/3TC/ABC administrado QD fue inferior a ABC/3TC+EFV. En los casos con fracaso virológico, todas las cepas de los pacientes del brazo de TDF/3TC/ABC tenían la mutación M184V y más de la mitad tenían la K65R, que puede reducir la susceptibilidad a TDF y ABC²⁷⁵.

En un estudio piloto con ddi+3TC+TDF, el 91% de los pacientes tuvieron un fracaso virológico (descenso de la CVP ≤ 2 log₁₀ en la semana 12). La mutación M184I/V se detectó en el 95% de los pacientes, y el 50% tenían también la K65R.

Comparando la eficacia y la tolerabilidad de d4T+ddi+ABC frente a SQV+RTV (400/400 mg BID)+AZT+3TC frente a NFV+NVP+AZT+3TC, se estudiaron 180 pacientes con una mediana de linfocitos CD4⁺ de 161 células/μl y de CVP de 5 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 20 copias/ml fue inferior en el grupo de 3 ITIAN que en los otros 2 (43, 62 y 69%, respectivamente) y los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁷⁶.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

En España hay 3 ITINN comercializados (nevirapina, efavirenz, etravirina) y otro cuya comercialización ha sido aprobada el 29 de enero de 2013 (rilpivirina). Sus principales características se describen en la [tabla 6](#)^{238,239}. Son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450, pudiendo interactuar con otros fármacos. EFV se administra en pauta QD (un comprimido de 600 mg/día) y NVP se puede administrar tanto en pauta QD (400 mg/día) como BID (200 mg/12 h), aunque durante los primeros 14 días se administra un comprimido al día. ETR se administra en BID (200 mg/12 h) o QD (400 mg/24 h). ETR no está aprobada por la EMA para TAR de inicio. La dosis aprobada de RPV es 25 mg (un comprimido) una vez al día.

Pautas con nevirapina

En el ensayo ARTEN se compararon la eficacia y la seguridad de NVP administrada BID o QD frente a ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC²⁷⁷. La variable primaria de evaluación fue una CVP < 50 copias/ml en 2 visitas consecutivas antes de la semana 48. Se aleatorizaron 569 pacientes y lograron el objetivo primario el 66,8% de los tratados con NVP y el 65,3% de los tratados con ATV/r (diferencia: 1,9%; IC95%: -5,9-9,8%). Ninguno de los 28 pacientes con fracaso virológico del brazo de ATV/r seleccionó cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia, mientras que ello ocurrió en 29 de los 44 pacientes con fracaso virológico del brazo de NVP. Se documentó una frecuencia similar de efectos adversos graves (9,6% con NVP y 8,8% con ATV/r), aunque las retiradas motivadas por efectos adversos resultaron más frecuentes con NVP que con ATV/r (13,6% frente al 3,6%, respectivamente). En comparación con los pacientes tratados con ATV/r, los que recibieron NVP experimentaron un mayor incremento de colesterol HDL y apolipoproteína A1, un menor incremento en la cifra de triglicéridos y un menor incremento en el índice colesterol total/colecsterol HDL.

Los estudios OCTANE comparan el tratamiento con NVP frente a LPV/r, ambos con TDF/FTC, en mujeres de varios países africanos con una cifra de linfocitos CD4⁺ < 200 células/μl. La variable principal fue el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o fracaso virológico (definido como descenso de CVP < 1 log₁₀ en la semana 12 o CVP > 400 copias/ml en la semana 24). En el OCTANE 1 se aleatorizaron 234 mujeres que habían recibido al menos una dosis de NVP en los 6 meses previos para prevención de la transmisión madre-hijo. El estudio se interrumpió a las 66 semanas de seguimiento al documentarse que LPV/r era más eficaz que NVP y con menos efectos adversos²⁷⁸. El OCTANE 2 se designó para demostrar equivalencia (definida como IC95% de la HR comprendidos entre 0,5 y 2,0) entre las 2 ramas. Se aleatorizaron 500 mujeres (249 a NVP y 251 a LPV/r) que no habían tomado previamente NVP. Las características basales eran similares. El seguimiento medio fue de 118 semanas. Se perdieron 14 mujeres de la rama de NVP y 6 de la de LPV/r. El objetivo

Tabla 6
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	Rilpivirina
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva® Atripla®	Intelence®	Edurant® Eviplera®
Dosis recomendada	200 mg QD × 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD	200 mg BID (dispersable en agua)	25 mg QD
Presentaciones comerciales	Comprimidos 200 mg Suspensión 10 mg/ml	Cápsulas 50, 100 y 200 mg y comprimidos 600 mg	Comprimidos 100 y 200 mg	Comprimidos 25 mg
Biodisponibilidad oral	93 ± 9% ^{b,e} (comprimidos) 91 ± 8% ^b (solución oral)	22% (dosis única de 600 mg con comida de alto contenido graso) ^e 17% (dosis única de 600 mg con comida normal) ^e	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^e	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^e
Efecto de los alimentos	Se puede administrar con o sin alimentos (al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno).	Evitar las comidas ricas en grasa, pues la biodisponibilidad aumenta un 50% y podría aumentar la toxicidad	Debe administrarse con alimentos. El AUC y la C _{max} de la formulación usada en estudios de fase III (F060) fueron un 51 y un 44% menores cuando se administró en ayunas, y un 25 y 38% menores tras un desayuno alto en fibra (en comparación con un desayuno estándar). Las diferencias en las concentraciones de ETR administrado tras una comida con alto contenido lipídico, tras un desayuno estándar o tras un croissant, no fueron clínicamente significativas	Debe administrarse con alimentos. En ayunas su biodisponibilidad fue un 40% menor y solamente con una bebida nutricional rica en proteínas fue un 50% menor ^e
Semivida plasmática	25-30 h (tras dosis múltiples) ^e 45 h tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo	40-55 h (tras dosis múltiples) ^e 52-76 h tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ^f	30-40 h ^e	45 h ^e
C _{max}	5,74 µg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12 h) ^e	4,07 µg/ml ^f 12,9 ± 3,7 µM (VIH-1+) ^{b,e}	–	–
C _{min}	3,73 µg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12 h) ^e	5,6 ± 3,2 µM (1,77 µg/ml) (VIH-1+) ^{b,e}	296,74 ± 377,52 ng/ml (VIH-1+) ^{b,f}	79 ± 35 ng/ml (VIH-1+) ^{b,f}
AUC	109,0 µg·h/ml ^e (96,0-143,5) (200 mg/12 h) ^e	184 ± 73 µM·h (58,14 µg·h/ml) ^{b,e}	4.531,53 ± 4.543,69 ng·h/ml (VIH-1+) ^{b,e}	2.235 ± 851 ng·h/ml (VIH-1+) ^{b,f}
CI _{50/90} frente a VIH-1 in vitro	CI ₅₀ : 0,063 µM ^e (0,017 µg/ml)	CI ₉₀₋₉₅ : 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM) ^e	CI ₅₀ : 0,9-5,5 nM (0,39-2,39 ng/ml) ^e	CI ₅₀ : 0,73 nM (0,27 ng/ml) ^e
Actividad Penetración en LCR (LCR:plasma)	VIH-1 ^e 45% ± 5% ^e Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	VIH-1 ^e 0,69% (0,26-1,19%) ^e . Las concentraciones de EFV en LCR exceden la CI ₅₀ para la cepa salvaje del virus: LCR/plasma: 0,005 (IQR 0,0026-0,0076; n = 69). CSF/CI ₅₀ : 26 (IQR 8-41), tomando CI ₅₀ = 0,51 ng/ml (Best BM. J. Antimicrob. Chemother. (2010) doi: 10.1093/jac/dkq434) Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	VIH-1 ^e No disponible ^e Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	VIH-1 ^e No ha sido evaluado en humanos En investigación: (ClinicalTrials.gov NCT01562886)

Tabla 6 (continuación)

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	Rilpivirina
Metabolización Excreción	Hepática CYP3A4 (inducción) Renal 80% (3% inalterado) Heces 10%	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición) Renal 34% (1% inalterado) Heces 16-61%	Hepática: - Inducción de CYP3A4; - Inhibición: 2C9, 2C19 - Glucuronidación Renal: < 1,2% Excreción fundamentalmente por heces	Hepática CYP3A4 ^e (Probablemente no modifique los niveles de otros fármacos eliminados por el citocromo P-450 a la dosis de 25 mg/24 h) ^e Renal 6% (< 1% inalterado) ^e
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos	Exantema	Náuseas (9%), mareos (8%), pesadillas (8%), cefalea (6%), insomnio (5%), diarrea (5%) Prolongación del intervalo QTc en el ECG a dosis supratrapéuticas. A la dosis aprobada de 25 mg/día el efecto sobre el QTc no es clínicamente relevante ^e
Interacciones Asociaciones contraindicadas ^a	Anticonceptivos orales Atazanavir/ritonavir Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Efavirenz Etravirina Fosamprenavir no potenciado <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Inhibidores proteasa VHC: boceprevir y telaprevir (por ausencia de datos) Ketoconazol Itraconazol Rifampicina Rilpivirina Saquinavir (como único IP) ^c Voriconazol	Anticonceptivos orales Astemizol Atazanavir (considerar ATV/r 400/200 mg c/24 h) Inhibidores proteasa VHC: boceprevir Carbamacepina Cisaprida Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Deriv. ergotamina Etravirina Fosamprenavir no potenciado <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Itraconazol Ketoconazol Midazolam Nevirapina Pimozida Posaconazol Rilpivirina Saquinavir no potenciado ^d Terfenadina Triazolam Voriconazol (evitar/ajustar dosis)	Carbamacepina Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Dexametasona (considerar alternativa a dexametasona, especialmente en uso crónico) Diacepam (considerar alternativa a diacepam) Efavirenz Fenitoína Fenobarbital <i>Hypericum</i> (hierba de San Juan) Itraconazol Ketoconazol Nevirapina Rifampicina Rilpivirina Tipranavir/ritonavir IP no potenciados	Carbamacepina Dexametasona por vía sistémica (excepto dosis única) Efavirenz Etravirina Esomeprazol, Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) Inhibidores proteasa VHC: ausencia de datos con boceprevir Lansoprazol Nevirapina Omeprazol, Oxcarbacepina Pantoprazol Rabeprazol Rifabutina Rifampicina Rifapentina

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

^{**} Eviplera®: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg, emtricitabina 200 mg y rilpivirina 25 mg.

^a No se han incluido en todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en castellano) y www.hiv-druginteractions.org (en inglés). Debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

^b Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

^c Saquinavir (Invirase®) puede asociarse con NVP si se combina con ritonavir (SQV/RTV 1.000/100 mg c/12 h), en cuyo caso datos preliminares han mostrado buenos resultados.

^d Saquinavir puede asociarse con la dosis habitual de EFV si se combina con ritonavir (1.000/100-200 mg c/12 h).

^e Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines.landing.page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=>

^f Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

del estudio lo consiguieron 42 (17%) mujeres de la rama de NVP y 50 (20%) del LPV/r (HR: 0,85; IC 95%: 0,56–1,29), cumpliendo, pues, el criterio de equivalencia (análisis por ITT). Se analizaron por separado el fracaso virológico y la mortalidad (15% frente al 17% y 2% frente al 3%) de las ramas con NVP y LPV/r. Globalmente 93 mujeres discontinuaron el tratamiento (70 [28%] en la rama de NVP y 23 [9%] en la de LPV/r). Lo hicieron por efectos adversos relacionados con el fármaco 35 (14%) de las tratadas con NVP y ninguna de las de LPV/r²⁷⁹.

En el ensayo Combine se comparó la eficacia de NVP frente a NFV²⁸⁰. Es de destacar que este 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 TAR previo el 83% de los que tenían CVP > 100.000 copias/ml presentaban CVP indetectable a los 6 meses²⁸¹.

Pautas con efavirenz

En el estudio ACTG 5202 se compararon la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de ABC/3TC o TDF/FTC (doble ciego) en combinación con ATV/r o EFV (en abierto). Tal y como se comentó anteriormente, el comité de seguridad decidió abrir el ciego en los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml tras documentar un tiempo más corto hasta el fracaso virológico en el brazo de ABC/3TC que en el brazo de TDF/FTC, hallazgo que fue comunicado en una primera publicación²⁴⁹. Posteriormente los autores han comunicado la comparación entre ATV/r (463 pacientes con ABC/3TC y 465 con TDF/FTC) y EFV (465 pacientes con ABC/3TC y 464 con TDF/FTC)²⁵¹. Los investigadores compararon los tiempos hasta el fracaso virológico (eficacia), hasta el primer efecto adverso grado 3 o 4 (seguridad), y hasta el cambio o discontinuación de ATV/r o EFV (tolerabilidad). La eficacia virológica resultó similar en los tratados con ATV/r que en los tratados con EFV, independientemente que recibieran ABC/3TC o TDF/FTC (HR para el tiempo hasta el fracaso virológico: 1,13 [IC 95%: 0,82–1,56] y 1,01 [IC 95%: 0,70–1,46], respectivamente). Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la aparición de cepas con mutaciones de resistencia fue significativamente menos frecuente en los pacientes tratados con ATV/r que entre los tratados con EFV, independientemente de la pareja de ITIAN que estuvieran recibiendo. El tiempo hasta el primer evento de seguridad y el primer evento de tolerabilidad fue significativamente más largo para los pacientes con ATV/r que para los pacientes con EFV cuando la pareja de ITIAN era ABC/3TC, pero no hubo diferencias en seguridad ni tolerabilidad entre ATV/r y EFV cuando la pareja de ITIAN era TDF/FTC. Los autores concluyeron que ATV/r y EFV tienen una actividad antiviral similar cuando se combinan con ABC/3TC o TDF/FTC²⁵¹. Se han comunicado resultados de un subestudio metabólico (cambios en grasa y densidad mineral ósea) que se exponen en capítulos posteriores.

El estudio ACTG 5142 es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era valorar la eficacia y la tolerancia de 3 regímenes de tratamiento: LPV/r + 2 ITIAN, EFV + 2 ITIAN y LPV/r + EFV. Se incluyeron 753 pacientes con una mediana de CD4 de 182 células/ μ l y CVP de 100.000 copias/ml. Los puntos finales de valoración fueron: 1) Fracaso virológico: a) fracaso temprano: imposibilidad de reducir la CVP > 1 log₁₀ o rebrote antes de la semana 32, y b) fracaso tardío: imposibilidad de suprimir la CVP por debajo de 200 copias/ml o rebrote después de la semana 32. 2) Finalización del régimen: fracaso virológico o suspensión relacionada con la toxicidad. En la semana 96 la proporción de pacientes sin fracaso virológico fue del 67, del 76 y del 73% para los grupos de LPV/r + 2 ITIAN, EFV + 2 ITIAN y LPV/r + EFV, respectivamente. En este corte, la proporción de pacientes con CVP < 200 copias/ml (ITT) fue del 86, del 93 y del 92% para cada rama de tratamiento ($p=0,041$, LPV frente a EFV), y con

CVP < 50 copias/ml fue del 77, del 89 y del 83%, respectivamente ($p=0,003$; LPV frente a EFV). El incremento de linfocitos CD4⁺ fue mayor en los brazos que contenían LPV/r frente al brazo de EFV ($p=0,01$ frente a EFV + 2 ITIAN). 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 ITIAN que en los grupos de LPV/r, mientras que la 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 ITIAN y el incremento de los linfocitos CD4⁺ es mayor en los brazos con LPV/r²⁸².

En el estudio DMP-006 se ha demostrado que EFV, combinado con AZT/3TC, tiene una mayor eficacia virológica que IDV + AZT/3TC²⁸³. En el estudio ACTG 384 se demostró que la combinación de EFV + AZT/3TC es más eficaz que NFV + AZT/3TC y que NFV + ddI + d4T²⁶³. En el ensayo FOCUS se demostró que una pauta con EFV + 2 ITIAN era más eficaz y menos tóxica que una pauta con SQV/r (1.600/100 QD) + 2 ITIAN²⁸⁴. En el estudio BMS AI424-034 se demostró que ATV (400 mg QD) + AZT/3TC fue tan eficaz como EFV + AZT/3TC; 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 con el tipo de tubos empleados para el transporte de muestras²⁸⁵. Como ya se ha comentado previamente, el estudio ACTG-A5095 demostró que las combinaciones de fármacos de 2 familias (EFV + AZT/3TC o EFV + AZT/3TC/ABC) son más eficaces que la combinación de 3 ITIAN (AZT/3TC/ABC)²⁶⁹. En el ensayo clínico CLASS se compararon d4T, EFV y APV/r, cada uno en combinación con ABC/3TC; el brazo con EFV + ABC/3TC fue el que logró mayor eficacia virológica definida como la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en las semanas 24 y 48 del estudio²⁷⁴.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se comparó ETR 400 mg QD con EFV 600 mg QD (ambos en combinación con 2 ITIAN) en pacientes sin tratamiento previo. Se aleatorizaron 79 pacientes en el brazo de ETR y 78 en el de EFV, respectivamente. El objetivo primario fue evaluar la tolerabilidad neuropsiquiátrica en la semana 12. Como objetivo secundario se planteaba observar la eficacia virológica de ambos tratamientos a las 48 semanas. Los efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que tomaban EFV que en los que tomaban ETR. A las 48 semanas el 76% de los pacientes con ETR y el 74% de EFV presentaban una carga viral indetectable (CVP < 50 copias/ml). Estos resultados sugieren que ETR en dosificación QD podría ser una opción como primer tratamiento. Sin embargo, ETR no dispone de indicación en este tipo de pacientes. Serán necesarios más estudios con un mayor número de pacientes²⁸⁶.

La combinación de EFV/FTC/TDF como TAR de inicio también ha sido evaluada en los estudios GS-US-236-0102 y SINGLE. El estudio 102 es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó 2 regímenes administrados en pastilla única: EVG/COBI/FTC/TDF y EFV/FTC/TDF. La variable primaria de evaluación fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en semana 48 por un análisis ITT, según el algoritmo *Snapshot* de la FDA. Se trataron 700 pacientes y lograron el objetivo primario 305/348 (87,6%) de los tratados con EVG/COBI/FTC/TDF y 296/352 (84,1%) de los tratados con EFV/FTC/TDF (diferencia: 3,6%; IC 95%: –1,6–8,8%), confirmándose la no-inferioridad de la pauta experimental frente al comparador. El tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF produjo significativamente más náuseas pero menos mareos, sueños anormales, insomnio y exantema. No hubo, sin embargo, diferencias significativas en lo que respecta a retirada del tratamiento por efectos adversos entre ambos brazos de tratamiento. El incremento en la creatinina sérica en la semana 48 fue mayor en los tratados con EVG/COBI/FTC/TDF que en los tratados con EFV/FTC/TDF (mediana [RIQ]: 13 [5–20] μ mol/l frente a 1 [–6–8] μ mol/l; $p<0,001$), lo que probablemente

se debe a cambios en la secreción tubular de creatinina y no a un efecto directo sobre el filtrado glomerular²⁸⁷. En el estudio SINGLE se comparó la combinación coformulada de EFV/FTC/TDF con una combinación del inhibidor de la integrasa experimental dolutegravir (DTG), ABC y 3TC (DTG + ABC/3TC). El diseño fue doble ciego, y la variable primaria de evaluación fue la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 por un análisis ITT, según el algoritmo *Snapshot* de la FDA, con un margen de no-inferioridad del –10% y con tests pre-especificados para superioridad. Se trataron 833 pacientes y lograron el objetivo primario el 88% de los tratados con DTG + ABC/3TC y el 81% de los tratados con EFV/FTC/TDF (diferencia: 7,4%; IC 95%: 2,5–12,3%), confirmando no solo la no-inferioridad sino también la superioridad de DTG + ABC/3TC sobre EFV/FTC/TDF. La proporción de fracaso virológico fue similar en ambos brazos (aproximadamente el 4%). La proporción de interrupciones del tratamiento por efectos adversos fue, sin embargo, mayor en el brazo de EFV/FTC/TDF (10%) que en el brazo de DTG + ABC/3TC (2%). La detección de mutantes resistentes tras el fracaso virológico fue muy baja en ambos brazos de tratamiento, particularmente en el brazo de DTG + ABC/3TC, en el que no se detectaron mutaciones de resistencia al inhibidor de la integrasa en ningún caso²⁸⁸.

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina

El estudio 2 NN fue un ensayo clínico aleatorizado y abierto en el que se comparó la eficacia y la tolerancia de EFV, NVP 400 mg QD, NVP 200 mg BID y EFV + NVP, combinados todos con d4T/3TC²⁸⁹. Se incluyeron 1.216 pacientes con una mediana de linfocitos CD4⁺ de 190 células/ μ l y de CVP de 4,7 log₁₀ copias/ml. Se consideró *fracaso de tratamiento* el fracaso virológico (descenso de CVP < 1 log₁₀ en la semana 12 o 2 determinaciones de CVP > 50 copias/ml a partir de la semana 24 o una CVP $\geq$ 50 copias/ml en la semana 48), la progresión clínica a estadio C de los CDC o muerte y el cambio de tratamiento. En la semana 48 la proporción de pacientes con fracaso de tratamiento fue del 43,6% en el grupo de NVP QD; del 43,7% en el de NVP BID; del 37,8% en el de EFV, y del 53,1% en el de NVP + EFV. La diferencia del 5,9% (IC 95%: –0,9–12,8) entre las ramas con NVP BID y EFV no fue significativa y no pudo demostrarse la equivalencia dentro de los límites del 10%. No hubo diferencias entre los grupos con NVP (QD o BID). El fracaso de tratamiento fue más frecuente en la rama NVP + EFV que en la de EFV (15,3%; $p = 0,0003$), pero no hubo diferencias significativas respecto al grupo de NVP QD (9,5%; $p = 0,05$). Tampoco hubo diferencias entre las distintas ramas con respecto a la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml: 70% con NVP QD, 65% con NVP BID, 70% con EFV y 62,7% con EFV + NVP (ITT). En el subgrupo con CVP elevada (> 100.000 copias/ml) el fracaso de tratamiento fue del 19,9% en la rama de NVP QD, del 15,8% en la de NVP BID, del 8,2% en la de NVP + EFV y del 5,9% en la de EFV ($p = 0,004$). El incremento de linfocitos CD4⁺ fue similar en las 4 ramas. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de NVP + EFV y la toxicidad hepatobiliar fue más frecuente en el de NVP QD que en los otros. Se registraron 25 muertes, de las que 2 se atribuyeron a NVP. Como conclusión de este estudio se puede decir que la eficacia fue similar en los 3 brazos que contenían un ITINN y que 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 (semana 48). Los resultados indicaron, sin embargo, que no podía descartarse una diferencia mayor ya que, según el IC 95%, la eficacia de EFV sobre NVP puede superar el 10%. En un análisis de sensibilidad en el que solo se incluyeron los pacientes que tomaron la medicación, la proporción de pacientes con éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo de EFV que en el de NVP BID.

Resumen sobre ensayos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 ITIAN. Igualmente se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que las basadas en algunos IP (IDV, NFV, SQV/r, APV/r, LPV/r). ATV/r es no-inferior a EFV. Sin embargo, no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que NVP sea más eficaz que un IP, pero sí no inferior a ATV/r. Por último, la comparación entre los 2 ITINN no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

Consideraciones sobre la elección de un régimen con nevirapina o efavirenz

- 1) EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml o muy inmunodeprimidos (50–100 linfocitos CD4/ μ l)^{290,291}.
- 2) EFV está disponible para su uso en coformulación junto a TDF/FTC en un único comprimido de administración una vez al día.
- 3) EFV está contraindicado en el primer trimestre de la gestación (riesgo de teratogenicidad) y debería evitarse en mujeres que quieran quedarse embarazadas o que no utilicen métodos anticonceptivos seguros. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia, por lo que se deberá informar a los pacientes y recomendarles que, en presencia de estos síntomas, eviten tareas peligrosas como conducir o usar máquinas pesadas. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. EFV es inductor del metabolismo de metadona y puede producir síndrome de abstinencia.
- 4) NVP ha demostrado no-inferioridad con respecto a ATV/r, incluso con pacientes con CVP > 100.000 copias/ml, y ha demostrado una eficacia similar a EFV (ambos combinados con 3TC/d4T) en el estudio 2 NN.
- 5) 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 NVP debe administrarse con precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas (contraindicada si las transaminasas están por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad). Los episodios hepáticos son más frecuentes en el TAR de inicio en mujeres con un recuento de linfocitos CD4⁺ > 250 células/ μ l (11% frente al 0,9%) o en varones con > 400 linfocitos CD4⁺/ μ l (6,3% frente al 1,2%). NVP también induce el metabolismo de metadona y puede producir síndrome de abstinencia.
- 6) Existe muy escasa experiencia en cuanto a eficacia y tolerabilidad de la combinación ABC/3TC + NVP. Además, tanto ABC como NVP pueden presentar reacción de hipersensibilidad.

Pautas con rilpivirina

El estudio ECHO es un ensayo clínico de fase III, doble ciego, que incluyó a pacientes adultos sin TAR previo y sin mutaciones de resistencia en el estudio genotípico basal. Los participantes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (estratificando según CV) a recibir RPV: 25 mg QD, con comida ($n = 346$) o EFV: 600 mg QD ($n = 344$) en ayunas y por la noche. Como pareja de análogos se administró TDF/FTC coformulado. El estudio se diseñó para demostrar la no-inferioridad de RPV frente a EFV, tomando como variable primaria de eficacia la respuesta confirmada definida como CVP < 50 copias/ml en la semana 48 mediante un análisis por ITT según el algoritmo TLOVR. El margen inferior del intervalo de confianza de la diferencia fue de –12%²⁹². El estudio THRIVE, de diseño similar al ECHO, se diferencia únicamente de este en que los investigadores podían seleccionar 3 diferentes parejas de ITIAN. En este estudio se incluyeron 340 pacientes en el brazo de RPV (204 TDF/FTC, 101 AZT/3TC y 35 ABC/3TC) y otros 340 pacientes en el brazo de EFV (202 TDF/FTC, 103 AZT/3TC y 33 ABC/3TC); se

permitieron los cambios entre parejas de ITIAN solo por razones de intolerancia y siempre guiados por estudios de resistencia genotípicos²⁹³. En el estudio ECHO lograron una respuesta confirmada 287 (83%) pacientes del brazo de RPV y 285 (83%) del brazo de EFV²⁹²; en el subgrupo de pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml los porcentajes de respuesta fueron del 90% en el brazo de RPV y del 83% en el de EFV; en el subgrupo de CVP basal comprendida entre 100.000 y 500.000 copias/ml: 79% con RPV y 83% con EFV, y en el de CVP basal > 500.000 copias: 62% con RPV y 81% con EFV. En el estudio THRIVE lograron una respuesta confirmada 291 (86%) de los pacientes tratados con RPV y 276 (82%) de los tratados con EFV²⁹³, poniéndose de relieve en ambos estudios la no-inferioridad de RPV frente a EFV. En el subgrupo de pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml los porcentajes de respuesta fueron del 91% en el brazo de RPV y del 84% en el de EFV; en el subgrupo de CVP basal comprendida entre 100.000 y 500.000 copias/ml: 80% con RPV y 82% con EFV, y en el de CVP basal > 500.000 copias: 77% con RPV y 69% con EFV. No hubo diferencias significativas en el incremento de la cifra de linfocitos CD4⁺ entre RPV y EFV en ninguno de ambos estudios.

En el estudio ECHO, la interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 2% para los tratados con RPV y del 8% para los tratados con EFV²⁹². En el estudio THRIVE, la interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 4% para los tratados con RPV y del 7% para los tratados con EFV²⁹³. En ambos estudios se documentó una frecuencia significativamente menor de efectos adversos de grado 2–4 con RPV que con EFV, incluyendo entre ellos exantema, mareos y alteraciones del sueño o pesadillas. Los incrementos en las cifras de triglicéridos, de colesterol total, de colesterol LDL y de colesterol HDL fueron menores en los tratados con RPV que en los tratados con EFV; sin embargo, no se observaron diferencias en los cambios del cociente colesterol total/colesterol HDL entre ambos brazos de tratamiento. Hubo un incremento pequeño, pero significativo, de la creatinina sérica en el brazo de RPV, lo que probablemente se debe a cambios en la secreción tubular de creatinina y no a un efecto directo sobre el filtrado glomerular. Por otra parte, se observó una mayor frecuencia de respuesta anormal de cortisol a la hormona adrenocorticotropa en los tratados con RPV en comparación con los tratados con EFV, que no se consideró clínicamente relevante.

En el estudio ECHO la frecuencia de fracaso virológico (definido como la ausencia de CV < 50 copias/ml antes de la semana 48 o el rebrote de la viremia al menos en 2 ocasiones consecutivas tras haber logrado una CVP < 50 copias/ml) fue del 11% para los tratados con RPV y del 4% para los tratados con EFV en el análisis ITT-TLOVR²⁹². En el estudio THRIVE, la frecuencia de fracaso virológico fue del 7% para los tratados con RPV y del 5% para los tratados con EFV²⁹³. El análisis conjunto de los datos de los estudios ECHO y THRIVE (planificado de antemano por los investigadores) confirmó los datos de eficacia y seguridad de los 2 estudios individuales. Los porcentajes de respuesta confirmada en los pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml fueron: 90% en el brazo de RPV y 84% en el de EFV (diferencia: 6,6; IC 95%: 1,6–11,5); en los pacientes con CVP basal entre 100.000 y 500.000 copias/ml: 80% con RPV y 83% con EFV (diferencia: –3,1; IC 95%: –9,8–3,7) y en los que tenían una CVP > 500.000 copias/ml: 70% con RPV y 76% con EFV (diferencia: –6,0; IC 95%: –20,4–8,3). También mostró que la frecuencia de fracaso virológico era mayor en los tratados con RPV que en los tratados con EFV, principalmente en los pacientes con CVP alta (> 100.000 copias/ml) o cumplimiento subóptimo del TAR²⁹⁴. Así, se documentó fracaso virológico en 72/686 (9%) de los pacientes tratados con RPV y en 39/682 (5%) de los tratados con EFV. En los pacientes con CV basal ≤ 100.000 copias/ml la proporción de pacientes con fracaso virológico fue similar en los tratados con RPV (19/368; 4%) que en los tratados con EFV (16/330; 3%). Sin embargo, en pacientes con CV > 100.000 copias/ml hubo más fracasos

virológicos en los tratados con RPV (53/318; 17%) que en los tratados con EFV (23/352; 7%)²⁹⁴. El análisis conjunto de los estudios de resistencia de los 2 ensayos clínicos reveló que tras el fracaso virológico ocurrió la aparición de mutaciones de resistencia a ITIAN (especialmente M184I y M184V) con más frecuencia en los tratados con RPV (42/62; 68%) que en los tratados con EFV (9/28; 32%)²⁹⁵. La aparición de mutaciones de resistencia a ITINN tras el fracaso resultó similar en los tratados con RPV (39/62; 63%) que en los tratados con EFV (15/28; 54%). Tras el fracaso con EFV la mutación más frecuente fue la K103N, mientras que tras el fracaso con RPV las mutaciones más frecuentes fueron la E138K (que confiere resistencia a ETR) y la K101E (que afecta a todos los ITINN)²⁹⁵.

En el ensayo clínico STaR se compararon 2 pautas de TAR basadas en regímenes de pastilla única en pacientes infectados por el VIH sin TAR previo: RPV/TDF/FTC (n = 394) frente a EFV/TDF/FTC (n = 392). La aleatorización se estratificó por un valor de CVP basal mayor o menor de 100.000 copias/ml. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 según el algoritmo *Snapshot* de la FDA, con un margen inferior de no-inferioridad del 12%. La proporción de pacientes que lograron la variable primaria de eficacia fue la siguiente: a) en la totalidad de los pacientes: 86% con RPV y 82% con EFV; diferencia: 4,1% (IC 95%: –1,1–9,2); b) grupo de pacientes con CVP ≤ 100.000 copias/ml: 89% con RPV y 82% con EFV; diferencia: 7,2% (IC 95%: 1,1–13,4); c) grupo de pacientes con CVP > 100.000 copias/ml: 80% con RPV y 82% con EFV; diferencia: –1,8% (IC 95%: –11,1–7,5). Por tanto, se demostró la no-inferioridad de RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC en la población total y en los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml y la superioridad de RPV/TDF/FTC frente a EFV/TDF/FTC en los pacientes con CV ≤ 100.000 copias/ml. En un análisis no contemplado en el diseño inicial se observó que la respuesta en pacientes con CVP comprendida entre 100.000 y 500.000 copias/ml fue del 83% con RPV y del 82% con EFV, mientras que en aquellos con CVP > 500.000 copias/ml fue del 72% con RPV y del 80% con EFV. Se documentaron los siguientes fracasos virológicos: a) en la totalidad de los pacientes: 8% con RPV y 6% con EFV; b) grupo de pacientes con CVP ≤ 100.000 copias/ml: 5% con RPV y 3% con EFV; c) grupo de pacientes con CVP entre 100.000 y 500.000 copias/ml: 10% con RPV y 9% con EFV; d) pacientes con CVP > 500.000 copias/ml: 25% con RPV y 16% con EFV. Se detectaron mutaciones de resistencia a FAR en el 4% de los pacientes tratados con RPV y en el 1% de los tratados con EFV. Se detectaron mutaciones de resistencia a ITINN en el 4% de los pacientes tratados con RPV y en el 1% de los tratados con EFV. Se detectaron mutaciones a ITIAN en el 4% de los pacientes tratados con RPV y en el 0,3% de los tratados con EFV. Los pacientes tratados con RPV en relación con los tratados con EFV tuvieron una menor frecuencia de retirada del tratamiento por efectos adversos (2,5 y 8,7%, respectivamente; p < 0,001), una menor incidencia de efectos adversos del SNC (30 y 51%, respectivamente; p < 0,001) y una menor frecuencia de efectos adversos psiquiátricos (16 y 38%, respectivamente; p < 0,001)²⁹⁶.

Recomendaciones sobre inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

- En general se recomienda EFV frente a NVP, por los resultados de los diferentes estudios. (C-III)
- 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 y/o trastornos de la concentración. (B-III)
- Está contraindicado el uso de NVP en mujeres con cifras de linfocitos CD4⁺ > 250 células/μl y en varones con cifras de linfocitos CD4⁺ > 400 células/μl. (A-II)

- En pacientes con CV > 100.000 copias/ml el riesgo de fracaso virológico es mayor en los pacientes tratados con RPV que en los tratados con EFV. (A-I)

Inhibidores de la proteasa

En España se han comercializado 9 IP: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) —que se ha sustituido por su profármaco fosamprenavir (FPV)—, lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). TPV/r está aprobado por la EMA solamente en pacientes pretratados. Las principales características de los IP se muestran en la [tabla 7 a,b](#). Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacológicas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerabilidad, farmacológicos, posología y farmacocinética. Las características farmacodinámicas de los IP se potencian si se administran con una dosis mínima de RTV. LPV se administra en comprimidos coformulados con el RTV.

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 (IP/r). RTV tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450, que inhibe el metabolismo del segundo IP, mejorando su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/Cl_{50} y reduciendo el riesgo de aparición de resistencias. Además, al potenciar un IP se reduce el número de comprimidos, la frecuencia de dosis y las restricciones dietéticas, todo lo cual favorece la adherencia. En la [tabla 7](#) aparecen las combinaciones más importantes de IP y sus dosificaciones basadas en estudios farmacocinéticos.

Estudios que han comparado distintos inhibidores de la proteasa

M98-863. El M98-863 es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que comparó LPV/r (400/100 mg BID; n = 326) frente a NFV (750 mg TID; n = 327) junto a d4T/3TC. En la semana 60 se observó mejor respuesta virológica (ITT) en los pacientes tratados con LPV/r (CVP < 50 copias/ml, 64 y 52%, respectivamente; p = 0,001)²⁹⁷.

Abbott 418. En el ensayo clínico Abbott 418 se evaluaron la eficacia y la tolerancia de LPV/r BID frente a LPV/r QD combinados con TDF/FTC. Se incluyeron 190 pacientes con una mediana de CD4 de 214–232 células/ μ l y de CVP de 4,6–4,8 log₁₀ en cada grupo. A la semana 48 la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue similar (70 y 64% según pauta, LPV/r QD o LPV/r BID, análisis ITT)²⁹⁸.

KLEAN. El estudio KLEAN comparó FPV/r (700/100 mg BID) con LPV/r (300/100 mg BID en cápsulas), ambos con ABC/3TC coformulados, en 887 pacientes. En la semana 48 la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml (ITT) fue del 66% en el grupo de FPV/r y del 65% en el de LPV/r, demostrando la no-inferioridad de FPV/r frente a las cápsulas de LPV/r. No hubo diferencia significativa en cuanto a tolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) ni alteraciones lipídicas²⁶⁶.

APV30001 - NEAT. En el estudio NEAT se evaluaron la eficacia y la tolerancia de FPV (1.400 mg BID) frente a NFV, ambos en combinación con ABC/3TC. Se aleatorizaron 166 pacientes a FPV y 83 a NFV. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/ml fue mayor en el grupo de FPV que en el de NFV (66 y 51%; ITT). En el grupo de CVP elevada (> 100.000 copias/ml) la proporción fue del 67 y del 35%, respectivamente (p < 0,05)²⁹⁹.

APV30002 - SOLO. El SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon 322 pacientes tratados con FPV/r QD

(1.400/200 mg) con 327 pacientes con NFV, ambos asociados a ABC+3TC. La mediana de CD4 fue de 170 células/ μ l y la CVP de 4,8 log₁₀. El 20% de los pacientes tenían < 50 CD4/ μ l. A las 48 semanas no hubo diferencias (ITT) en la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/ml (69% FPV/r frente 68% NFV) ni con CVP < 50 copias/ml (55 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%)³⁰⁰.

COL100758. El estudio COL100758 compararon FPV/r (1.400/100 mg) y FPV/r (1.400/200 mg), ambos QD, junto con ABC/3TC coformulados. Se incluyeron 115 pacientes. A las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml (ITT) fue 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 RTV²⁶⁷. En voluntarios sanos se ha demostrado que los niveles plasmáticos de FPV (1.400 mg QD) no difieren si se potencia con 100 o 200 mg de RTV³⁰¹.

ARTEMIS. El estudio ARTEMIS comparó DRV/r (800/100 mg QD) frente a LPV/r (BID y QD) en 689 pacientes que recibieron además TDF/FTC coformulados. La dosificación de LPV/r fue variable: el 77% recibieron el LPV/r BID, el 15% QD y, además, el 7% cambiaron de BID a QD durante el estudio. El 15% recibieron LPV/r en cápsulas, el 2% en comprimidos y el 83% cambiaron de cápsulas a comprimidos durante el estudio. A las 48 semanas la proporción con CVP < 50 copias/ml (ITT) fue del 84% en el grupo de DRV/r y del 78% en el de LPV/r (IC 95%: -0,3–11,2; p = 0,062), demostrando la no-inferioridad de DRV/r frente a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2–4 que los tratados con LPV/r (4% frente al 10%) y las elevaciones lipídicas fueron menores (triglicéridos y colesterol total)³⁰². A las 96 semanas, el 79% de los pacientes en la rama de DRV/r y el 71% en la LPV/r tenían CVP < 50 copias/ml, confirmando no solo la no-inferioridad (diferencia estimada: 8,4%; IC 95%: 1,9–14,8; p < 0,001), sino también la superioridad de DRV/r sobre LPV/r (ITT; p = 0,012). El 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y el 9% de los de la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado³⁰³. A las 192 semanas el 68,8% de los pacientes con DRV/r y el 57,2% de los tratados con LPV/r mostraron una CVP < 50 copias/ml, corroborando la no-inferioridad y la superioridad del DRV/r. Se confirma así el buen perfil de tolerabilidad del DRV tras 4 años de tratamiento³⁰⁴.

GEMINI. El estudio GEMINI comparó SQV/r (1.000/100 mg BID) frente a LPV/r (300/100 mg BID en cápsulas) en 337 pacientes, todos los cuales recibieron, además, una combinación coformulada de TDF/FTC. A las 48 semanas la proporción con CVP < 50 copias/ml mediante un análisis por ITT fue del 64,7% en el grupo de SQV/r y del 63,5% en el grupo de LPV/r (IC 95%: -9,6 a -11,9). El estudio demostró no-inferioridad de SQV/r frente a LPV/r. Las elevaciones lipídicas fueron similares, con un incremento mayor de triglicéridos en el grupo de LPV/r y de colesterol LDL en el de SQV/r³⁰⁵.

BMS-089. El estudio BMS 089 comparó ATV (400 mg QD) frente a ATV/r (300/100 mg QD). Se incluyeron 200 pacientes que recibieron además d4T de liberación retardada (100 mg QD) y 3TC (300 mg QD). A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml (ITT) fue del 75% en el grupo de ATV/r y del 70% en el de ATV. En este estudio se demostró la no-inferioridad de ATV/r frente a ATV sin potenciar. Las causas de fracaso terapéutico fueron diferentes en ambos brazos. Hubo más fracasos virológicos en la rama de ATV no potenciado (10% frente al 3%), pero tal diferencia no alcanzó la significación estadística. Los pacientes de la rama de ATV/r que experimentaron fracaso virológico no tenían mutaciones en el gen de la proteasa, mientras que estas se detectaron en 3 de los 10 pacientes que fracasaron con ATV sin potenciar. También

Tabla 7a

Inhibidores de la proteasa: indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir y fosamprenavir

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase®	Viracept®	Telzir®
Dosis	800 mg TID	Como potenciador de otros IP: 100 o 200 mg con cada dosis de IP	SQV/r 1.000/100 BID	750 mg TID o 1.250 mg BID	FPV/r 700/100 mg c/12 h
Recomendación	Si no potenciado, debe tomarse con el estómago vacío (restricción dietética) Ingesta abundante de líquidos no carbónicos	Como IP (600 mg BID) se desaconseja	Tomar con comida grasa	Tomar con comida grasa	Con o sin alimentos
Presentación comercial	Cápsulas 200 y 400 mg	Solución oral 80 mg/ml Cápsulas 100 mg Comprimidos 100 mg	Comprimidos 200 y 500 mg	Comprimidos 500 mg Polvo (1 cucharilla = 50 mg de NFV)	Comprimidos 700 mg Suspensión oral 50 mg/ml
Biodisponibilidad oral	65% (IC 90%, 58–72%), tras dosis única de 800 mg ^e	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^e	4% (1–9%) ^d en ausencia de RTV ^e No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta de SQV potenciado con RTV en humanos ^e	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^e	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^e
Efecto de los alimentos	No potenciado y en presencia de alimentos grasos el AUC se reduce un 77%, por lo que debe administrarse en ayunas o con una comida ligera de bajo contenido graso. Cuando se administra potenciado con ritonavir puede tomarse junto con las comidas ^f	En presencia de alimentos se reduce el AUC entre un 21 y un 23% ^f El sabor amargo de Norvir solución puede enmascararse si se mezcla con un batido de chocolate ^e	En voluntarios sanos, el AUC aumentó más de 6 veces al tomarlo con una comida grasa, en comparación con su ingesta en ayunas. Se recomienda tomar saquinavir dentro de las 2 h después de comer ^f	En presencia de alimentos aumenta el AUC entre 2 y 5 veces (aumento mayor cuanto mayor contenido calórico), por lo que nelfinavir debe administrarse con comida ^f	Comprimidos: la administración con alimentos no modificó significativamente el AUC, por lo que puede ingerirse con o sin alimentos Solución oral: en presencia de alimentos el AUC se redujo un 28% en comparación con su ingesta en ayunas. En adultos, se recomienda tomar la solución en ayunas y en los niños con alimentos porque mejora la tolerabilidad ^f
Semivida plasmática	1,8 ± 0,4 h ^{b,e}	5 h (100 mg/24 h) ^e 5 h (100 mg/12 h) ^e 4 h (200 mg/24 h) ^e 8 h (200 mg/12 h) ^e	7 h ^e	3,5–5 h ^e	7,7 h (FPV) ^e 15–23 h (FPV/r) ^e
C _{max}	11.144 (IC 90%: 9.19–13.512) nM (=7,9 µg/ml) con IDV 800 mg/8 h ^e 19.001 (IC 90%: 17.538–20.588) nM (=13,5 µg/ml) con IDV/r 800/100 mg/12 h ^e	En VIH-1+: 0,84 ± 0,39 µg/ml ^b (100 mg/24 h) ^e 0,89 µg/ml (100 mg/12 h) 3,4 ± 1,3 µg/ml ^b (200 mg/24 h) ^g 4,5 ± 1,3 µg/ml ^b (200 mg/12 h) ^e	En VIH-1+: 5.208 ng/ml (1.536–14.369) ^d (SQV/r 1000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^e	3,0 ± 1,6 µg/ml (750 mg/8 h) ^e 4,0 ± 0,8 µg/ml (1.250 mg/12 h) ^e	FPV/r 700/100 mg c/12 h: 6,08 µg/ml (IC 95%: 5,38–6,86) ^e FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: 7,93 µg/ml (IC 95%: 7,25–8,68) ^f FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: 7,24 µg/ml (IC 95%: 6,32–8,28) ^f
C _{min}	211 (IC 90%: 163–274) nM (0,15 µg/ml), con IDV 800 mg/8 h ^g 2.274 (IC 90%: 1.701–3.042) nM (=1,6 µg/ml, con IDV/r 800/100 mg/12 h ^e	En VIH-1+: 0,08 ± 0,04 µg/ml ^b (100 mg/24 h) ^e 0,22 µg/ml (100 mg/12 h) 0,16 ± 0,10 µg/ml ^b (200 mg/24 h) ^e 0,6 ± 0,2 µg/ml ^b (200 mg/12 h) ^e Las C _{min} descienden con el tiempo, posiblemente debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de 2 semanas ^e	En VIH-1+: 1.179 ng/ml (334–5.176) ^d (SQV/r 1000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^e	1,4 ± 0,6 µg/ml con la dosis de la mañana y 1,0 ± 0,5 µg/ml con la de la tarde (750 mg/8 h) ^e 2,2 ± 1,3 µg/ml con la dosis de la mañana y 0,7 ± 0,4 µg/ml con la de la tarde ^e (1.250 mg/12 h) ^e	FPV/r 700/100 mg c/12 h: 2,12 µg/ml (IC 95%: 1,77–2,54) ^e FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: 0,86 µg/ml (IC 95%: 0,74–1,01) ^f FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: 1,45 µg/ml (IC 95%: 1,16–1,81) ^f

Tabla 7a (continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
AUC ^c	AUC _{0-8h} 27.813 nM·h IC 90%: 22.185–34.869) (=19.803 ng·h/ml)(con IDV 800 mg/8 h) ^e 116.067 nM·h (IC 90%: 101.680–132.490) (=82.639 ng·h/ml)(con IDV/r 800/100 mg/12 h) ^e Cl ₉₅ : 50–100 nM ^e (=35–71 ng/ml)	En VIH-1+: AUC _{24h} 6,6 ± 2,4 µg·h/ml ^b (100 mg/24 h) ^e AUC _{12h} 6,2 µg·h/ml ^b (100 mg/12 h) ^e AUC _{24h} 20,0 ± 5,6 µg·h/ml ^b (200 mg/24 h) ^e AUC _{12h} 21,92 ± 6,48 µg·h/ml ^b (200 mg/12 h) ^e	En VIH-1+: AUC _{0-12h} 34.926 ng·h/ml (11.826–105.992) ^d (SQV/r 1.000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^e	AUC _{24h} 43,6 ± 17,8 µg·h/ml (750 mg/8 h) ^e AUC _{24h} 52,8 ± 15,7 µg·h/ml (1.250 mg/12 h) ^e	FPV/r 700/100 mg c/12 h: AUC _{0-12h} 39,6 (IC 95%: 34,5–45,3) µg·h/ml ^e FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: AUC _{0-24h} 66,4 µg·h/ml (IC 95%: 61,1–72,1) ^f FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: AUC _{0-24h} 69,4 µg·h/ml (IC 95%: 59,7–80,8) ^f Cl ₅₀ entre 0,012 y 0,08 µM en células con infección aguda y 0,41 µM en células con infección crónica ^e
Cl _{50/90/95} frente a VIH-1 in vitro		–	Cl ₅₀ : 1–10 nM ^e (=0,76–7,6 ng/ml) Cl ₅₀ ajustada al suero (50% suero humano) 25–250 nM (=19,2–192 ng/ml) Cl ₉₀ : 5–50 nM ^e (=3,8– 38 ng/ml)	Cl ₉₅ : 58 nM (7–111 nM) ^{d,e} (=38,5 ng/ml)	
Actividad	VIH-1,2 ^e	VIH-1,2, aunque en la actualidad se utiliza como potenciador farmacocinético ^e Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	VIH-1,2 ^e	VIH-1,2 ^e	VIH-1,2 ^{e,f}
Penetración en LCR (LCR:plasma)	No hay datos ^e IDV grado 3 e IDV/r grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)		Insignificante con Invirase 600 mg/8 h ^e SQV ± RTV: grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	Penetración insignificante ^e Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)
Metabolización Efectos adversos	CYP3A4 Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 (En dosis reducidas la prevalencia de los efectos adversos es muy baja) Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea ↑ transaminasas Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Diarrea Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Exantema autolimitado (usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas) Cefalea Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Tabla 7a (continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Interacciones	Alfuzosina (IDV/r)	Alfuzosina	Ajo, suplementos	Alfuzosina	Alfuzosina
Asociaciones	Alprazolam (IDV ± RTV)	Amiodarona	(utilizar SQV/r)	Amiodarona	Amiodarona
contraindicadas ^a	Amiodarona (IDV ± RTV)	Anticonceptivos orales	Alfentanilo	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
	Astemizol	Astemizol	Alfuzosina	Astemizol	Astemizol
	Atazanavir	Cisaprida	Amiodarona	Bupropión	Cisaprida
	Cisaprida	Cloracepato	Amitriptilina	Carbamazepina	Colchicina (si
	Colchicina (si	Clozapina	Astemizol	Cisaprida	insuficiencia renal o
	insuficiencia renal o hepática)	Colchicina (si	Atazanavir/ritonavir	Colchicina (si	hepática)
	Cloracepato (IDV/r)	insuficiencia renal o hepática)	Carbamazepina	insuficiencia renal o hepática)	Deriv. ergotamina
	Clozapina (IDV/r)	Dextropropoxifeno	Cisaprida	Deriv. ergotamina	Flecainida (FPV/r)
	Deriv. ergotamina (IDV ± RTV)	Diacepam	Claritromicina	Fenobarbital	Halofantrina
	Dextropropoxifeno (IDV/r)	Deriv. ergotamina	Clozapina	Hypericum (hierba de San Juan)	Hypericum (hierba de San Juan)
	Diacepam (IDV/r)	Disulfiram	Colchicina (si	Inhibidores de la	Inhibidores de la
	Encainida (IDV/r)	Encainida	insuficiencia renal o hepática)	proteasa VHC:	proteasa VHC:
	Estazolam (IDV/r)	Estazolam, Éxtasis	Dapsona	telaprevir (por	telaprevir
	Flecainida (IDV/r)	Flecainida	Dexametasona	ausencia de datos)	ausencia de datos.
	Fluracepam (IDV/r)	Fluracepam	Deriv. ergotamina	boceprevir y	Lumefantrina
	Estazolam (IDV/r)	Fluticasona	Disopiramida	telaprevir (por	Lopinavir/r
	Flecainida (IDV/r)	Halofantrina	Efavirenz	ausencia de datos)	Lovastatina
	Fluracepam (IDV/r)	Hypericum (hierba de San Juan)	Eritromicina	Lovastatina	Lumefantrina
	Halofantrina	Inhibidores de la	Fenitoína	Lumefantrina	Midazolam oral
	Hypericum (hierba de San Juan)	proteasa VHC: solo	Fenobarbital	Midazolam oral	Omeprazol y afines
	Inhibidores	está permitido el uso	Fenotiazinas	Pimozida	Pimozida
	proteasa VHC:	de ATV/r con	Fentanilo	Quinidina	Propafenona (FPV/r)
	boceprevir y	telaprevir	Flecainida	Quinidina	Quinidina
	telaprevir (por	Lovastatina	Fluticasona	Rifampicina	Rifampicina
	ausencia de datos)	Lumefantrina	Halofantrina	Salmeterol	Salmeterol
	Lovastatina (IDV ± RTV)	Meperidina	Haloperidol	Sildenafil	Sildenafil
	Lumefantrina	Metanfetamina	Hypericum (hierba de San Juan)	(hipertensión pulmonar)	(hipertensión pulmonar)
	Meperidina (IDV/r)	Midazolam oral	Inhibidores de la	Simvastatina	Simvastatina
	Midazolam	Piroxicam	proteasa VHC:	Terfenadina	Terfenadina
	oral (IDV ± RTV)	Propafenona	boceprevir y	Triazolam	Triazolam
	Pimozida (IDV ± RTV)	Quinidina	telaprevir (por		Voriconazol (FPV/r)
	Piroxicam (IDV/r)	Salmeterol	ausencia de datos)		
	Propafenona (IDV/r)	Sildenafil	Lidocaína (sistémica)		
	Quinidina (IDV/r)	(hipertensión pulmonar)	Lopinavir/ritonavir		
	Rifampicina (IDV ± RTV)	Simvastatina	Lovastatina		
	Salmeterol	Terfenadina	Lumefantrina		
	Sildenafil	Triazolam	Metadona		
	(hipertensión pulmonar)	Voriconazol	Midazolam oral		
	Simvastatina (IDV ± RTV)	Zolpidem	Nevirapina		
	Terfenadina		Omeprazol y afines		
	Triazolam (IDV ± RTV)		Pentamidina		
			Pimozida		
			Propafenona		
			Quinidina		
			Rifampicina		
			Salmeterol		
			Sildenafil		
			Simvastatina		
			Sotalol		
			Tadalafilo		
			Terfenadina		
			Tioridazina		
			Trazodona		
			Triazolam		
			Vardenafilo		
			Voriconazol		
			Ziprasidona		
			Medicamentos que prolonguen el intervalo QT o PR		

^a No se han incluido en todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en castellano) y www.hiv-druginteractions.org (en inglés). Debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

^b Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

^c Expresado como mediana ± rango intercuartil.

^d Expresado como rango.

^e Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines.landing.page.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=>

^f Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

^g Guardiola JM, Soriano V, editores. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. 10.^a ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2007.

Tabla 7b

Inhibidores de la proteasa: lopinavir/r, atazanavir, darunavir, tipranavir

Nombre genérico	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
Nombre comercial	Kaletra®	Reyataz®	Prezista®	Aptivus®
Dosis	400/100 mg c/12 h	300/100 mg c/24 h o	800/100 mg/24 h ^e	TPV/r 500/200 mg
Recomendación	800/200 mg/24 h Tomar con o sin comida	400 mg c/24 h <i>Nota:</i> En un estudio se observó que tan solo el 38% de los pacientes tratados con ATV no potenciado alcanzaron una C _{min} > 150 ng/ml. Tomar con comida	600/100 mg c/12 h (en pacientes pretratados) Tomar con comida	c/12 h Tomar con comida
Presentación comercial	Comprimidos 200/50 mg Comprimidos 100/25 mg Solución oral 80/20 mg/ml	Cápsulas 150, 200 y 300 mg	Comprimidos 75, 150, 400 y 600 mg	Cápsulas 250 mg
Biodisponibilidad oral	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^f	68% (57-80%) ^h	37% (DRV solo, dosis única 600 mg) 82% (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^f	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^g
Efecto de los alimentos	Solución: debe administrarse con alimentos ^f . En comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido moderado en grasa aumentó un 80% el AUC y los alimentos ricos en grasa la aumentaron un 130% ^g . Comprimidos: pueden administrarse con o sin alimentos ^f	ATV: 400 mg/24 h: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido ligero en grasa aumentó un 70% el AUC y los alimentos ricos en grasa la aumentaron un 35% ^g . ATV/r: 300/100 mg/24 h: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido ligero en grasa aumentó un 33% el AUC y los alimentos ricos en grasa prácticamente no la modificaron ^g	Se recomienda administrarlo con alimentos. Los alimentos aumentaron un 30% el AUC, sin que influyera el tipo de alimento ^g	Los alimentos mejoran la tolerabilidad, por lo que TPV/r debe administrarse con alimentos ^f
Semivida plasmática	5-6 h ^f	6,5 h (ATV 400 mg/24 h) (VIH-1+) ^g 12 h (ATV/r 300/100 mg/24 h) (VIH-1+) ^f	15 h (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^f	5,5 h en mujeres y 6 h en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f
C _{max}	12,3 ± 5,4 µg/ml (400/100 mg/12 h) ^{b,f} 9,8 ± 3,7 µg/ml (400/100 mg/12 h) (VIH-1+) ^{b,f} 11,8 ± 3,7 µg/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{b,g}	En VIH-1+: 4.466 ng/ml (ATV/r 300/100 mg/24 h) ^f 3.152 ± 2.231 ng/ml (ATV 400 mg/24 h) ^g	–	En VIH-1+: 94,8 ± 22,8 µM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f 77,6 ± 16,6 µM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f
C _{min}	8,1 ± 5,7 µg/ml (400/100 mg/12 h) ^{b,f} 7,1 ± 2,9 µg/ml (400/100 mg/12 h) (VIH-1+) ^{b,g} 3,2 ± 2,1 µg/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{b,g}	En VIH-1+: 654 ng/ml (ATV/r 300/100 mg/24 h) ^f 273 ± 298 ^b ng/ml (ATV 400 mg/24 h) ^g	En VIH-1+: 2.282 ± 1.168 ^b ng/ml (DRV/r 800/100 mg/24 h) ^g 3.578 ± 1.151 ^b ng/ml (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^g	En VIH-1+: 41,6 ± 24,3 µM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f 35,6 ± 16,7 µM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f
AUC	AUC _{0-12 h} : 113,2 ± 60,5 µg·h/ml (400/100 mg/12 h) ^{b,f} AUC _{0-12 h} : 92,6 ± 36,7 µg·h/ml (400/100 mg/12 h) (VIH-1+) ^{b,g} AUC _{0-24 h} : 154,1 ± 61,4 µg·h/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{b,g}	En VIH-1+: AUC _{0-24 h} : 44.185 ng·h/ml (ATV/r 300/100 mg/24 h) ^f AUC _{0-24 h} : 22.262 ± 20.159 ^b ng·h/ml (ATV 400 mg/24 h) ^g	En VIH-1+: 93.026 ± 27.050 ^b ng·h/ml (DRV/r 800/100 mg/24 h) ^g 124.698 ± 32.286 ^b ng·h/ml (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^g	En VIH-1+: AUC _{0-12 h} : 851 ± 309 µM·h en mujeres y 710 ± 207 µM·h en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^f

Tabla 7b (continuación)

Nombre genérico	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
Cl _{50/90} frente a VIH-1 (in vitro)	Cl ₅₀ frente a VIH-1IIIB en células MT4 fue 17 nM (10,6 µg/ml) en ausencia de suero humano y 102 nM (63,75 µg/ml) en presencia de suero ^f Cl ₅₀ frente a varios aislados clínicos de VIH-1 en ausencia de suero 6,5 nM (4,6 µg/ml) ^f VIH-1,2 ^f	Cl ₅₀ : 0,002-0,004 µg/ml (2,6-5,3 nM) ^g	Cl ₅₀ : 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) ^f	Cl ₅₀ : 0,03-0,07 µM (18-42 ng/ml) ^f Cl ₉₀ : 0,07-0,18 µM (42-108 ng/ml) (La actividad antiviral de tipranavir disminuye 3,75 veces de media en presencia de suero humano) ^f
Actividad frente a VIH-1		VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f	VIH-1,2 ^f
Penetración en LCR (LCR:plasma)	Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	LCR/plasma: 0,0021-0,0226 ^{d,g} ATV ± RTV: grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010) ATV/r: LCR: 10,3 (< 5-21 ng/ml) ^c en comparación con 1.278 (525-2.265 ng/ml) ^c ATV: LCR 7,9 (6,6-22 ng/ml) ^c con ATV, en comparación con 523 (283-1.344 ng/ml). Concentraciones en LCR bajas (< 1%) y muy variables (Best BM. AIDS 2009;23(1):83-87)	Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	No hay estudios ^f Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Efectos adversos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglucemia Dislipidemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea Nefrolitiasis Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes ATV/r: Dislipidemia leve Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Dislipidemia leve Erupción cutánea, que suele ser moderada y autolimitada (usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas) Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Alteraciones del SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor) En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas Se han descrito 14 casos de hemorragia intracraneal, 8 de los cuales fueron mortales, entre 6.840 pacientes incluidos en ensayos clínicos. La mayoría tenían factores de riesgo

Tabla 7b (continuación)

Nombre genérico	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
Interacciones	Alfuzosina	En general, los	Alfuzosina	Abacavir (evitar a
Asociaciones	Amiodarona	inductores del CYP3A4	Amiodarona	menos que no se
contraindicadas ^a	Anticonceptivos orales	(ATV ± RTV)	Anticonceptivos orales	disponga de otros
	Astemizol	Alfuzosina	Astemizol	análogos)
	Cisaprida	Astemizol	Budesonida inh.	Alfuzosina
	Colchicina (si	Bosentán con ATV no	Cisaprida	Amiodarona
	insuficiencia renal o	potenciado	Colchicina (si	Anticonceptivos orales
	hepática)	Cisaprida	insuficiencia renal o	Astemizol
	Deriv. ergotamina	Colchicina (si	hepática)	Atazanavir/ritonavir
	Encainida	insuficiencia renal o	Deriv. ergotamina	Bosentán
	Éxtasis	hepática)	Éxtasis	Cisaprida
	Flecainida	Deriv. ergotamina	Fenobarbital	Colchicina
	Fluticasona inh.	Efavirenz (considerar	Fenitoína	Deriv. ergotamina
	Fosamprenavir	ATV/r 400/200 mg	Fluticasona inh.	Encainida
	Halofantrina	c/24 h en naïve; evitar	Halofantrina	Estatinas
	<i>Hypericum</i> (hierba de	en pretratados)	<i>Hypericum</i> (hierba de	Etravirina
	San Juan)	Fluticasona inh. (ATV/r)	San Juan)	Éxtasis
	Inhibidores proteasa	Halofantrina	Inhibidores proteasa	Flecainida
	VHC: boceprevir y	<i>Hypericum</i> (hierba de	VHC: boceprevir y	Fluticasona inh.
	telaprevir	San Juan)	telaprevir	Fosamprenavir/ritonavir
	Lovastatina	Indinavir	Lidocaína sistémica	Halofantrina
	Lumefantrina	Inhibidores proteasa	Lopinavir/ritonavir	<i>Hypericum</i> (hierba de
	Metanfetamina	VHC: boceprevir (la	Lovastatina	San Juan)
	Midazolam oral	coadministración	Metanfetamina	Inhibidores proteasa
	Pimozida	podría considerarse en	Midazolam oral	VHC: boceprevir y
	Propafenona	casos puntuales en	Pimozida	telaprevir (por
	Quinidina	pacientes con carga	Quinidina	ausencia de datos)
	Rifampicina	viral del VIH	Rifampicina	Lopinavir/ritonavir
	Salmeterol	indetectable y ausencia	Salmeterol	Lovastatina
	Sildenafil	de sospecha de	Saquinavir	Lumefantrina
	(hipertensión	resistencias,	Sertindol	Metanfetamina
	pulmonar)	empleando ATV	Sildenafil	Metoprolol
	Simvastatina	potenciado)	(hipertensión	Midazolam oral
	Terfenadina	Irinotecan	pulmonar)	Omeprazol y afines
	Tipranavir/ritonavir	Lovastatina	Simvastatina	(reducción de eficacia
	Triazolam	Lumefantrina	Tadalafilo	de omeprazol; si
	Vardenafilo	Midazolam oral	(hipertensión	imprescindible,
	Voriconazol	Nevirapina	pulmonar)	aumentar dosis)
		Omeprazol y afines	Terfenadina	Pimozida
		Pimozida	Triazolam	Propafenona
		Quinidina	Voriconazol	Quinidina
		Rifampicina		Rifampicina
		Salmeterol		Salmeterol
		Sildenafil		Saquinavir/ritonavir
		(hipertensión		Sertindol
		pulmonar)		Sildenafil
		Simvastatina		(hipertensión
		Terfenadina		pulmonar)
		Triazolam		Simvastatina
		Voriconazol (ATV/r)		Terfenadina
		Evitar fármacos que		Tolterodina
		puedan prolongar el		Triazolam
		intervalo QT		Voriconazol
				Zidovudina (evitar a
				menos que no se
				disponga de otros
				análogos)

^a No se han incluido en todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en castellano) y www.hiv-druginteractions.org (en inglés). Debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

^b Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

^c Expresado como mediana ± rango intercuartil.

^d Expresado como rango.

^e En pacientes naïve y en pacientes adultos con TAR previo sin mutaciones asociadas a resistencia frente a DRV y que tienen una CVP < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células/μl (ficha técnica de darunavir 400 mg).

^f Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=

^g Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: http://www.rxlist.com/drugs/alpha_a.htm

^h Guardiola JM, Soriano V, editores. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones, 10.^a ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2007.

hubo más mutaciones de resistencia a 3 TC en el grupo no potenciado (7 de 10 frente a 1 de 3). Las suspensiones de tratamiento por hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes con ATV/r que con ATV. El estudio puso de manifiesto la mayor eficacia virológica y barrera genética de ATV/r³⁰⁶.

Estudio 1182.33. El estudio 1182.33 intentó comparar 2 dosis de TPV/r (500/100 mg BID y 500/200 mg BID) frente a LPV/r (400/100 mg BID). El comité de vigilancia decidió parar el estudio por una mayor tasa de elevación asintomática de enzimas hepáticas en la rama de TPV/r 500/200 mg BID y por no alcanzar el criterio de no-inferioridad a la semana 60 en la rama de TPV/r 500/100 mg BID. Debido a estos resultados no se recomienda el uso de TPV/r en terapias de inicio (número de identificación en ClinicalTrials.gov NCT00144105).

Estudio 730. La combinación TDF/FTC + LPV/r (comprimidos BID) se ha comparado con la combinación TDF/FTC + LPV/r (comprimidos QD) en 664 pacientes que recibían el primer tratamiento. La proporción de pacientes con cargas virales < 50 copias/ml (ITT) fue del 77% en el grupo QD y del 76% en el grupo BID. Este ensayo clínico demuestra, pues, la no-inferioridad de LPV/r administrado una vez al día frente a LPV/r administrado 2 veces al día. Durante las primeras 8 semanas del estudio los pacientes en cada grupo fueron aleatorizados además a recibir las cápsulas o los comprimidos de LPV/r, sin que se encontrasen diferencias entre ambas presentaciones respecto a la incidencia de efectos adversos o a las discontinuaciones por toxicidad²⁹⁸.

Estudio CASTLE. Este ensayo comparó la combinación TDF/FTC + ATV/r QD con la combinación TDF/FTC + LPV/r (cápsulas) BID en 883 pacientes sin TAR previo, habiendo demostrado la no-inferioridad de ATV/r frente a LPV/r en su presentación de cápsulas. La proporción de pacientes con cargas virales < 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/r³⁰⁷. A las 96 semanas, el 74% frente al 68% de los pacientes en las ramas de ATV/r y de LPV/r, respectivamente, tenían una CVP < 50 copias/ml (ITT; $p < 0,05$), con lo que se confirmó la no-inferioridad de ATV/r con respecto a LPV/r. Los abandonos en ambas ramas fueron del 7%³⁰⁸.

Estudio GS-US-236-0103. La combinación de ATV/r + FTC/TDF como TAR de inicio también ha sido evaluada en el estudio 0103, un ensayo clínico aleatorizado a dobleciego que comparó EVG/COBI/FTC/TDF (coformulados en pastilla única) y ATV/r + FTC/TDF. La variable primaria de evaluación fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48 mediante un análisis por ITT, según el algoritmo *Snapshot* de la FDA. Se trataron 708 pacientes y lograron el objetivo primario 316/353 (89,5%) de los tratados con EVG/COBI/FTC/TDF y 308/355 (86,8%) de los tratados con ATV/r + FTC/TDF (diferencia: 3,0%; IC 95%: -1,9-7,8%), confirmando, pues, la no-inferioridad de EVG/COBI/FTC/TDF frente a ATV/r + FTC/TDF. En 5 de los 12 pacientes del grupo de EVG/COBI/FTC/TDF en los que se efectuó una prueba genotípica de resistencia se objetivaron mutaciones, las cuales conferían resistencia a los inhibidores de la integrasa en 4 de ellos (Q148R en 2, N155H en 2, T66I en uno y E92Q en uno). Ninguno de los 8 pacientes del grupo de ATV/r + FTC/TDF en los que se investigó la existencia de resistencia habían desarrollado mutaciones. Ambos regímenes se toleraron bien y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos fueron bajas en ambos brazos. El tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF indujo menos elevaciones de los triglicéridos hasta la semana 4 que el tratamiento con ATV/r + FTC/TDF (mediana

de 0,09 y 0,26 mmol/l, respectivamente; $p = 0,006$). En ambos brazos se documentaron pequeños incrementos en la concentración de creatinina sérica, con los consiguientes descensos en el filtrado glomerular estimado³⁰⁹.

Estudio GS-US-216-0114. El estudio 0114 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, de no-inferioridad, en el que se comparó COBI frente a RTV como potenciador de ATV en 692 pacientes sin TAR previo y con un filtrado glomerular estimado ≥ 70 ml/min. Todos los pacientes recibieron FTC/TDF como pareja de ITIAN. La aleatorización se estratificó según que la CVP basal fuese mayor o igual/menor de 100.000 copias/ml. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48, según el algoritmo *Snapshot* de la FDA, con un margen inferior de no-inferioridad del 12%. Se aleatorizaron 344 pacientes al brazo de COBI y 348 pacientes al brazo de RTV. Lograron el objetivo de eficacia el 85% de los tratados con COBI y el 87,2% de los tratados con RTV (diferencia: -2,2; IC 95%: -7,4-3,0), demostrándose, por tanto, la no-inferioridad de COBI frente a RTV. El incremento en la cifra de linfocitos CD4⁺ fue de 213 células/ μ l con COBI y de 219 células/ μ l con RTV. En 24 pacientes con fracaso virológico en los que se pudo hacer genotipificación del virus no se detectaron mutaciones primarias para IP ni para TDF; se detectó la mutación M184V/I en 2 pacientes tratados con COBI y en ninguno de los tratados con RTV. Los pacientes con COBI presentaron más hiperbilirrubinemia (65% frente al 57%), mayor descenso del filtrado glomerular estimado (-13 frente a -9 ml/min) y una tendencia sin significación estadística a presentar cifras menores de colesterol y triglicéridos³¹⁰.

Resumen sobre ensayos de inhibidores de la proteasa en pacientes sin terapia previa

Los estudios han demostrado que la administración de un IP potenciado con RTV (LPV/r, SQV/r, FPV/r, ATV/r, DRV/r) 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 los inhibidores de la proteasa

- Como IP de primera elección se recomiendan ATV/r QD, DRV/r QD y LPV/r BID o QD. (A-I)
- FPV/r o SQV/r se pueden utilizar como pautas alternativas. (B-III)

Inhibidores del correceptor CCR5

Los inhibidores del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada de VIH-1 en la célula diana. Estos fármacos son activos solamente si el virus tiene tropismo R5. MVC es el único inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado para tratamientos en pacientes pretratados con tropismo R5 (tabla 8).

Ensayo que avala la recomendación de inhibidores de CCR5

MERIT. El estudio MERIT es un ensayo que comparó MVC (300 mg BID) con MVC (600 mg QD) y con EFV (600 mg QD) en pacientes infectados por VIH-1 R5-trópico y sin TAR previo. Los pacientes recibieron además AZT/3TC. El grupo de MVC QD fue interrumpido a la semana 16 por no alcanzar el criterio virológico definido en el protocolo. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml (ITT) fue del 65,3 y del 69,3% en el grupo de MVC y de EFV (límite inferior del IC 97,5%: -10,9%). La proporción con CVP < 400 copias/ml (análisis por ITT) fue del 70,6 y del 73,1% en el grupo de MVC y de EFV (límite inferior del IC 97,5%: -9,5%). El límite inferior del IC 97,5%, de no-inferioridad, que se estableció para este ensayo clínico fue de -10%. Por lo tanto, el estudio demostró la no-inferioridad de MVC para el criterio de 400 copias/ml, pero no para el de 50 copias/ml. La discontinuación del TAR por

Tabla 8

Antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores de la integrasa

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5		Inhibidores de la integrasa
Nombre genérico Nombre comercial	Maraviroc Celsentri®	Raltegravir Isentress®	Elvitegravir Stribild® (no comercializado en España a enero 2013) Contiene la combinación QUAD (EVG/COB/TDF/FTC) 1 comprimido/día (EVG 150 mg/COB 150 mg/TDF 300 mg/FTC 200 mg)
Dosis Recomendación	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	400 mg BID Puede tomarse con o sin alimentos	
Presentación comercial	Comprimidos de 150 y de 300 mg	Comprimidos de 400 mg	Comprimidos
Biodisponibilidad oral	23–33% ^a 23% (dosis única de 100 mg) ^a 33% (estimada para 300 mg) ^a	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^a	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^b
Efecto de los alimentos	Un desayuno rico en grasa reduce el AUC un 33%. Sin embargo, dado que no hubo restricciones alimentarias en los estudios de eficacia, puede administrarse con o sin alimentos ^b	Una comida con contenido moderado de grasa aumentó el 13% el AUC. Una comida con elevado contenido graso duplicó el AUC. En general, los alimentos aumentaron la variabilidad farmacocinética. Sin embargo, dado que no hubo restricciones alimentarias en los estudios de eficacia, puede administrarse con o sin alimentos ^b	QUAD debe ser administrado con alimentos. Tras la administración de una dosis única de QUAD, una comida ligera (~ 373 kcal, 20% grasa) aumentó el AUC de EVG un 34% y de TDF un 24%. Una comida grasa (~ 800 kcal, 50% grasa) aumentó el AUC de EVG un 87% y de TDF un 23%. Los cambios en el AUC de cobicistat y FTC no fueron clínicamente significativos ^b
Semivida plasmática	13,2 h ^a	9 h ^a	12,9 h ^b
C _{max}	0,618 µg/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b	4,5 µM (IC90%: 2,0-10,2) (=2,17 µg/ml)	1,7 ± 0,4 µg/ml ^b
C _{min}	0,034 µg/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b	0,14 µM ^b (=0,068 µg/ml)	0,45 ± 0,26 µg/ml ^b
AUC	AUC _{0-12h} : 2.550 µg·h/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b	AUC _{0-12h} : 14,3 µM·h ^b (IC90%: 7,6-26,6) (=6,89 µg·h/ml)	23,0 ± 7,5 µg·h/ml ^b
Cl _{50/90} frente a VIH-1 in vitro	Cl ₅₀ : 0,1 a 4,5 nM (0,05-2,3 ng/ml) ^b (1 nM = 0,5 ng/ml) ^b Cl ₉₀ : 0,57 (0,06-10,7) ng/ml ^a	Cl ₉₅ : 31 ± 20 nM ^a (=14,9 ng/ml)	Cl ₅₀ : 0,02-1,7 nM ^b (0,0089-0,7616 ng/ml)
Actividad	VIH-1 tropismo R5	VIH-1 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual	VIH-1 y VIH-2 ^b
Penetración en LCR (LCR:plasma)	Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	Penetración insignificante ^a Las concentraciones de raltegravir en LCR (LCR 14,5 ng/ml; conc. plasmáticas 261 ng/ml) fueron 4,5 veces superiores a la Cl ₅₀ para la cepa salvaje del virus, tomando como Cl ₅₀ 3,2 ng/ml (Croteau D. AAC 2010;54:5156-5160) Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	No ha sido evaluado en humanos
Grupo terapéutico Metabolización	Antagonistas correceptor CCR5 CYP3A4 (no inductor, ni inhibidor)	Glucuronidación (UGT1A1) (No inductor, ni inhibidor de CYP3A4 ni de UGT1A1)	Inhibidores de la integrasa Elvitegravir: CYP3A (mayoritario) y UGT1A1/3 ^b Cobicistat: CYP3A>2D6 ^b Cobicistat inhibe: CYP3A y CYP2D6 y los transportadores: glucoproteína-P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Elvitegravir es un inductor leve del CYP2C9)

Tabla 8 (continuación)

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal Parestesia, disgeusia Erupción cutánea Astenia	Diarrea, náuseas Cefalea Mareo Náuseas Acidosis láctica Astenia Cobicistat reduce levemente el filtrado glomerular renal estimado de creatinina (aunque no altera el filtrado glomerular real), debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina ^b Antirretrovirales: IP e ITINN ^b Ritonavir (cobicistat tiene la misma acción: potenciador farmacocinético) ^b Alfuzosina Anticonceptivos orales (valorar métodos alternativos): aumento de niveles del progestágeno (norgestimato) y reducción del estrógeno (etinilestradiol) Cisaprida Colchicina (si insuficiencia renal o hepática) Derivados de la ergotamina Fluticasona Hypericum (hierba de San Juan) Lovastatina Midazolam por vía oral Pimozida Rifampicina Salmeterol Sildenafil (en hipertensión pulmonar) Simvastatina Triazolam En general, evitar fármacos que puedan reducir su eficacia como los inductores (carbameceptina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína y rifabutina, entre otros) o los antiácidos (espaciando 2 h el antiácido se evita esta interacción)
Interacciones Asociaciones contraindicadas ^c	<i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan) Combinación de 2 inductores enzimáticos importantes (por ejemplo, rifampicina + efavirenz)	No se han descrito

^a Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines.landing.page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=>

^b Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

^c No se han incluido todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en castellano) y www.hiv-druginteractions.org (en inglés). Debido a que la información científica relacionada con los fármacos antirretrovirales se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

falta de eficacia fue más frecuente con MVC (11,9%) que con EFV (4,2%), pero por efectos adversos fue mayor con EFV (13,6%) que con MVC (4,2%). La recuperación inmunológica fue mayor con MVC (170 frente a 144 linfocitos CD4⁺/μl, respectivamente)^{311,312}. En un reanálisis post-hoc en el que se excluyeron 107 pacientes (15%) con virus X4 o D/M, gracias a un ensayo de tropismo más sensible, el límite inferior de no-inferioridad al 97,5% para la diferencia entre tratamientos se situó por encima de -10% para cada objetivo, consiguiendo, pues, la no-inferioridad de MVC frente a EFV³¹².

Recomendación

- MVC solo debe emplearse como TAR de inicio en pacientes con virus con tropismo R5, cuando no sea posible un tratamiento con ITINN, un IP o un InInt (C-I). La recomendación se basa en resultados del estudio MERIT

Inhibidores de la integrasa

Los inhibidores de la integrasa (InInt) actúan alterando la integrasa viral que no pueden unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular (tabla 8).

Ensayos que avalan la recomendación de inhibidores de la integrasa

El estudio STARTMRK es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional que compara EFV con RAL, ambos combinados con TDF/FTC en 566 pacientes sin TAR previo³¹³. El objetivo primario de eficacia fue la consecución de una CVP < 50 copias/ml a la semana 48. El margen de no-inferioridad fue del 12%. El 53% de los pacientes tenían carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 47% una cifra de linfocitos CD4⁺ < 200 células/μl. El objetivo primario del estudio se consiguió en el 86,1% de los pacientes del grupo de RAL y en el 81,9% de los del grupo de EFV (diferencia: 4,2%; 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). La comunicación de los resultados, aún ciegos, a 240 semanas del estudio STARTMRK confirma la eficacia virológica e inmunológica tanto de RAL o de EFV combinados con TDF/FTC. Es de destacar que después de 5 años de seguimiento la tasa de supresión virológica fue superior con RAL que con EFV (71% vs 61%). La recuperación inmunológica también fue superior con RAL (+374 frente a +312 linfocitos CD4⁺)³¹³.

En el estudio QDMRK se comparó RAL 800 mg QD frente a RAL 400 mg BID, ambos en combinación con TDF/FTC, en 775 pacientes sin TAR previo, con el objetivo de investigar la no-inferioridad de la pauta QD frente a la BID con un margen de no-inferioridad definido de antemano del –10%. En el análisis primario de eficacia a las 48 semanas la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en los brazos QD y BID fue del 83,2 y del 88,9%, respectivamente (diferencia: –5,7; IC 95%: –10,7–0,83). La respuesta virológica fue menor con RAL QD que con RAL BID, con independencia de la CVP basal. Se documentaron mutaciones de resistencia a RAL tras el fracaso virológico en 9/27 (33%) y 2/12 (17%) pacientes evaluables de las pautas QD y BID, respectivamente. La concentración media de RAL en el valle resultó inferior en el grupo QD (83 nM) que en el grupo BID (380 nM). El fracaso virológico fue más frecuente en los pacientes que recibían RAL QD y que tenían concentraciones bajas de RAL. No hubo diferencias en seguridad entre ambos brazos de tratamiento. Los resultados de este estudio muestran que la eficacia virológica de RAL 800 mg QD es inferior a RAL 400 mg BID cuando se administra con TDF/FTC³¹⁴.

El ensayo clínico SPRING-2 es un estudio de fase III, aleatorizado y doble ciego, que comparó la no-inferioridad de DTG, 50 mg QD, frente a RAL, 400 mg BID, en 822 pacientes infectados por el VIH sin TAR previo (411 por brazo). Los investigadores pudieron elegir entre TDF/FTC o ABC/3TC como pareja de ITIAN. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48, según el algoritmo *Snapshot* de la FDA, con un margen inferior de no-inferioridad del 10%. Se utilizó TDF/FTC en el 59% de los pacientes del brazo de DTG y en el 60% de los del brazo de RAL y se eligió ABC/3TC en el 41% de los pacientes del brazo de DTG y en el 40% de los del brazo de RAL. La proporción de pacientes que lograron el objetivo primario de eficacia fue del 88% con DTG y del 85% con RAL (diferencia entre ambos brazos: 2,5% [IC 95%: –2,2–7,1], demostrándose, pues, la no-inferioridad de DTG frente a RAL. El incremento en la cifra de linfocitos CD4⁺ fue de 230 células/ μ l en ambos brazos. Se documentó fallo virológico en 20 (5%) de pacientes tratados con DTG y en 28 (7%) de los tratados con RAL. No se detectaron mutaciones de resistencias a DTG ni a ITIAN en los tratados con DTG y se detectaron mutaciones de resistencia a inhibidores de la integrasa y a ITIAN en uno y 4 pacientes tratados con RAL, respectivamente. No hubo diferencias en lo relativo a efectos adversos o alteraciones en las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4 entre ambos brazos. Se detectó un pequeño incremento en la cifra de creatinina en el brazo de DTG por bloqueo de la secreción renal del fármaco, sin que se afectara el filtrado glomerular real. Las retiradas del tratamiento por efectos adversos fueron poco frecuentes y no hubo diferencias entre ambos brazos³¹⁵.

Recomendación

- RAL puede emplearse como tratamiento de inicio en dosificación BID combinado con TDF/FTC o ABC/3TC. (A-I)

Pautas libres de análogos de nucleósidos

La idea de utilizar pautas de TAR libres de ITIAN surgió en un momento en que los fármacos de esta familia tenían una toxicidad significativa, como por ejemplo lipoatrofia (d4T, ddI, AZT), neuropatía periférica (d4T y ddI), pancreatitis aguda (ddI y d4T) y mielosupresión (AZT). Además, las pautas libres de ITIAN resultaban atractivas porque llevaban asociada una reducción en el número de pastillas que, al menos teóricamente, podía mejorar el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida. La necesidad de pautas libres de ITIAN es hoy en día menos acuciante, puesto que las pautas de ITIAN actualmente recomendadas (FTC/TDF y 3TC/ABC) presentan ventajas indudables con respecto a otras que actualmente se consideran alternativas. Tanto FTC/TDF como

3TC/ABC resultan muy eficaces, pueden administrarse coformuladas en regímenes QD y apenas tienen toxicidad aguda (en ausencia del HLA-B*5701). La toxicidad a medio y a largo plazo de FTC/TDF como 3TC/ABC también es menor que otras combinaciones de ITIAN consideradas actualmente como alternativas, aunque conviene mencionar la toxicidad renal (poco frecuente) y ósea (de significado clínico todavía incierto) de TDF y la asociación entre el uso de ABC y el infarto agudo de miocardio, cada vez más puesta en duda.

Monoterapia con inhibidores de la proteasa

En el estudio MONARK se compararon la eficacia y la seguridad de LPV/r en monoterapia frente a LPV/r + AZT/3TC como TAR de inicio en pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml. En la semana 48, por ITT, lograron CVP < 50 copias/ml 53 de 83 pacientes (64%) en el brazo de monoterapia y 40 de 53 (75%) en el brazo de triple terapia (p = 0,19). En un análisis OT la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 80 y del 95% para los pacientes con monoterapia y triple terapia, respectivamente (p = 0,02)³¹⁶.

Combinaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

En el estudio ACTG 5142 se compararon 3 pautas como TAR de inicio: EFV + 2 ITIAN, LPV/r + 2 ITIAN y una pauta libre de ITIAN (EFV + LPV/r). Se aleatorizaron en total 757 pacientes con una mediana de linfocitos CD4⁺ de 191 células/ μ l y una mediana de CVP de 4,8 log₁₀ copias/ml. El tiempo hasta el fracaso virológico resultó más largo para la pauta de EFV + 2 ITIAN que para LPV/r + 2 ITIAN (p = 0,006) pero no fue diferente para EFV + LPV/r en comparación con las otras 2 pautas con ITIAN. En la semana 96, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 89% en el grupo de EFV, del 77% en el grupo de LVP/r y del 83% en el grupo de EFV + LPV/r (p = 0,003 para la comparación entre EFV y LPV/r). No se observaron diferencias en el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por efectos tóxicos. En los pacientes con fracaso virológico la aparición de cepas con mutaciones de resistencia resultó más frecuente en el brazo libre de ITIAN que en los brazos con ITIAN. De este estudio se puede concluir que el fracaso virológico es menor con EFV que con LPV/r cuando se combinan con ITIAN, y que la pauta libre de ITIAN formada por EFV + LPV/r tiene una eficacia similar a la pauta de EFV + 2 ITIAN, pero se asocia con más resistencia farmacológica en caso de fracaso²⁸².

Combinaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir con raltegravir

En el estudio SPARTAN se incluyeron pacientes sin TAR previo que fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir ATV sin potenciar, 300 mg BID + RAL 400 mg BID (n = 63) o bien una combinación estándar de ATV/r, 300/100 mg + FTC/TDF (n = 31). El estudio fue interrumpido en la semana 24 por problemas de eficacia virológica y de seguridad. Durante las primeras 24 semanas se documentó fracaso virológico en 11 pacientes del brazo ATV + RAL y en 8 del brazo ATV/r + FTC/TDF. Resultaron aptos para el estudio genotípico de resistencias (CVP > 4.000 copias/ml) 6 aislados del brazo ATV + RAL, en los que se detectaron mutaciones de resistencia a RAL en 4 (en el quinto se documentó resistencia fenotípica a RAL). Solo un aislado del brazo ATV/r + FTC/TDF cumplió criterios para la genotipificación, que no desveló ninguna mutación de resistencia. Hubo discontinuaciones por efectos adversos en 4/63 (6,3%) de los pacientes del brazo ATV + RAL y en ninguno de los pacientes del brazo ATV/r + FTC/TDF. Se documentó elevación de bilirrubina total de grado 4 en 13 (20,6%) de los pacientes con ATV + RAL y en ninguno de los pacientes del brazo ATV/r + FTC/TDF³¹⁷.

En el estudio PROGRESS se comparó LPV/r+RAL con LPV/r+TDF/FTC en 206 pacientes sin TAR previo. El objetivo primario de eficacia fue el logro de una CVP < 50 copias/ml en la semana 48 por ITT-TLOVR. El objetivo primario del estudio se consiguió en el 83,2% de los pacientes del grupo de LPV/r+RAL y en el 84,8% del grupo de LPV/r (diferencia: -1,6%; IC 95%: -12,0-8,8). El grupo con RAL tardó menos tiempo en alcanzar la indetectabilidad que el grupo con TDF/FTC ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que interrumpió el estudio como consecuencia de los efectos adversos relacionados con el TAR fue del 2,0% en la rama de LPV/r+RAL y del 1,9% en la de LPV/r+TDF/FTC³¹⁸.

El estudio ACTG A5262 fue un estudio de brazo único donde se trataron 112 pacientes sin TAR previo con la combinación de DRV/r+RAL. Se consideró que existía fracaso virológico ante cualquiera de las 3 siguientes circunstancias: a) CVP confirmada ≥ 1.000 copias/ml en la semana 12; b) incremento de la CVP > 0,5 log₁₀ copias/ml desde la semana 4 a la semana 12, o c) CVP > 50 copias/ml en o a partir de la semana 24. Según un análisis por ITT, se documentó fracaso virológico a 24 semanas en el 16% de los pacientes (IC 95%: 10-24%) y a 48 semanas en el 26% (IC 95%: 19-36%). En un análisis ajustado por sexo y edad, el fracaso virológico se asoció con CVP > 100.000 copias/ml (HR: 3,76; IC 95%: 1,52-9,31; $p = 0,004$) y con cifras bajas de linfocitos CD4+ (0,77 por cada incremento de 100 células/ μ l; IC 95%: 0,61-0,98; $p = 0,037$). Las mutaciones de resistencia a RAL resultaron frecuentes en los pacientes con fracaso virológico y CVP > 100.000 copias/ml³¹⁹.

Combinaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir con maraviroc

En el estudio A4001078 se aleatorizó a 121 pacientes sin TAR previo infectados por cepas de VIH-1 R5 trópicas a ATV/r+MVC 150 mg al día QD o a ATV/r+FTC/TDF. Todos los pacientes tratados con MVC tuvieron concentraciones plasmáticas superiores a la IC₅₀ del virus a lo largo de las 24 h del intervalo de dosis. En la semana 24 tenían CVP < 50 copias/ml 54 de 61 (89%) pacientes aleatorizados al brazo de FTC/TDF y 48 de 60 (80%) de los pacientes aleatorizados al brazo de MVC. Se documentó hiperbilirrubinemia de grado 3-4 en 35 (59,3%) de los pacientes tratados con MVC y en 30 (49,2%) de los tratados con FTC/TDF. En ninguno de los 5 pacientes con fracaso virológico y muestras disponibles para genotipificación (3 con MVC y 2 con TDF/FTC) se documentó la existencia de mutaciones de resistencia a los fármacos ni tampoco hubo cambio de tropismo en los tratados con MVC³²⁰.

Se han comunicado los resultados de un pequeño estudio piloto en pacientes sin TAR previo en el cual se ha estudiado la combinación de LPV/r+MVC QD en 17 pacientes frente a LPV/r+TDF/FTC en 15 pacientes, sin que se observaran diferencias en eficacia y seguridad entre ambos brazos en la semana 24³²¹.

Recomendaciones

- La monoterapia con un IP/r no se recomienda como tratamiento de inicio.
- No se deben usar pautas libres de ITIAN para el TAR de inicio (A-III). Esta recomendación se basa en los siguientes puntos:
La necesidad de TAR de inicio sin ITIAN es ahora menos acuciante que en el pasado dado que los ITIAN de elección actuales (FTC/TDF, 3TC/ABC) son más eficaces y seguros que los usados previamente.
De los estudios publicados se puede concluir que algunos FAR (por ejemplo, RAL) parecen mejor protegidos en combinación con 2 ITIAN que en biterapia con un IP/r.
Ninguna pauta sin ITIAN ha demostrado hasta la fecha claras ventajas frente a la triple terapia desde el punto de vista de la eficacia y de la seguridad.

Primer tratamiento antirretroviral en pacientes con una condición definitiva de sida

Varios ensayos clínicos han estudiado el momento idóneo de iniciar el TAR en pacientes con infecciones oportunistas diagnósticas de sida. El ACTG A5164³²² incluyó a pacientes con infecciones oportunistas diferentes de la tuberculosis y demostró que el TAR precoz (administrado antes de las 2 semanas del inicio del tratamiento del episodio oportunista) redujo de forma significativa (49%) el riesgo de progresión clínica (nueva infección oportunista o muerte) con respecto a diferir el TAR (entre 30 y 270 días). Varios estudios han mostrado excelentes resultados del TAR precoz en pacientes con tuberculosis (véase más adelante), que no se han podido confirmar en la meningitis tuberculosa ni en la criptocócica. Dos ensayos clínicos efectuados respectivamente en Vietnam y en Uganda demostraron que el TAR precoz no redujo la mortalidad de la meningitis tuberculosa³²³ y la aumentó en la meningitis criptocócica³²⁴. Se desconocen las causas de tales resultados, pero probablemente el peor manejo clínico de estas 2 infecciones oportunistas en países con escasos recursos y el SIRI en un compartimento cerrado como el SNC podrían justificarlo.

Con respecto a las neoplasias asociadas al sida (sarcoma de Kaposi, linfomas y carcinoma de cérvix), el TAR debe iniciarse de forma precoz evitando en lo posible en los pacientes que reciban quimioterapia la utilización de pautas con inhibidores de la proteasa debido a que aumentan su toxicidad.

Recomendaciones

- En pacientes que se diagnostican simultáneamente de la infección VIH-1 y de una infección oportunista definitiva de sida, el TAR debe administrarse precozmente (en el primer mes e idealmente en las primeras 2 semanas). (A-I)
- Los pacientes con meningitis criptocócica (y tuberculosa) deben seguir controles estrictos durante el tratamiento, ya que son un grupo difícil de tratar por la gravedad intrínseca de la infección y las consecuencias nocivas de la recuperación inmunológica (SIRI). (B-II)

Modificación del tratamiento antirretroviral

Simplificación

Se entiende por simplificación del TAR el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo la 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 ITINN, que permitían simplificar las pautas de tratamiento con IP de primera generación, que eran complejas y en general tóxicas.

Si bien en la actualidad la mayoría de pacientes inician tratamiento con pautas de TAR más simples, con los nuevos fármacos y las coformulaciones existen cada vez más opciones para simplificar a pautas más cómodas y mejor toleradas.

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

Reducción del número de fármacos

Los primeros estudios de simplificación del TAR tuvieron como objetivo la reducción del número de FAR en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento, consistente en una

primera fase de inducción con 3 o 4 FAR seguida del mantenimiento con menos de 3 fármacos.

Los resultados de los primeros ensayos en los que se evaluó esta estrategia a partir de pautas con IP de primera generación fueron desalentadores. Los estudios más recientes han explorado la simplificación a monoterapia con IP/r, tras un período de inducción con triple terapia con pautas que incluyen ITIAN, y el mantenimiento con triple terapia con 2 ITIAN y un IP no potenciado (ATV) después de un período de inducción con IP/r (ATV/r).

Terapia de mantenimiento con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

Se ha explorado la estrategia de simplificar a monoterapia con LPV/r, tras un tiempo de inducción con triple terapia que incluye a este fármaco. El estudio OK04 incluyó a 205 pacientes con CVP indetectable durante al menos 6 meses (mediana: 28 meses) que estaban tomando un TAR que incluía LPV/r asociado a 2 ITIAN. Es un estudio aleatorizado, abierto, de no-inferioridad, que comparaba la estrategia de continuación del tratamiento triple frente a la monoterapia con LPV/r, considerando válida la reinducción con 2 ITIAN si aparecía un rebrote viral. A las 48 semanas el porcentaje de pacientes sin fracaso virológico fue del 90 y del 94%, respectivamente (diferencia: -4%; límite superior del IC 95% para la diferencia: 3,4%, cumpliendo el criterio de no-inferioridad de la monoterapia, con o sin reintroducción de los ITIAN, frente al tratamiento triple). El porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas (ITT), considerando las reinducciones como fallos, fue del 85% en el grupo de monoterapia y del 90% en el de continuación ($p = 0,31$). Los episodios de viremia de bajo nivel, entre 50 y 500 copias/ml, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con monoterapia (4 frente a ninguno)³²⁵.

La terapia de mantenimiento con LPV/r fue evaluada en un ensayo clínico en el que se incluyeron 155 pacientes sin TAR previo, a los que se aleatorizó en una proporción 2:1 a iniciar tratamiento con ZDV/3TC junto con LPV/r ($n = 104$) o con EFV ($n = 51$). Entre las 24 y 48 semanas de tratamiento y tras al menos 3 controles con CVP < 50 copias/ml, los pacientes que tomaban LPV/r pasaron a mantenimiento con LPV/r en monoterapia. Considerando fracaso a cualquier viremia detectable, a las 96 semanas de seguimiento el 48% de los pacientes en tratamiento con LPV/r y el 61% con EFV presentaban CVP < 50 copias/ml (IC 95% de la diferencia: -29-4%; $p = 0,17$). En un nuevo análisis en el que se incluyeron como respondedores a los pacientes que tras reintroducir los mismos ITIAN consiguieron de nuevo CVP < 50 copias/ml, el 60% de pacientes en tratamiento con LPV/r y el 63% con EFV respondieron al tratamiento (IC 95%: -19-13%; $p = 0,73$). Se objetivaron viremias de bajo nivel en los pacientes en monoterapia. Las alteraciones lipídicas de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo del LPV/r³²⁶.

En estos 2 estudios se pone de manifiesto la importancia del periodo durante el cual la CVP permanece indetectable antes del paso a monoterapia. Otros estudios, como el KalMo³²⁷, confirman estos resultados, pero en el caso del MOST³²⁸ hubo que suspenderlo precozmente. Se trataba de un ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes con carga viral indetectable que se aleatorizaron a continuar con el mismo tratamiento o a pasar a monoterapia con LPV/r. El objetivo primario fue el fallo virológico en el SNC y/o en el tracto genital. El fallo virológico a nivel sanguíneo se definió como la presencia de 2 cargas virales consecutivas > 400 células/μl. Se incluyeron 60 pacientes; 6 pacientes de la rama de monoterapia presentaron fallo virológico, todos ellos con una cifra nadir de linfocitos CD4⁺ < 200 células/μl y en las primeras 24 semanas de tratamiento. Además, 5 de ellos tenían una CVP elevada en LCR y 4, sintomatología neurológica. La reintroducción de los ITIAN bloqueó de nuevo la replicación viral. Los autores concluyeron que esta es una estrategia que no puede recomendarse de forma general y que hay que seleccionar a los pacientes.

La estrategia de mantenimiento con un IP/r ha sido también explorada con ATV/r^{329,330} y DRV/r³³¹⁻³⁴⁰.

Se dispone de resultados preliminares de 2 estudios piloto, abiertos, de un solo brazo de simplificación a ATV/r: el ACTG 5201³²⁹ y OREY³³⁰. En el estudio OREY se incluyeron 61 pacientes que no habían tenido ningún fracaso previo (CVP < 50 copias/ml, al menos 24 semanas). En el análisis a las 48 semanas, el 79% de los pacientes tenía una CVP < 400 copias/ml. La reintroducción de la triple terapia fue generalmente satisfactoria (7 de 9 pacientes). El desarrollo de mutaciones primarias a IP fue raro³³⁰. No se han realizado estudios aleatorizados con ATV/r en monoterapia.

Con DRV/r, se han realizado 2 ensayos clínicos aleatorizados importantes, el MONET y el MONOI. En el estudio MONET³³¹ se incluyeron 256 pacientes en TAR con 2 ITIAN y un ITINN o 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 les aleatorizó a DRV/r (800/100 QD) ($n = 129$) en monoterapia o en combinación con 2 ITIAN optimizados ($n = 127$). Se trata de un estudio de no-inferioridad en el que el objetivo primario fue el tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica (TLOVR). Se definió el fracaso terapéutico por la presencia de 2 determinaciones consecutivas de CVP > 50 copias/ml antes de la semana 48 o por la suspensión del tratamiento en estudio. En el análisis a la semana 48 se confirmó la no-inferioridad de la rama de DRV/r en monoterapia. En el análisis por ITT, considerando el 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 ITIAN presentaban CVP indetectable (diferencia: -1; límite inferior del IC 95%: -9,9). En cuanto a la aparición de resistencias, se detectó un paciente por rama con resistencia genotípica, pero no fenotípica, a DRV. En la semana 96 no pudo demostrarse la no-inferioridad de la rama de monoterapia en el análisis primario (CVP < 50 copias/ml, TLOVR, cambio = fracaso): 78% frente a 82% en los brazos de monoterapia y triple terapia, respectivamente (IC 95%: -14,3-5,8%)³³². Las diferencias en favor de la triple terapia se mantenían en un análisis efectuado en la semana 144: 69% frente al 65% (diferencia: -5,9%; IC 95%: -16,9-5,1%)³³³. En general, la tasa de blips y discontinuaciones fue superior en la rama de monoterapia, si bien en la mayoría de los casos se observó una resupresión posterior con el mismo tratamiento o tras intensificación³³⁵. De hecho, a las 144 semanas, en el análisis por ITT sin considerar como fracaso la reintroducción de nucleósidos, la monoterapia cumplió el criterio de no-inferioridad respecto a la terapia triple (84% frente al 83,5%; IC 95%: -8,7-9,7%)³³³.

En el estudio MONOI³³⁷ se incluyeron pacientes en TAR que presentaban CVP < 400 copias/ml durante los 18 meses previos y CVP < 50 copias/ml en el momento de la inclusión, sin historia de fallo virológico a IP y que no habían recibido nunca DRV/r. Constaba de 2 fases: en la primera se introducía en el tratamiento DRV/r en la semana -8 y en la segunda se les aleatorizaba en proporción 1:1 a DRV/r (600/100 mg BID) o a DRV/r (600/100 BID) + 2 ITIAN. El objetivo primario fue la proporción de pacientes que mantenían la respuesta virológica en la semana 48 (CVP < 400 copias/ml), aunque el seguimiento fue más prolongado. En la fase inicial se incluyeron 242 pacientes y se aleatorizaron 226. En el análisis por protocolo, DRV/r en monoterapia logró demostrar la no-inferioridad (delta 10%) frente a la triple terapia (94,1% frente al 99,0%; IC 95%: -9,1-0,8%), pero no en el análisis por ITT (87,5% frente al 92%; IC 95%: -11,2-2,1%). Se produjeron 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 ITIAN. Los factores asociados con fracaso virológico en los pacientes en monoterapia con DRV/r fueron la presencia de un blip inicial, un menor tiempo en TAR antes de la monoterapia y una adherencia menor del 100% durante la monoterapia³³⁸. En la semana 96, en el análisis por ITT, 91 de los 103 pacientes del brazo de la monoterapia (88%; IC 95%: 81-94)

y 87 de 104 en el brazo de la triple terapia (84%; IC 95%: 75–90) presentaron CVP indetectable. Por protocolo fueron 95 y 90%, respectivamente. Entre la semana 48 y la 96 se produjeron 6 fracasos virológicos: 2 en el brazo de la monoterapia y 4 en el de la triple terapia. Las causas principales fueron baja adherencia e interrupción del tratamiento. En los casos de fracaso en la monoterapia la reintroducción de los ITIAN hizo recuperar la CVP indetectable. No aparecieron mutaciones de resistencia a DRV ni acumulación de mutaciones a ITIAN en los pacientes que fracasaron³³⁹. Si bien 2 pacientes con CVP indetectable presentaron síntomas neurológicos (cefalea y crisis convulsiva en un paciente con epilepsia no tratada) con carga viral detectable en el LCR, el análisis citobioquímico del LCR en ambos casos fue normal. Este hallazgo cuestionaría la capacidad de la monoterapia para mantener la supresión del VIH-1 en el SNC. Recientemente se han presentado los datos de redistribución de grasa corporal, observándose menores cambios en la rama que no llevaba ITIAN, al igual que en otros estudios previos³⁴⁰.

Recientemente se han publicado los resultados de una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó la terapia de mantenimiento con IP/r solos frente a la triterapia en pacientes suprimidos³⁴¹. Se analizaron los datos de 10 ensayos clínicos, que incluyeron un total de 1.189 pacientes. Con el criterio de valoración más conservador (CVP < 50 copias/ml en 2 determinaciones consecutivas), el cociente de riesgos de supresión virológica a las 48 semanas de la monoterapia en comparación con la triterapia en el análisis por ITT fue de 0,94 (IC 95%: 0,89–1,00) y en el análisis por protocolo de 0,93 (IC 95%: 0,90–0,97). La reintroducción de los ITIAN en 44 pacientes con fracaso virológico logró la resupresión viral en el 93% de los casos. Los autores concluyen que los pacientes virológicamente bien suprimidos con una adherencia excelente podrían optar por la monoterapia de mantenimiento con IP/r si se considera de gran importancia evitar las complicaciones a largo plazo de los nucleósidos que están recibiendo. El incremento absoluto del riesgo de fracaso virológico al año con la monoterapia se sitúa aproximadamente en el 10–13% en el peor de los casos, con una alta probabilidad de recuperar el control virológico cuando se reintroducen los ITIAN. La monoterapia no sería una opción para médicos y pacientes que no estén dispuestos a aceptar ese riesgo. La ausencia de resultados de seguimiento a largo plazo y la escasez de datos en relación con la replicación del VIH-1 en el SNC son también obstáculos para recomendar un uso más extendido de esta estrategia.

Terapia de mantenimiento con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en combinación con lamivudina

Una nueva estrategia terapéutica, actualmente en evaluación, es la simplificación a una pauta de biterapia con 3 TC y un IP/r en pacientes con supresión de la replicación viral bajo un régimen de triple terapia. Esta estrategia se ha explorado en un ensayo clínico piloto realizado recientemente en Italia³⁴², en el cual se incluyeron 40 pacientes tratados con un régimen de ATV/r + 2 ITIAN que tenían la CVP < 50 copias/ml durante al menos un periodo de 3 meses. Alcanzaron la semana 48 del estudio 38 pacientes. La simplificación del tratamiento a ATV/r + 3TC fue segura y eficaz. Dos pacientes presentaron fracaso virológico, en ambos casos sin mutaciones de resistencia y con resupresión de la replicación viral tras la reintroducción de los ITIAN. En ambos pacientes las concentraciones plasmáticas de ATV fueron indetectables. Más recientemente se ha comunicado que a las 96 semanas tras el inicio del estudio el 85% de los pacientes continuaba presentando CVP indetectable en el análisis por ITT³⁴³. Esta estrategia se está evaluando actualmente en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (Estudio SALT-GeSIDA 7011; clinicaltrials.gov: NCT01307488).

Terapia de mantenimiento con atazanavir no potenciado con ritonavir

Se trata de una estrategia de inducción-mantenimiento que consiste en iniciar un tratamiento con ATV/r y posteriormente suspender RTV con el fin de evitar los efectos secundarios que produce este, incluso a dosis bajas. Los estudios más significativos son el INDUMA y el ARIES. El INDUMA³⁴⁴ es un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de no-inferioridad, en el que se incluyeron 252 pacientes sin TAR previo, que iniciaron un tratamiento de inducción con 2 AN + ATV/r. Entre las semanas 26 y 30, los que tenían CVP < 50 copias/ml y seguían con el tratamiento (n = 172) se aleatorizaban 1:1 a continuar con el mismo tratamiento o a recibir 2 ITIAN + ATV 400 mg QD, con un seguimiento de 48 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes que mantenían CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas. La mitad de los pacientes llevaban ABC/3TC como pareja de ITIAN. En la semana 48 la rama de ATV demostró no-inferioridad con respecto a la de ATV/r (la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue 75% (n = 85) en la rama de ATV/r y 78% (n = 87) en la rama de ATV (diferencia: 2,9; IC 95%: –9,8–15,5). En cuanto al perfil de seguridad, se produjeron menos casos de hiperbilirrubinemia y de dislipidemia en la rama de ATV. Los autores concluyeron que esta es una opción para pacientes que no toman tenofovir. No se detectaron resistencias frente a IP en los pacientes que presentaron fracaso virológico de ninguno de ambos brazos.

De forma similar, el estudio ARIES^{345,346} es un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de no-inferioridad, en el que se incluyó a pacientes sin TAR previo a los que se pautó ABC/3TC + ATV/r y posteriormente, en la semana 36, se aleatorizaron en razón 1:1 a seguir con el mismo régimen o a suspender RTV durante 48 semanas, si la CVP era < 50 copias/ml y previamente no habían presentado fallo virológico. Se aleatorizaron 419 pacientes, incluyéndose en el análisis a los 379 (90%) que completaron las 48 semanas de seguimiento. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 (TLOVR). Los autores observaron que la eficacia de ambos tratamientos es similar, independientemente de la CVP basal (86% frente al 81% en los brazos de ATV y ATV/r, respectivamente (IC 95%: –1,75–12,48), siendo infrecuente el fallo virológico (2%). La eficacia se mantuvo en el análisis efectuado a las 144 semanas, y tanto el perfil lipídico como los valores de bilirrubina fueron más favorables en el grupo de simplificación a ATV³⁴⁷.

La simplificación a una pauta con ATV no potenciado en combinación con ABC/3TC en pacientes HLA-B*5701-negativos con supresión virológica (< 75 copias/ml) durante al menos 6 meses con un régimen de ATV/r + TDF/FTC se ha evaluado recientemente en el estudio ASSURE, un ensayo clínico abierto en el que 296 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir ATV + ABC/3TC (n = 199) o a continuar con la pauta previa de ATV/r + TDF/FTC (n = 97). El objetivo principal de este estudio fue demostrar la no-inferioridad (delta: 12%) de ATV + ABC/3TC, y su variable principal la proporción de pacientes con CVP indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 24 mediante un análisis TLOVR. En una comunicación preliminar de los resultados se ha informado que en la semana 24 presentaban CVP indetectable el 86,9% de los pacientes de la rama de ATV + ABC/3TC frente al 86,6% de los que continuaron recibiendo ATV/r + TDF/FTC (IC 95%: –7,97 a –8,64%). Así pues, la pauta de ATV + ABC/3TC cumplió el criterio predefinido de no-inferioridad³⁴⁸. Además, en el grupo de ATV + ABC/3TC se observó una mejoría significativa de los biomarcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina, PTH, telopéptido C y osteocalcina)³⁴⁸.

Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

La reducción del número de comprimidos y/o de dosis puede conseguirse sustituyendo el IP por un FAR de otro grupo o utilizando fármacos que se presentan coformulados. 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 evaluando esta estrategia, muchos de ellos no comparativos. La mayoría de los ensayos comparativos incluyeron un escaso número de pacientes y casi todos se realizaron a partir de pautas con IP de primera generación. En general, esta estrategia fue comparable o mejoró los resultados virológicos en relación con la pauta comparadora con IP no potenciados de primera generación^{349–353}.

En un estudio más reciente, que incluyó 262 pacientes que realizaban TAR basado en IP/r y con CVP < 50 copias/ml, se cambió el mismo a EFV en una pauta QD (EFV+ddi+3TC) o BID (EFV con los ITIAN de base). El estudio fue abierto, aleatorizado y de no-inferioridad y su objetivo primario fue el mantenimiento de supresión virológica en la semana 48. La pauta QD no fue inferior a la BID. En general, ambas pautas se asociaron con una baja tasa de fallo virológico y con una mejora importante de la satisfacción de los pacientes, de la adherencia y de la calidad de vida. Los autores concluyeron que el cambio de un IP/r a EFV es seguro y bien tolerado³⁵⁴.

Simplificación con nevirapina

Como en el caso de EFV, la mayoría de los ensayos en los que se ha evaluado esta estrategia han incluido un escaso número de pacientes y casi todos se realizaron a partir de pautas con IP de primera generación. En general, la eficacia terapéutica a las 24–48 semanas fue similar a la pauta de continuación con el IP no potenciado, y en la mayoría se observó una mejoría del perfil lipídico^{355–357}. En uno de los estudios la eficacia virológica fue mayor en el grupo de simplificación³⁵⁸. En un estudio español reciente (MULTINEKA) se aleatorizó a 67 pacientes en TAR estable y con CVP < 50 copias durante al menos 6 meses a recibir LPV/r con NVP o con 2 ITIAN. 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 aleatorizados a NVP³⁵⁹.

NVP está contraindicada en mujeres con > 250 linfocitos CD4⁺/μl y en varones con > 400 linfocitos CD4⁺/μl por riesgo de hepatotoxicidad grave. Sin embargo, varios estudios independientes^{360–365} han coincidido en señalar que cuando se introduce NVP como una estrategia de simplificación en pacientes pretratados con cifras de linfocitos CD4⁺ por encima de esos límites, el riesgo de toxicidad es mucho menor que en los pacientes que previamente no han realizado TAR. Estos resultados son suficientemente consistentes y han llevado a modificar la ficha técnica del producto (véase ficha técnica).

Simplificación con abacavir y otros análogos de nucleósido

Los resultados de los ensayos clínicos que han evaluado esta estrategia no han sido concluyentes y han puesto de manifiesto el riesgo de fracaso virológico que la misma lleva asociado.

En el estudio TRIZAL y en otros la eficacia fue similar, pero se observó una mayor incidencia de fracasos en pacientes que previamente habían recibido tratamientos subóptimos^{366–368}. En el estudio TRIZEFAL 209 pacientes fueron aleatorizados a recibir ZDV/3TC/ABC en combinación fija con EFV o LPV/r, durante 24–36 semanas. Los pacientes que alcanzaron una CVP < 50 copias/ml en ambos brazos continuaron con ZDV/3TC/ABC. A las 72 semanas, en el análisis por ITT, solo el 31 y el 43%, respectivamente, mantuvieron la CVP indetectable; el 34 y el 25% de ellos cambiaron la pauta por toxicidad³⁶⁹.

En distintos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de un riesgo elevado de fracaso terapéutico y desarrollo de mutaciones a ITIAN cuando se utilizan pautas de simplificación con 3TC/ABC+TDF³⁷⁰ y 3TC+ddi+TDF, por lo que, pese a su sencillez,

ambos regímenes se desaconsejan como estrategia de simplificación.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación

En el ensayo NEFA se aleatorizaron 460 pacientes en tratamiento con 2 ITIAN+un IP, y con CVP < 200 copias/ml durante al menos 6 meses³⁷¹, a recibir NVP (n=155), EFV (n=156) o ABC (n=149). El 50, el 58 y el 46% de los pacientes, respectivamente, habían recibido previamente regímenes de TAR subóptimos con uno o 2 ITIAN. La eficacia terapéutica (CVP < 200 copias/ml) por ITT a las 48 semanas fue similar en los 3 grupos (77, 72 y 77%; p=NS). Se produjeron más fracasos virológicos con ABC (6% con NVP, 4% con EFV y 12% con ABC; p<0,05), sobre todo en los pacientes que habían recibido previamente tratamientos subóptimos. Estos resultados se han confirmado a los 3 años³⁷². El análisis genotípico de las cepas de los pacientes con fracaso virológico evidenció un mayor número de mutaciones de resistencia asociadas a ITIAN entre los que recibieron ABC³⁶⁸. El número de pacientes que suspendió el tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ABC (17% con NVP, 17% con EFV y 6% con ABC; p<0,01). La simplificación a cualquiera de los ITINN, sobre todo a NVP, produjo beneficios en el perfil lipídico, con reducción del colesterol no-HDL con ABC. Los niveles de triglicéridos se redujeron en los 3 brazos. Los marcadores de resistencia a la insulina mostraron una tendencia a la mejoría. Sin embargo, no mejoraron las alteraciones en la distribución de la grasa^{373,374}.

Simplificación con atazanavir

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

El SWAN es un estudio abierto en fase IIIb, en el que 419 pacientes en tratamiento estable con IP (potenciado o no) y con CVP indetectable se aleatorizaron 2:1 a ATV 400 mg QD (en caso de tomar TDF se pautó ATV/r 300/100 mg) (n=278) o a continuar con el IP (n=141). A la semana 48 el fracaso virológico fue menor en los que se simplificó el TAR a pautas con ATV (7% frente a 16%; p<0,01)³⁷⁵. En cuanto a la seguridad, las suspensiones del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes del grupo control que en los que simplificaron a ATV (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 SIMPATAS confirman la seguridad y la eficacia de esta estrategia de simplificación, en este caso cambiando LPV/r por ATV/r^{376,377}.

El estudio REAL es un ensayo clínico en el que se incluyó a 201 pacientes en TAR estable durante al menos 12 semanas con pautas que contenían un IP administrado BID, con CVP indetectable y lipohipertrofia, a los que se aleatorizaba a continuar con el mismo tratamiento o cambiar el IP a ATV/r (300/100 mg). El control inmuno-virológico se mantuvo, se observó una mejoría del perfil lipídico en la rama de ATV pero no se objetivaron diferencias en cuanto a la composición corporal tras 96 semanas de seguimiento³⁷⁸.

Otra estrategia es la evaluada en el estudio AI424-067³⁷⁹, un ensayo abierto en el que se incluyeron 246 pacientes en tratamiento con un IP/r y con hiperlipidemia y CVP < 50 copias/ml. Se aleatorizaron los pacientes a cambiar a ATV (400 mg) en el día 1 (cambio inmediato) o mantener su tratamiento y cambiar a ATV (400 mg) a las 24 semanas (cambio retrasado). A las 12 semanas, los pacientes que cambiaron a ATV mostraron una mejoría significativa de las cifras de colesterol LDL (–15 y +1%, respectivamente; p<0,0001). Los 2 grupos tuvieron una eficacia virológica similar a las 48 semanas, aunque la frecuencia de fracaso terapéutico (CVP > 50 copias o discontinuación del tratamiento) superó el 20% en ambos. Los autores concluyeron que el cambio inmediato o diferido de un IP potenciado a ATV no potenciado en pacientes con

hiperlipidemia se asocia con mejoría en los parámetros lipídicos sin pérdida de la supresión virológica.

Simplificación a pautas de administración una vez al día

El cambio a un régimen QD es una de las formas de simplificación más atractivas en pacientes virológicamente suprimidos con pautas más complejas. Los resultados de un metaanálisis sugieren que con las pautas QD la adherencia es mejor que con los regímenes BID³⁸⁰. El cambio a una pauta QD en pacientes que han alcanzado la supresión virológica con pautas más complejas se ha evaluado en varios ensayos clínicos.

En un ensayo clínico realizado en Francia se aleatorizaron 355 pacientes virológicamente suprimidos con pautas que contenían IP (la mayoría no potenciados) a seguir con su TAR o cambiar a una terapia QD (ddl + FTC + EFV). En la semana 48 seguían con CVP indetectable el 87% de los pacientes de la rama QD y el 79% de los que no habían cambiado el tratamiento ($p < 0,05$)³⁸¹. En un estudio español no aleatorizado se analizó a 169 pacientes virológicamente suprimidos con TAR, de los que 84 siguieron con el mismo régimen de TAR y 85 cambiaron a una pauta con ddl + TDF + NVP QD; la eficacia virológica de la pauta QD fue buena (86% frente al 76% por ITT), pero el número de linfocitos CD4⁺ disminuyó en la rama QD (decremento medio de 95 células/ μ l)³⁸².

Otros ensayos clínicos han confirmado que la combinación ddl + TDF es eficaz virológicamente pero que con ella la recuperación de linfocitos CD4⁺ es menor o incluso se produce una caída del número de CD4⁺ aunque la CVP esté suprimida. Este descenso era más patente cuando se administraban las dosis estándar (plenas) de ddl³⁸³. Los regímenes de administración QD que contengan la combinación ddl + TDF deben evitarse. De hacerlo, se debe reducir la dosis de ddl a 250 mg/día en pacientes con más de 60 kg de peso y a 200 mg/día en pacientes por debajo de dicho peso.

Con la aparición de las combinaciones a dosis fijas de ITIAN administrados QD las pautas de TAR se han simplificado aún más. Estas pautas se emplean cada vez más en el TAR de inicio, y diversos ensayos clínicos han demostrado que son eficaces y seguras en simplificación. El SWEET es un ensayo clínico en el que 234 pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses con ZDV/3TC (coformulados) + EFV y con CVP < 50 copias/ml se aleatorizaron a TDF/FTC (coformulado) + EFV o a seguir con el mismo tratamiento. A las 24 semanas se observó una mejoría en las cifras de hemoglobina y en el perfil lipídico en la rama de TDF/FTC, manteniéndose la respuesta al tratamiento (CVP < 50 copias/ml; 93% frente al 88%; $p = 0,26$). A las 48 semanas³⁸⁴ el 5% de los pacientes que continuaron con ZDV/3TC y el 3% de los que cambiaron a TDF/FTC discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas de eficacia virológica entre las 2 ramas (85% de los pacientes que continuaron el tratamiento frente al 88% de los que lo cambiaron tenían una CVP < 50 copias/ml en el análisis por ITT). En un subestudio de 100 pacientes a los que se realizó DEXA del tejido graso se observó que la cuantía de grasa se mantuvo o aumentó en los pacientes que cambiaron a TDF/FTC, pero disminuyó en el grupo que continuó con ZDV/3TC (diferencia media de 448 g; IC 95%: 57-839 g; $p = 0,025$). No se observaron diferencias entre los 2 grupos en cuanto a toxicidad renal. Los investigadores concluyeron que el cambio de ZDV/3TC por 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.

Los beneficios del cambio de ZDV/3TC a TDF/FTC fueron confirmados en un estudio español, el ensayo RECOMB. En este ensayo abierto se incluyó a 80 pacientes con CVP < 50 copias/ml en tratamiento con ZDV/3TC (+ un IP o un ITINN), a los que se aleatorizó a seguir con ZDV/3TC o cambiar a TDF/FTC. En la semana 24, el 85% de los pacientes en tratamiento con TDF/FTC presentaba

una CVP < 50 copias/ml frente al 80% de los que recibían ZDV/3TC ($p = 0,77$)³⁸⁵. Se observó además un incremento significativo de grasa en las extremidades en los pacientes cuya masa grasa basal era inferior a 7,2 kg. Por último mejoraron las cifras de colesterol LDL en los pacientes de la rama de TDF/FTC. A las 72 semanas el 90% de los pacientes que recibieron TDF/FTC frente al 83% de los tratados con AZT/3TC presentaban una CVP < 50 copias/ml ($p = 0,52$); la mediana de incremento de la cifra de linfocitos CD4⁺ fue similar. Además, en el grupo de TDF/FTC se observó un incremento progresivo de grasa en las extremidades, sobre todo si el índice de masa corporal basal era superior a 25 kg/m² y llevaban más de 5 años con AZT/3TC. Otro ensayo similar es el TOTEM, en el que se incluyó a 91 pacientes con CVP < 400 copias/ml y dislipidemia, a los que se aleatorizó a seguir con los mismos ITIAN (más del 50% de ellos con ZDV/3TC) o cambiar a TDF/FTC. En los pacientes que cambiaron se observó una mejoría significativa en el perfil lipídico (triglicéridos y colesterol LDL) a las 12 semanas³⁸⁵.

En el estudio BICOMBO se analizaron la eficacia y la seguridad de la simplificación con ABC/3TC frente a TDF/FTC. Se trataba de un estudio aleatorizado y abierto que incluyó a 335 pacientes que recibían tratamiento con un régimen que incluía 3TC, con supresión virológica durante al menos 6 meses y que fueron aleatorizados a sustituir los ITIAN por las combinaciones coformuladas de ABC/3TC ($n = 167$) o TDF/FTC ($n = 168$)³⁸⁶. El estudio se diseñó para evaluar la no-inferioridad de ambas combinaciones respecto a fracaso terapéutico o virológico. En el grupo de TDF + FTC, la proporción de fracaso terapéutico fue del 13,3%, frente al 19,2% en el de ABC + 3TC, no demostrándose la no-inferioridad de ABC/3TC frente a TDF/FTC (IC 95%: -2-14%). Sin embargo, ABC/3TC demostró la no-inferioridad frente a TDF/FTC en el objetivo de fracaso virológico (2,4% frente al 0%; IC 95%: 0,05-6%). Las suspensiones por efectos adversos fueron del 10% en el grupo de ABC/3TC frente al 5% en el grupo de TDF + FTC ($p = 0,004$). En cuanto al perfil lipídico, las reducciones en las cifras de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos fueron mayores en la rama de TDF/FTC, y en un subestudio metabólico los pacientes que recibieron ABC/3TC presentaron un perfil lipídico más aterogénico³⁸⁷. No se hallaron diferencias significativas entre las 2 ramas en lo que respecta a las concentraciones de los biomarcadores de riesgo cardiovascular³⁸⁸.

El incremento en la cantidad de 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. La determinación previa del HLA-B*5701 podría haber modificado estos resultados.

El diseño del estudio STEAL fue similar al del BICOMBO, pero se determinó previamente el HLA-B*5701. En este estudio abierto, programado para 96 semanas, se incluyeron 357 pacientes HLA-B*5701 negativos con CVP < 50 copias/ml, a los que se aleatorizó a sustituir la pareja de ITIAN por los combos ABC/3TC o TDF/FTC. El objetivo primario fue el fallo virológico (2 determinaciones consecutivas > 400 copias/ml en ITT). Los objetivos secundarios incluían sida, muerte, efectos adversos, episodios graves no relacionados con sida, alteraciones metabólicas y composición corporal. El fallo virológico fue muy poco frecuente (5,6% en pacientes con ABC/3TC y 3,9% en los que tomaban TDF/FTC; IC 95%: -2,8-6,1%; $p = 0,62$). La combinación TDF/FTC se asoció con menos episodios no-sida que la formada por ABC/3TC (1,2 frente a 4,8 episodios por 100 pacientes-año; HR: 0,24; IC 95%: 0,08-0,73; $p = 0,012$), debido sobre todo a una menor incidencia de episodios cardiovasculares. En el grupo de TDF/FTC se produjo un descenso significativo en la densidad mineral ósea (media de la diferencia en la puntuación t de la cadera: 0,16; IC 95%: 0,08-0,23; $p < 0,001$), aunque no hubo una mayor incidencia de fracturas³⁸⁹. De forma similar al estudio BICOMBO, se realizó también un estudio exhaustivo de biomarcadores de riesgo cardiovascular y no se encontraron diferencias entre los 2 grupos comparativos³⁹⁰.

La simplificación a una pauta QD con TDF/FTC/EFV coformulados fue evaluada en un ensayo clínico abierto, aleatorizado, en pacientes con diferentes pautas de TAR virológicamente controlados³⁹¹. Se incluyeron en él pacientes que presentaban una CVP < 200 copias/ml durante al menos 3 meses. Se estratificaron en función de que estuvieran tomando ITINN o IP y se aleatorizaron 2:1 a simplificar el tratamiento a TDF/FTC/EFV coformulados (una tableta única diaria) o a seguir con el mismo tratamiento. Se evaluaron la eficacia y la seguridad en el momento basal y a las semanas 4, 12, 24, 36 y 48. Además, se valoró la calidad de vida y las preferencias de los pacientes en cuanto a los FAR. 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% de los que continuaron con el mismo tratamiento presentaban una CVP < 200 copias/ml (análisis TLOVR; IC 95%: –6,7–8,8%), indicando no-inferioridad de la rama de TDF/FTC/EFV. El 87% de los pacientes que cambiaron a TDF/FTC/EFV frente al 85% de los que no cambiaron el tratamiento presentaban una CVP < 50 copias/ml (IC 95%: –5,9–11,1%). Las tasas de discontinuación fueron similares, aunque la suspensión por efectos adversos fue más frecuente en la rama de TDF/FTC/EFV (5% frente al 1%), sobre todo por sintomatología relacionada con el SNC. No se objetivaron diferencias en la tasa de filtrado glomerular, ni en la adherencia, pero sí 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 vida³⁹², los pacientes en los que se simplificó el TAR referían una mejoría de muchos de los síntomas relacionados con el VIH, encontraban el nuevo tratamiento más fácil de tomar y de seguir, y lo preferían frente a los regímenes de TAR previos.

En el estudio NODY³⁹³ se evaluaron la eficacia y la seguridad de la simplificación de NVP desde una pauta convencional de 2 veces al día a la de una vez al día. Se trataba de un estudio de 48 semanas, abierto, en el que se incluyeron 298 pacientes estables que estaban tomando NVP 2 veces al día durante al menos 12–18 semanas y presentaban una CVP < 50 copias/ml. Estos pacientes se aleatorizaron a continuar con el mismo tratamiento o a tomar nevirapina QD. El objetivo primario fue la seguridad hepática del tratamiento QD, para lo cual se analizó la proporción de pacientes con ALT/AST de grado 3–4, y los objetivos secundarios fueron el desarrollo de hepatitis clínica y la eficacia inmuno-virológica y clínica. Se definió la no-inferioridad con un delta del 10% para el desarrollo de hepatotoxicidad. El estudio demostró no-inferioridad por protocolo de NVP QD frente a la pauta inicial de 2 veces al día.

La simplificación a una pauta QD con una coformulación a dosis fijas de RPV/TDF/FTC ha sido evaluada en el estudio SPIRIT, un ensayo clínico abierto, aleatorizado, en pacientes con supresión de la replicación viral (CVP < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses con un régimen de un IP/r + 2 ITIAN³⁹⁴. No se incluyeron en él pacientes que hubiesen recibido previamente ITINN o tuviesen resistencia genotípica conocida frente a estos fármacos, ni que hubiesen sido tratados previamente con más de 2 pautas distintas de TAR. Los 476 pacientes incluidos fueron aleatorizados a razón 2:1 a recibir RPV/TDF/FTC o a continuar con la pauta previa. El 37% de los pacientes estaban recibiendo ATV/r; el 33%, LPV/r, y el 20%, DRV/r. El objetivo principal del estudio fue demostrar la no-inferioridad (delta: 12%) de la simplificación a RPV/TDF/FTC, y su variable primaria la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 24 (análisis *Snapshot* de la FDA). En el análisis a las 24 semanas presentaban CVP indetectable el 93,7% de los pacientes del grupo tratado con RPV/TDF/FTC frente al 89,9% de los que continuaron con el régimen del IP/r (diferencia: 3,8%; IC 95%: –1,6–9,1%), cumpliendo así la pauta QD de RPV/TDF/FTC el criterio de no-inferioridad predefinido. En el grupo de RPV/TDF/FTC se registraron menos acontecimientos adversos gastrointestinales y el perfil lipídico fue más favorable que en los que continuaron con IP/r, observándose diferencias estadísticamente significativas

($p < 0,001$) a favor de RPV/TDF/FTC en todos los parámetros, incluyendo el cociente colesterol total/colesterol HDL³⁹⁴.

Otros tipos de simplificación

Con el desarrollo de fármacos de nuevas familias, en estos últimos años se han realizado ensayos de simplificación en pacientes multitratados, en los que se han evaluado la eficacia y la seguridad de la sustitución de ENF (parenteral) por otros FAR de administración oral. En la mayoría de los estudios se ha sustituido ENF por RAL, manteniéndose la eficacia del tratamiento^{395–399}. Aunque la mayoría de ellos fueron estudios observacionales, se han comunicado los resultados de un ensayo clínico⁴⁰⁰ en el que se incluyó a 170 pacientes con VIH-1 resistente a las 3 familias clásicas de FAR, que tenían una CVP < 400 copias/ml durante al menos 3 meses bajo tratamiento con ENF. Se les aleatorizó a razón 1:1 a seguir con ENF o a cambiar a RAL. El objetivo primario fue la proporción acumulada de pacientes con fallo virológico definido como CVP $\geq$ 400 copias/ml hasta la semana 24. Se observó fallo virológico en un paciente por rama. La conclusión de los autores fue que el cambio a RAL es eficaz y bien tolerado a las 24 semanas y ofrece la ventaja de la simplicidad y la tolerabilidad en relación a ENF. También se ha explorado con éxito la sustitución de ENF por otros fármacos, como ETR⁴⁰¹.

La simplificación de pautas con IP/r a RAL fue evaluada en los estudios SWITCHMRK 1 y 2⁴⁰² y en el SPIRAL⁴⁰³. En los estudios SWITCHMRK, 2 ensayos clínicos paralelos, multicéntricos, aleatorizados a doble ciego, se incluyó a pacientes virológicamente controlados y estables con 2 ITIAN y LPV/r. No se excluyó a los pacientes que habían fracasado con otros regímenes terapéuticos, siempre que en el momento de la inclusión en el estudio presentaran una CVP < 50 copias/ml desde al menos 3 meses antes. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a mantener LPV/r o cambiar a RAL, con la misma base de ITIAN. Los objetivos primarios fueron: porcentaje de cambio en las cifras de lípidos en la semana 12, proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 24 (margen prefijado de no-inferioridad: –12%) y frecuencia de acontecimientos adversos a las 24 semanas. Se aleatorizaron 707 pacientes y se trató a 702 (350 con RAL y 352 con LPV/r). El cambio a RAL fue bien tolerado y se asoció con una mejoría significativa de los parámetros lipídicos, pero no demostró la no-inferioridad desde el punto de vista virológico en la semana 24, pues 293 de 347 pacientes (84,4%) frente a 319 de 352 (90,6%) tuvieron una CVP < 50 copias/ml en los grupos de RAL y LPV/r, respectivamente; la diferencia observada entre los 2 tratamientos en el análisis por ITT fue de –6,2% (IC 95%: –11,2 a –1,3). Probablemente estos resultados fueron debidos a los criterios de inclusión de los pacientes, y más en concreto al hecho de permitir la entrada en el estudio de pacientes con fracaso virológico previo cuando se plantea sustituir 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 a seguir.

En el estudio SPIRAL⁴⁰³ los resultados fueron muy distintos. En este caso se trataba de un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de no-inferioridad (con un límite inferior del IC 95% de –12,5%), de 48 semanas de seguimiento, en el que se incluyó a 273 pacientes en tratamiento con un régimen basado en IP/r, con CVP < 50 copias/ml durante al menos 6 meses, a los que se aleatorizó 1:1 a seguir con el mismo tratamiento o cambiar el IP/r a RAL. El objetivo primario fue la proporción de pacientes sin fallo virológico a las 48 semanas. En este caso sí que se cumplió el criterio de no-inferioridad, pues a las 48 semanas el 89,2% de pacientes con RAL y el 86,6% de pacientes con IP/r no habían experimentado fracaso virológico (diferencia: 2,6%; IC 95%: –5,2–10,6). Además, el cambio a RAL se asoció con una mejoría significativa del perfil lipídico y de diferentes biomarcadores asociados con arteriosclerosis (inflamación, resistencia insulínica e hipercoagulabilidad)^{404–406}. La diferencia entre los resultados de ambos estudios se ha explicado por el diseño

y especialmente por la duración de la supresión virológica previa al cambio de tratamiento, que fue mayor en el SPIRAL.

También se ha explorado la posibilidad de utilizar RAL una vez al día como simplificación. Esta estrategia se ha evaluado en el estudio ODIS⁴⁰⁷, un ensayo clínico en el que se incluyó a 222 pacientes en tratamiento con un IP/r + TDF/FTC o ABC/3TC y una CVP < 50 copias/ml durante al menos las 24 semanas precedentes, a los que se aleatorizó 1:2 a sustituir el IP/r por RAL 400 mg BID (n = 73) o por RAL 800 mg QD (n = 149). Además, a la semana 12, si no existían diferencias entre las 2 ramas en cuanto a eficacia, los pacientes incluidos en la rama BID podían ser de nuevo aleatorizados a seguir BID (n = 35) o a pasar a QD (n = 38). Los datos publicados corresponden a las 24 semanas. Un total de 13 pacientes (5,9%) desarrollaron fracaso virológico, 12 (6,4%) en el grupo QD y uno (2,9%) en BID. La frecuencia de fracaso virológico en pacientes con resistencia a los ITIAN previos fue del 16,2% (12/74), mientras que fue inferior al 1% (1/148) en el resto (p < 0,001). La frecuencia de fracaso virológico fue particularmente elevada en pacientes con mutaciones de resistencia a los ITIAN. Estos resultados ponen de nuevo de manifiesto la importancia de elegir adecuadamente los pacientes a los que se va a simplificar. Este mismo análisis es discutido en un editorial que acompaña la publicación del estudio SWITCHMRK⁴⁰⁸.

Recomendaciones

- Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se desea simplificar el TAR y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Solo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo y si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico. (A-I)
- Los pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia (> 90%) son los mejores candidatos a simplificación. (B-II)
- No se recomienda simplificar de un IP/r a ABC si el paciente ha recibido previamente tratamientos subóptimos con ITIAN. (A-I)
- Está contraindicada la simplificación a ABC asociado a TDF y 3 TC o a TDF y ddI. (A-II)
- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a NVP o RAL puede añadir ventajas metabólicas. (B-I)
- En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP/r y con CVP indetectable se puede sustituir el IP/r por EFV, RPV, NVP o ATV (A-I) y simplificar a pautas QD como EFV + TDF + 3TC (o FTC), RPV + TDF + FTC, EFV + ddI + 3TC (o FTC), ATV/r + TDF/FTC o ATV + ABC/3TC. (A-I)
- El cambio a un régimen de un único comprimido añade ventajas adicionales de adherencia. (A-I)
- La sustitución de ENF por RAL en pacientes suprimidos virológicamente se ha demostrado eficaz y segura. (A-I)
- Las monoterapias con DRV/r (QD) o LPV/r (BID) deben usarse de forma excepcional y siempre y cuando el paciente presente toxicidad o intolerancia a los ITIAN. Además, esta estrategia debe restringirse a pacientes que cumplan todas las siguientes condiciones: a) ausencia de fracaso previo con IP; b) CVP < 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y c) haber demostrado una excelente adherencia (C-I). Los pacientes con una cifra nadir de linfocitos CD4⁺ < 100 células/ μ l pueden tener un mayor riesgo de fracaso con esta pauta terapéutica, por lo que su indicación en este contexto debe valorarse con especial cuidado.
- Otras posibles simplificaciones deben realizarse en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica. (A-III)

Fracaso del tratamiento antirretroviral

El fracaso del TAR se puede definir desde 2 puntos de vista: virológico e inmunológico. Se entiende por fracaso inmunológico la

incapacidad de conseguir y mantener una cifra adecuada de linfocitos CD4⁺ a pesar de haber conseguido la supresión virológica duradera en plasma (CVP < 50 copias/ml de VIH-1). Esta situación se conoce asimismo como respuesta inmunológica discordante. En estos casos no existe evidencia que demuestre que un cambio de régimen de TAR consiga una mayor recuperación de linfocitos CD4⁺, por lo que no se recomienda cambiar el TAR, salvo cuando incluya combinaciones que se asocian específicamente a un descenso de linfocitos CD4⁺ (por ejemplo, ZDV, ZDV/3TC, o TDF + ddI).

En este capítulo se analiza solo el fracaso virológico. Se define la supresión virológica como el mantenimiento de la CVP < 50 copias/ml, aunque algunas técnicas tienen establecido el umbral de detección en 20 copias/ml. Se define fracaso virológico, por tanto, como 2 CVP confirmadas > 50 copias/ml (a partir de las 24 semanas del inicio del TAR).

Existe cierta incertidumbre sobre el significado de valores de CVP comprendidos entre 50 y 200 copias/ml. Por debajo de 200 copias/ml la tasa de éxito de la amplificación de los estudios de resistencia o de tropismo es sensiblemente menor. La concentración de las muestras mediante 3 ciclos de ultracentrifugación y la utilización de un mayor volumen de partida (3 ml) han demostrado que se puede conseguir una elevada tasa de resultados válidos en los genotipos, por lo cual se recomienda hacer ambas cosas en estos casos⁴⁰⁹. Por otra parte, con considerable frecuencia se obtienen resultados detectables de CVP cerca del límite de detección de la técnica y por debajo de 200 copias/ml en sujetos que posteriormente mantienen nuevamente la supresión virológica sin cambio alguno en su TAR⁴¹⁰. Por todo ello, algunos autores han propuesto definir fracaso virológico como 2 valores consecutivos de CVP > 200 copias/ml⁴. De hecho, un análisis retrospectivo de 2 estudios de los ACTG realizados en 1.479 sujetos sin TAR previo concluyó que situar el umbral de fracaso virológico en más de 200 en lugar de en más de 50 copias/ml era más útil en la práctica, puesto que la mayoría de sujetos con CVP comprendida entre 50 y 200 copias/ml quedaron nuevamente indetectables sin cambio alguno en su TAR y no se consiguieron datos válidos de sus genotipos en la mayoría de ellos⁴¹¹.

Por el contrario, un estudio reciente ha demostrado una mayor probabilidad de fracaso en los pacientes con CVP muy baja pero que no consiguen la indetectabilidad total⁴¹². Así, tras 12 meses de seguimiento, el 34,2 y el 13,0% de los pacientes con CVP entre 40 y 49 copias/ml en el momento basal, frente al 11,3 y el 3,8% con CVP entre 0 y 40 copias/ml, y el 7,0 y el 1,2% con CVP indetectable, presentaban fracaso virológico confirmado con más de 50 o más de 400 copias/ml, respectivamente (ambos: p < 0,0001; log-rank test). En el análisis multivariante, la CVP en T0 entre 40-49 copias/ml (HR: 4,67; IC 95%: 2,91-7; p < 0,0001) y la CVP entre 0-40 copias/ml (HR: 1,97; IC 95%: 1,25-3,11; p < 0,0001) fueron predictores independientes de tener CVP detectable (> 50 copias/ml) a los 12 meses de seguimiento.

Los valores de CVP entre 200 y 1.000 copias/ml se asocian universalmente en todos los estudios a selección de mutaciones de resistencia y deben considerarse siempre como fracasos virológicos⁴¹³. En todos los estudios de registro de TAR se genotipan sistemáticamente todas las muestras con CVP > 400 copias/ml. En la práctica clínica es deseable genotipar todas las muestras con CVP confirmada > 50 copias/ml, especialmente si es > 200 copias/ml.

La incidencia de fracaso virológico, sus causas y el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han cambiado radicalmente desde el inicio del TAR de forma paralela a la mejoría paulatina en la eficacia de los regímenes utilizados. Tras la introducción de los ITINN y los IP/r, y la sustitución de los ITIAN timidínicos por TDF o ABC coformulados, se ha reducido significativamente no solo la incidencia del fracaso virológico al primer TAR sino también la frecuencia y el tipo de mutaciones emergentes. Se ha observado una reducción de las TAM frente a ITIAN y de las mutaciones en el

gen de la proteasa⁸⁷. La toxicidad fue inicialmente la causa más frecuente de fracaso terapéutico por retirada del tratamiento. Con los regímenes usados actualmente se ha reducido drásticamente la frecuencia de fracaso terapéutico (*endpoint* compuesto). Las tasas de fracaso virológico (definido como CVP confirmada > 50 copias/ml hasta la semana 48) en primeras líneas de TAR son inferiores al 15% (6-14,5%) con las pautas actualmente consideradas como preferentes (ITIAN no timidínicos, coformulados, e ITINN, IP/r o RAL), aunque al menos en una cuarta parte de ellos no se consigue amplificar el estudio genotípico de resistencias por tratarse de CVP bajas (< 500 copias/ml)^{171,251,277,302,307,414}.

Los sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencia frente a las diferentes familias de FAR limitan las posibilidades de éxito del TAR, obligan al uso de regímenes más caros y complejos, y se asocian con mayor incidencia de progresión a sida y muerte.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Estos factores 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 virológica. Cuando se detecta un fracaso virológico sin mutaciones de resistencia debe valorarse la falta de adherencia como la causa más probable. La ausencia de mutaciones mayoritarias en el genotipo poblacional estándar (genotipo Sanger) en este escenario no excluye que puedan existir en poblaciones virales minoritarias, no detectables por las pruebas de resistencia genotípicas convencionales, especialmente frente a FAR de baja barrera genética (3TC, FTC, ITINN de primera generación e inhibidores de la integrasa). Asimismo, la aparición súbita de una CVP elevada (con valores similares a los del *setpoint* previo al inicio del TAR) en un sujeto tratado sugiere el abandono del tratamiento por parte del paciente.

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

Entre los factores que dependen del VIH-1, el más importante es la resistencia a los FAR, que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica. La resistencia a los FAR puede ser transmitida a otras personas y es variable según sea el área o colectivo de pacientes estudiados y el método empleado. Las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre el 7,7 y el 19,2%. Se estima que en nuestro medio el 9-12% las infecciones recientes por VIH-1 tienen mutaciones de resistencia⁴¹⁵. De hecho, la monitorización de las mutaciones M184V, K65R y K103N, que se asocian a 3TC/FTC, TDF y EFV, han demostrado una reducción significativa en años recientes, a pesar del incremento en el uso de estos fármacos⁴¹⁶, la cual puede deberse a la administración de los mismos en forma de comprimido único, como sugiere la mayor prevalencia de tales mutaciones en pacientes que los toman por separado que en los que los toman coformulados⁴¹⁷.

Las mutaciones que confieren resistencia a ITINN, algunas de las que confieren resistencia a los inhibidores de la integrasa (muy infrecuentes en la actualidad) o determinadas mutaciones frente a ITIAN comprometen la eficacia de los tratamientos en sujetos que no han recibido TAR previo. El uso de técnicas ultrasensibles que permiten detectar mutaciones de resistencia en variantes virales minoritarias no detectables con las técnicas convencionales (véase más adelante) ha demostrado asociarse a una mayor tasa de fracaso virológico solo en los sujetos con mutaciones minoritarias frente a ITINN que inician pautas basadas en ITINN de primera generación (NVP o EFV [OR: 3,0])¹⁰⁰, aunque probablemente se trate de un efecto de familia.

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

El fenómeno de la inmigración obliga a valorar asimismo el origen de los pacientes con infección por VIH-1 en situación de fracaso virológico. El uso de NVP en dosis única como profilaxis de transmisión maternoinfantil, el TAR poco potente, la escasa monitorización o problemas de distribución y almacenaje de los FAR, etc., explican el aumento de incidencia de fracaso virológico en determinados países con escasos recursos económicos. Una elevada proporción de estos pacientes son portadores de VIH-1 de subtipos no-B y, por tanto, con patrones de mutaciones de resistencia potencialmente distintos. Existe una mayor predisposición a seleccionar las mutaciones K65R, K70E, K103N, V106M, y Y181C en el subtipo C, y en general hay menos experiencia con FAR en subtipos no-B⁴¹⁸. La prevalencia de subtipos no-B se está incrementando en España, alcanzando el 15% entre los seroconvertidores recientes (a partir de 2005)⁴¹⁵. La introducción de subtipos no-B en España se ha asociado claramente con la inmigración⁸⁷. Por otra parte, algunos pacientes de origen subsahariano padecen infección por VIH-2 o infección dual por VIH-1 y VIH-2. El VIH-2 desarrolla patrones diferentes de mutaciones tras la exposición a ITIAN y es intrínsecamente resistente a ITINN y ENF.

Criterios de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso virológico

Ante un fracaso virológico es recomendable repetir la CVP para confirmarlo y cambiar el TAR lo antes posible para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de este modo la respuesta al nuevo tratamiento.

Los *blips* son valores aislados de CVP cerca del umbral de detección (50 copias/ml, y especialmente 20 copias/ml) en pacientes en TAR y con CVP suprimida, que vuelve a reportarse como suprimido en el control posterior sin cambio del TAR. Habitualmente son valores < 200 copias/ml. En la mayoría de los estudios los *blips* aislados no se asocian con un mayor riesgo de fracaso, pero sí con una mayor frecuencia posterior de *blips*. Sin embargo, si se presentan en más de una ocasión sí se relacionan con un incremento en el riesgo de fracaso virológico, e incluso se ha observado evolución genética y selección de resistencias durante los *blips* frecuentes. En un paciente con *blips* frecuentes debe evaluarse la potencia del TAR, y especialmente la adherencia al mismo, así como asegurarse de que el régimen de TAR administrado tenga una elevada barrera genética frente al desarrollo de resistencia.

Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico

El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (< 50 copias/ml). Para ello se debe instaurar un nuevo régimen con 3 FAR plenamente activos siempre que esto sea posible, o sus equivalentes en caso de FAR con actividad intermedia³. No hay ningún dato respecto a pautas de solo 2 FAR activos en TAR de rescate, a pesar de que potencialmente podrían ser suficientes en algunos escenarios de rescate precoz con escasa resistencia, baja CVP y cifra elevada de linfocitos CD4⁺, y siempre que incluyan un IP/r activo⁴¹⁹. Cuando no pueda disponerse de 3 FAR activos, se contará con otros que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y tengan la mejor tolerabilidad posible.

No se debe retrasar el cambio de TAR. A partir de datos de los estudios TORO ya se establecieron 4 factores asociados a la eficacia virológica del TAR de rescate: a) recuento de linfocitos CD4 $\geq$ 100 células/ μ l (OR: 2,1; IC 95%: 1,5-3,1); b) CVP basal < 5 log₁₀ (OR: 1,8; IC 95%: 1,2-2,6); c) haber recibido $\leq$ 10 FAR los individuos multitratados (OR: 2,4; IC 95%: 1,6-3,4), y d) disponer de 2 o más FAR activos en el nuevo TAR (OR: 2,3; IC 95%: 1,6-3,3).

En todos los estudios de rescate se han identificado como factores de mala respuesta una CVP elevada (habitualmente definida como >100.000 copias/ml) y cifras bajas de linfocitos CD4⁺⁴²⁰. Estos sujetos, debido a su mayor riesgo de fracaso virológico, deben tratarse con pautas especialmente validadas y con la mayor potencia antirretroviral posible.

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

- **Facilitar la adherencia al TAR.** La mala adherencia suele ser la causa de la mayoría de los fracasos virológicos. Antes de iniciar el TAR de rescate hay que identificar las causas de mala adherencia y se deben tomar medidas para corregirlas, pues en caso contrario se reproducirán tras el nuevo TAR de rescate. El nuevo régimen de TAR debe ser lo más cómodo de tomar y lo mejor tolerado posible. En algunos grupos de pacientes con mala adherencia al TAR se debe procurar que el tratamiento sea directamente observado, o al menos supervisado con frecuencia. No hay datos que confirmen que la adherencia sea mejor con pautas de rescate QD que con pautas BID, por lo que nunca debe escogerse una pauta QD solo para facilitar la adherencia, si no tiene la eficacia óptima para esa situación de rescate.
- **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 pacientes^{421,422}. Los resultados más útiles se obtienen si esta prueba se realiza mientras el paciente está tomando el régimen de TAR que ha fracasado. En España se usa habitualmente el genotipo. En su interpretación debe tenerse en cuenta que las mutaciones detectadas están presentes con seguridad. Sin embargo, las no detectadas pueden encontrarse en poblaciones minoritarias (menores al 15-20% de la población viral total) y pueden no detectarse en el genotipo poblacional. Cuanto más tiempo transcurra entre la suspensión del TAR y la realización del genotipo, más fácil es que desaparezcan las mutaciones, especialmente las que causan mayor deterioro en la *fitness* o capacidad replicativa viral, que desaparecen con mayor rapidez al ceder la presión farmacológica que las mantenía. En los casos en que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado), pues ello ha demostrado que mejora la eficacia en la elección del nuevo régimen antirretroviral respecto a la valoración aislada del genotipo del último fracaso^{87,423}. Existen ciertas discordancias menores, según sea el sistema con el que se realiza la interpretación de las resistencias. La concordancia mayor se observa en los ITINN (93%) y en los IP (84%); en cambio, para los ITIAN solo es del 76%. Aunque es preferible disponer de una muestra con una CVP >1.000 copias/ml para realizar el genotipado de VIH-1, la rentabilidad de su realización por debajo de este valor sigue siendo elevada, por lo que en ningún caso debe dejar de realizarse el estudio de resistencias solo por este motivo, debido a su mayor riesgo de fracaso virológico⁴²⁴.
- **Tropismo.** Debe determinarse sistemáticamente el tropismo del VIH-1 en cada fracaso virológico, exceptuando los casos en que previamente ya se haya documentado la existencia de tropismo no-R5. La determinación debe realizarse simultáneamente con el genotipo estándar, y su resultado debe ser evaluado conjuntamente con el del genotipo de la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa, si procede.
- **Revisar el historial de tratamiento del paciente.** Identificar FAR que no fueron tolerados en el pasado, así como identificar fracasos virológicos previos durante el tratamiento con pautas de baja barrera genética. Especialmente en aquellos episodios en que no se realizara estudio genotípico de resistencias próximo a la fecha de fracaso, debe sospecharse la presencia de mutaciones que confieran resistencia frente a 3TC/FTC o ITINN de primera generación, que en genotipos posteriores (años) pueden haber desaparecido.
- **Índice ponderado de resistencia genotípica para cada fármaco.** La interpretación de las pruebas de resistencia genotípicas depende del número, del tipo y del patrón de mutaciones seleccionadas. En la actualidad se han desarrollado índices ponderados (*scores*) que definen la sensibilidad a determinados FAR (ATV/r, SQV/r, LPV/r, TPV/r, y ETR) basados en datos extraídos de estudios realizados en la vida real. Algunos algoritmos de interpretación, como el español de la RIS (véase más adelante) o el de Stanford (disponible en <http://hivdb.stanford.edu/>), ponderan el peso de las mutaciones para todos los FAR, incluidos los inhibidores de la integrasa. Estos *scores* marcan el «peso» o valor de cada una de las mutaciones según el grado de resistencia (valores negativos) o de hipersusceptibilidad (valores positivos), siendo de gran utilidad en la valoración de la actividad de los FAR que se plantean incluir en el TAR de rescate⁴²⁵. 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 IP, a pesar de que en él todas las mutaciones cuentan por igual. Otra aproximación es el cociente 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 viral. A pesar de su interesante valor teórico, no se ha establecido su uso en la práctica clínica.
- **Pruebas de resistencia genotípicas con mayor sensibilidad.** La PCR alelo específica y diferentes plataformas de *ultradeep sequencing* —454 Roche, myseq Illumina— se encuentran en un grado avanzado de desarrollo y son metodologías que permiten encontrar variantes virales minoritarias (o en baja cantidad, en porcentajes de la población viral del 0,1-15%) con mutaciones de resistencia, que no son detectadas mediante el genotipo estándar o poblacional¹⁰⁰. Las técnicas basadas en PCR tienen la mayor sensibilidad teórica para detectar variantes minoritarias puntuales, pero presentan bastantes limitaciones técnicas. Las técnicas ultrasensibles basadas en la ultrasecuenciación (tecnología 454) aumentan la sensibilidad de detección de mutaciones minoritarias y, al disponer de secuencias completas independientes, permiten establecer nítidamente su asociación, realizar estudios filogenéticos más completos y estudiar la evolución en el tiempo de las diferentes poblaciones. Está bien establecido actualmente que la existencia de mutaciones minoritarias condiciona la respuesta a un TAR basado en ITINN de primera generación (NVP o EFV). Esto es debido a que la presencia de una sola mutación produce resistencia de alto nivel al fármaco. Es la única situación en que hasta ahora se ha podido demostrar el impacto clínico de las mutaciones minoritarias^{94,95}. La presencia de variantes con K103N en un nivel >2.000 copias/ml o $>2\%$ de la población viral se ha correlacionado con mayores tasas (OR: 47,4) de fracaso virológico a EFV⁴²⁶. Es de esperar que acabe confirmando así mismo el impacto de las mutaciones minoritarias frente a otros FAR de baja barrera genética, especialmente los inhibidores de la integrasa (RAL) y 3TC o FTC. Asimismo, es posible que sean determinantes respecto a FAR con mayor barrera genética, pero en las situaciones en que, existiendo ya mutaciones que comporten una resistencia de nivel bajo/intermedio, la detección de otras mutaciones (aunque por debajo del 15-20%) pueda comportar un incremento significativo de la resistencia, por ejemplo frente a ETR. Contrariamente, la presencia de mutaciones minoritarias no tiene impacto en la respuesta a pautas triples basadas en IP/r en pacientes sin tratamiento previo^{427,428}.

- **Monitorización plasmática de las concentraciones de fármacos.** Es poco útil en la actualidad en la optimización de un TAR de rescate debido a la existencia de datos clínicos muy sólidos con las pautas actuales de rescate y a la variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos de los FAR. En casos seleccionados, puede ayudar a optimizar el TAR, mejorando así su eficacia⁴²⁹ (véase el apartado de farmacocinética).

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 la acumulación de mutaciones y permiten secuenciar FAR, incluso dentro de cada familia. Con los FAR actualmente disponibles resulta sencillo diseñar un TAR de rescate precoz, aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias y tropismo del VIH-1.

En el caso de pacientes que iniciaran el tratamiento con 3 ITIAN, las mutaciones más frecuentes son: la M184V/I con TAM, si el esquema incluía ITIAN timidínicos, o con la K65R (TDF) o L74V y Y115F (ABC), si el TAR incluía ITIAN no timidínicos.

Si el fracaso es con una pauta con 2 ITIAN y un ITINN, una única mutación (por ejemplo: K103N, L100I, Y181C) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP. El patrón de mutaciones es ligeramente distinto según que la pauta incluya NVP (Y181C, K103N, G190A, K101E, A98G) o EFV (K103N, L100I, Y188L, G190A, K101E). El fracaso virológico se acompaña habitualmente de otras mutaciones a ITIAN (M184V, L74V o K65R) con una incidencia superior a lo que ocurre cuando el primer régimen está compuesto por 2 ITIAN y un IP/r, que protege mejor la actividad de los ITIAN. Un cambio precoz evita la acumulación de mutaciones de resistencia que comprometería la eficacia de los ITINN de nueva generación. En este escenario la utilización de ETR puede estar comprometida según sea el patrón de mutaciones seleccionado (véase más adelante). Aunque ha existido debate acerca de si los fracasos a NVP seleccionan mayor resistencia frente a ETR que los fracasos a EFV, debido a que el patrón de mutaciones que finalmente se selecciona es complejo, en el análisis con mayor poder estadístico realizado sobre un estudio aleatorizado (estudios DUET, con 599 pacientes tratados) los fracasos previos a NVP no se asociaron con una peor respuesta a ETR que los fracasos a EFV, aunque su impacto pudo quedar diluido por la actividad de DRV/r⁴²⁰.

El uso de IP/r en el primer TAR ha reducido significativamente el número de fracasos virológicos y la selección de mutaciones frente a los IP y a los FAR acompañantes. Todos los IP/r tienen una elevada barrera genética y, de hecho, solo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias o secundarias frente al IP en un primer fracaso virológico, aunque nunca condicionan resistencia fenotípica al IP. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere la acumulación de varias mutaciones en el gen de la proteasa. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por un IP (no potenciado) que no presentan resistencia cruzada con otros IP. Se consideran mutaciones específicas o *signature mutations*: D30N (NFV), I47A y L76V (LPV), G48V (SQV), I50L (ATV) o I50V (FPV y DRV), y alguna de ellas puede, por el contrario, producir hipersusceptibilidad a otros IP: la I47A confiere elevada resistencia fenotípica a LPV (>100 veces), resistencia cruzada con FPV e hipersusceptibilidad a SQV; la I50L causa hipersusceptibilidad a todos los IP excepto a ATV, y la I50V causa resistencia a LPV, FPV y DRV e hipersusceptibilidad a TPV. Otras mutaciones, en cambio, causan resistencia cruzada a la mayoría de IP (I54L, I84V). 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, Universidad de Stanford, o la Plataforma de Resistencias de la RIS). El rescate de un tratamiento

a 2 ITIAN más un IP/r debe realizarse con 3 FAR activos, que pueden incluir ITINN, ITIAN, IP/r y otros de las nuevas familias.

Con frecuencia, el fracaso virológico del primer TAR puede seleccionar mutaciones de resistencia (M184V, K65R, L74V, etc.) que comprometen la actividad de ABC y parcialmente también la de TDF. Ello obligaba utilizar ITIAN timidínicos (AZT especialmente, o d4T) en los tratamientos de segunda línea, que se han asociado con toxicidad crónica y a menudo irreparable (toxicidad mitocondrial, lipoatrofia, resistencia insulínica y otras alteraciones metabólicas). Actualmente se puede evitar el uso de estos análogos timidínicos gracias a su sustitución por FAR de las nuevas familias.

Si se pretende utilizar un IP/r, DRV/r ha demostrado ser más eficaz que LPV/r en determinadas situaciones en este entorno de rescate «precoz» o con fracaso limitado a pautas previas (estudio TITAN).

TITAN. Es un ensayo en fase III, aleatorizado, que comparó la eficacia de DRV/r frente a LPV/r, ambos con un tratamiento optimizado, en pacientes en fracaso virológico pero con menor número de tratamientos previos que en los estudios POWER. Los criterios de inclusión fueron: CVP >1.000 copias/ml, duración del TAR ≥12 semanas, y que nunca hubieran recibido LPV/r. Los datos deberían analizarse con criterios de no-inferioridad. No obstante, con la finalidad de realizar una comparación entre ambas opciones terapéuticas, el diseño del estudio recogía a priori que se realizaría un estudio de superioridad por ITT en caso de cumplirse la no-inferioridad. Se incluyeron 595 pacientes. A las 48 semanas se observó (ITT) que el 77% de los pacientes tratados con DRV/r y el 67% del grupo LPV/r alcanzaron la variable principal del estudio: CVP <400 copias/ml (diferencia media estimada: 10%; IC 95%: 2-17; p <0,001). DRV/r cumplió, por tanto, los criterios de superioridad frente a LPV/r. También se observaron diferencias con criterios de superioridad de DRV/r cuando se analizó la proporción con CVP <50 copias/ml (71% frente al 60%; diferencia media estimada: 11%; IC 95%: 3-19; p = 0,005). En el análisis de subgrupos respecto a CVP <50 copias/ml, DRV/r resultó también superior a LPV/r si: la cifra basal de linfocitos CD4⁺ era baja, la CVP era >100.000 copias/ml, existía ≥1 mutación primaria a IP, *fold-change* de LPV/r >10 o *fold-change* a DRV <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 lo hizo el 36% (20/56) del grupo LPV/r. Las mutaciones frente a ITIAN fueron menos frecuentes en el grupo de DRV/r (14% frente al 27%). La seguridad y la tolerancia de DRV/r fueron comparables a las de LPV/r, con menos diarrea de grado 2-4 y mejor perfil lipídico.

ODIN. Es un estudio en fase IIIb, que ha comparado las dosis de DRV/r 800/100 QD frente a 600/100 BID junto a un régimen de rescate que solo incluía ITIAN en pacientes con fracaso a un TAR y que no presentarían ninguna mutación frente a DRV (*score* de la IAS-USA). Incluyó 590 pacientes con CVP >1.000 copias/ml y un recuento de CD4 >50 células/μl. El objetivo primario fue la demostración de la no-inferioridad de la dosis QD de DRV/r en el porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/ml (ITT-TLOVR, delta predefinido del 12%). A las 48 semanas el porcentaje fue del 72,1% para la dosis QD y del 70,9% para la dosis BID (diferencia: 1,2%; IC 95%: -6,1-8,5%), cumpliendo, pues, el criterio de no-inferioridad. La evolución del recuento de linfocitos CD4 fue similar entre ambas ramas. Solo uno de 294 pacientes de la rama QD desarrolló una mutación de resistencia a DRV durante el fracaso, frente a ninguno en la rama BID. La tasa de efectos adversos de grados 3/4 se redujo a la mitad en el grupo QD (7,8% frente al 15,2%) y las concentraciones plasmáticas de colesterol total, de colesterol LDL y de triglicéridos fueron significativamente menores en la rama QD. Debe destacarse

que en realidad el 46% de los pacientes incluidos no habían recibido ningún IP y que la mediana de mutaciones primarias para IP fue de 0, por lo que la aplicación de los resultados de este estudio en pacientes con varias mutaciones primarias en la proteasa es limitada¹⁰⁵. El estudio establece la no-inferioridad de la pauta de DRV/r QD en pacientes que no han recibido previamente IP y en los que no presentan mutaciones primarias en la proteasa.

Lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia. En el estudio HIV STAR 195 sujetos que habían presentado fracaso virológico a su primer TAR triple basado en ITINN de primera generación (86% NVP, 14% EFV) fueron aleatorizados a recibir un régimen de rescate con LPV/r en monoterapia (400/100 mg BID) frente a LPV/r asociado a TDF+3TC⁴³⁰. Ninguno había sido previamente tratado con IP. El 82% habían seleccionado la mutación M184V frente a 3TC, el 6,7% la K65R, y el 29% ≥ 3 TAM. A las 48 semanas las tasas de sujetos con CVP < 50 copias/ml fueron del 61,2 y del 82,5%, respectivamente (OR de fracaso virológico para LPV/r monoterapia: 2,5; IC 95%: 1,3–4,9; $p=0,01$), por análisis ITT en el que las pérdidas o la adición de ITIAN se consideraron fracasos. Asimismo, el estudio ACTGA5230, a pesar de no disponer de una rama de control, ha confirmado estos resultados, puesto que en 122 sujetos con fracaso a un TAR de primera línea formado por 2 ITIAN y un ITINAN, su rescate con LPV/r en monoterapia se asoció a tasas bajas de indetectabilidad en la semana 24 (63% con CVP < 50 copias/ml)⁴³¹.

Así pues, LPV/r en monoterapia no es un fármaco de elección en TAR de rescate en pacientes que fracasan a una primera línea de TAR triple basado en ITINN, a pesar de que no hayan recibido nunca IP.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de segunda generación

Etravirina. Etravirina es un ITINN de segunda generación activo frente a determinadas cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP.

Estudio TMC125-C227. Fue un estudio aleatorizado, abierto, en fase II, que evaluó la utilidad de ETR en TAR de rescate precoz. Se incluyeron 116 pacientes que nunca habían estado expuestos a IP pero que tenían mutaciones de resistencia a ITINN por fracaso de un régimen de TAR previo con ITINN, interrupción de un ITINN o profilaxis de transmisión vertical con ITINN. Se utilizó una dosis de ETR de 800 mg BID, en una formulación anterior a la actual, que ofrecía una farmacocinética similar a la obtenida con los 200 mg BID actuales. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ETR o el IP seleccionado por el investigador (potenciado con RTV en el 96,5%, mayoritariamente [63%] con LPV/r), siempre junto a 2 ITIAN. Más del 90% de sujetos tenía alguna mutación frente a ITINN (K103N la más frecuente) y el 70% tenían ≥ 2 de ellas. Asimismo presentaban una media de 2 mutaciones frente a ITIAN y el 37% de los pacientes reciclaron al menos un ITIAN. El estudio se suspendió prematuramente al confirmarse una peor respuesta en la rama de ETR que en la que recibió IP. Este estudio es un ejemplo de la necesidad de utilizar más de 2 FAR activos y evitar la monoterapia funcional en pacientes pretratados.

ETR no es una opción óptima en el rescate de pacientes que no han sido tratados con IP, que han fracasado a regímenes de TAR triple basados en ITINN de primera generación y han seleccionado resistencia frente a ITIAN e ITINN. Su utilidad en el rescate de primeras líneas de TAR triple basado en ITINN en que no se haya seleccionado resistencia significativa en el fracaso no ha sido evaluada.

Recomendaciones de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso virológico precoz

- El cambio del TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar la acumulación de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. (A-II)
- El TAR nuevo debe contener 3 fármacos totalmente activos según los estudios de resistencia, o su equivalente si se incluyen fármacos parcialmente activos. (A-I)
- Se debe conseguir CVP indetectable (< 50 copias/ml) en cualquier tratamiento de rescate. (A-I)
- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo (A-II). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precozmente posible tras la suspensión. Si se dispone de pruebas genotípicas previas, debe tenerse siempre en cuenta el conjunto total de mutaciones detectadas (genotipo acumulado). (A-II)
- En la elección del nuevo TAR 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. (B-II)
- En fracasos a una primera línea de TAR triple basada en ITINN de primera generación, el TAR de rescate basado en ETR es inferior al basado en un IP/r, por lo que ETR no constituye una elección preferente en este contexto. (A-I)
- DRV/r (600/100 mg BID) ha demostrado superioridad frente a LPV/r BID como IP/r de elección en tratamiento de rescate precoz, siendo el fármaco de elección. Los estudios tienen suficiente poder estadístico para confirmar esta superioridad si existe al menos una mutación primaria en la proteasa, pero no si no existe ninguna (A-I). Puede utilizarse la dosificación 800/100 mg QD en sujetos que no hayan recibido previamente IP, y/o que habiéndolos recibido no presenten mutaciones para DRV ni mutaciones primarias en la proteasa. (A-I)
- Deben evitarse los análogos de timidina en el tratamiento de rescate si existen otras alternativas. (A-I)

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

El tratamiento tras el fracaso virológico de al menos 2 líneas de TAR se ha denominado terapia de rescate avanzado. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las 3 familias de FAR más utilizadas: ITIAN, ITINN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos todavía existen algunos FAR que conservan actividad moderada o elevada frente al VIH-1.

Existen numerosos ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. En todos ellos se han utilizado un IP/r, una pareja de ITIAN y el fármaco nuevo en evaluación. Son estudios difícilmente comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, de los tratamientos previos, de los criterios de eficacia, del tiempo de seguimiento y del tipo de terapia optimizada utilizada dependiendo de los fármacos disponibles comercialmente en la época de realización del estudio.

Tanto ENF como TPV/r, DRV/r, ETR, MVC y RAL han demostrado superioridad frente a placebo en todos los parámetros de eficacia en sus respectivos estudios principales, siempre en combinación con el mejor tratamiento optimizado disponible en el momento de realización del estudio^{432–438}. No existen estudios comparativos entre ellos en TAR de rescate.

Inhibidores de la proteasa potenciados

Lopinavir/r. La experiencia de LPV/r en terapia de rescate se ha obtenido de los ensayos clínicos realizados con el resto de IP/r que utilizaron LPV/r como IP comparador (véase más adelante). Tanto TPV/r como DRV/r han demostrado superioridad respecto a LPV/r

en este escenario. LPV/r no es un fármaco de elección en TAR de rescate avanzado.

Fosamprenavir

CONTEXT. CONTEXT es un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase III que comparó la eficacia de FPV/r frente a LPV/r, ambos con 2 ITIAN en pacientes tratados previamente con uno o 2 IP. Se incluyeron 300 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir FPV/r (1.400/200 mg QD), FPV/r (700/100 mg BID) o LPV/r (400/100 mg BID). Los resultados mostraron que FPV/r QD era inferior a LPV/r y no se pudo demostrar la no-inferioridad de FPV/r BID frente a LPV/r. La proporción de pacientes con CVP < 400 y a 50 copias/ml a las 48 semanas fue del 50 y del 37%, respectivamente, para FPV/r QD, del 58 y del 46% para FPV/r BID, y del 61 y del 50% para LPV/r. FPV/r no es un fármaco de elección en TAR de rescate.

Saquinavir

MaxCmin2. Evaluó la eficacia de SQV/r (1.000/100 mg BID) frente a LPV/r (400/100 mg BID) en un estudio abierto y aleatorizado que incluyó 339 pacientes. A las 48 semanas (ITT, interrupción=fracaso) el 25% de los tratados con LPV/r y el 39% de los tratados con SQV/r presentaron fracaso terapéutico definido como CVP $\geq$ 200 copias/ml en cualquier momento del estudio ($p=0,005$). El tiempo hasta el fracaso fue similar con ambas pautas ($p=0,27$). 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 brazo con SQV/r. SQV/r no es un fármaco de elección en TAR de rescate.

Atazanavir

AI424 045. El estudio AI424 045 comparó ATV/r frente a ATV más SQV y frente a LPV/r en pacientes en fracaso virológico. Se requería una CVP > 1.000 copias/ml, que hubieran realizado al menos 2 regímenes previos y experiencia con algún FAR de las 3 clases (ITIAN, ITINN e IP). Todos los pacientes recibieron además TDF y otro ITIAN. A la semana 24 se demostró que la eficacia del brazo que combinaba ATV y SQV era inferior a LPV/r, por lo que se dio opción de cambiar el tratamiento. Tanto a las 24 como a las 48 semanas ATV/r resultó no inferior a LPV/r respecto al criterio de valoración primario (reducción de CVP) y la consecución de CVP < 50 o 400 copias/ml. Sin embargo, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias fue del 38% en el grupo de ATV/r frente al 45% en el de LPV/r. A las 96 semanas el criterio de valoración primario demostró una eficacia similar de ATV/r ($-2,29 \log_{10}$) y LPV/r ($-2,08 \log_{10}$). En los pacientes en tratamiento la proporción con CVP indetectable fue similar en ambos brazos, pero el estudio carece de poder estadístico para demostrar diferencias para este objetivo secundario. En un subestudio que analizó la respuesta virológica a las 48 semanas según la presencia de mutaciones en las posiciones D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, F53, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 y L90, la respuesta fue similar si había ≤ 4 mutaciones. Sin embargo, cuando el número de ellas era ≥ 5 , ningún paciente (0/9) del grupo de ATV/r y 5/18 (28%) de los de LPV/r lograron la indetectabilidad. Por otra parte, se identificaron mutaciones asociadas a resistencia a ambos fármacos. Las mutaciones en las posiciones M46, I54, I84, o L90 reducen la eficacia de ATV/r a menos de un 30%, al igual que las posiciones M46, I54 o I84 en LPV/r. ATV/r no es un fármaco de elección en TAR de rescate avanzado.

Tipranavir

RESIST 1 y 2. Los RESIST son estudios en fase III en los que se comparó TPV/r con otro IP/r elegido por cada investigador. Los criterios de inclusión exigían recibir una pauta con IP, estar en situación de fracaso virológico (CVP > 1.000 copias/ml) y haber en el estudio genotípico ≥ 1 mutación primaria en los codones D30, M46, G48, I50, V82, I84 o L90, y ≤ 2 en los codones L33, V82, I84 o L90. Los

pacientes fueron aleatorizados a TPV/r o un IP/r comparador. A todos los pacientes se les administró un tratamiento optimizado que solo podía incluir ENF de entre los nuevos fármacos. Los pacientes partían de CVP elevadas (mediana de 4,8 $\log_{10}$ copias/ml) y CD4 bajos (mediana < 200 células/ μ l). En el RESIST-1 la mayoría de los pacientes del IP/r comparador recibieron LPV/r (61%), mientras que en el RESIST-2 los más usados fueron APV/r (40%) y LPV/r (38%). ENF se indicó en el 36% de los pacientes del RESIST-1 y en el 12% de los del RESIST-2 (había pacientes tratados previamente con este fármaco).

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

Mutaciones de resistencia a tipranavir

Se han identificado 19 mutaciones en 14 posiciones de aminoácidos (L10V, L24I, M36I, K43T, M46L, I47V, I50L/V, I54A/L/M/V, I54L, Q58E, T74P, L76V, V82L/T, N83D y I84V) asociadas con resistencia a TPV. Según el «peso» que tengan en la respuesta al tratamiento con TPV (favorezcan la respuesta, tengan un impacto reducido o un gran impacto en la resistencia) se les ha dado un valor en el score actualizado (L10V: 1; L24I: -2; M36I: 2; K43T: 2; M46L: 1; I47V: 6; I50L/V: -4; I54A/M/V: 3; I54L: -7; Q58E: 5; T74P: 6; L76V: -2; V82L/T: 5; N83D: 4, y I84V: 2). En la elaboración de este score se ha tenido en cuenta la eficacia de la medicación que acompañaba a TPV. Cuando el score era ≤ 3 la respuesta en las semanas 8 y 48 es máxima y mínima si el score es > 10. La proporción de pacientes que respondían aumentaba cuanto mayor era la eficacia del régimen acompañante⁴³⁹. Su perfil de mutaciones que le confieren resistencia difiere ligeramente del de DRV, por lo que puede plantearse su uso en el rescate de determinados fracasos a DRV. No obstante, ambos comparten las mutaciones L33F, I47V, I54M, T74P y I84V, por lo que es realmente infrecuente encontrarse con cepas en las que la diferencia de actividad estimada entre ambos sea clínicamente significativa.

Debido a que requiere una dosis mayor de RTV (200 mg BID), tiene un peor perfil de interacciones farmacocinéticas, posee una incidencia de trastornos lipídicos y digestivos menos favorable que DRV (a pesar de que no se han comparado directamente), y a que no hay experiencia de su utilización con MVC, ETR o RAL, su uso ha quedado restringido a aquellos casos en que su actividad residual estimada sea claramente superior a la de DRV/r BID, y no se requiera el uso de ETR (contraindicada con TPV/r).

Darunavir

Presenta una alta afinidad por la proteasa y es muy potente in vitro e in vivo frente a la cepa salvaje y las mutantes con resistencias a múltiples FAR, incluyendo IP/r. Tiene un patrón relativamente específico de mutaciones en la proteasa, diferenciado en gran parte respecto al resto de IP, lo que le permite mantener actividad frente a gran parte de las mutaciones habitualmente seleccionadas por el resto de IP.

Es el IP/r de elección en un TAR de rescate avanzado, a dosis BID (600/100 mg BID), y debe incluirse siempre en el régimen de rescate, exceptuando casos de toxicidad intratable o resistencia adquirida de alto nivel al fármaco (muy infrecuente).

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/r comparador, asociados ambos a una selección optimizada de otros FAR. Los pacientes incluidos tenían CVP > 1.000 copias/ml, habían sido tratados previamente con FAR de las 3 familias y tenían ≥ 1 mutación primaria a IP. La aleatorización se estratificó por el número de

mutaciones, la CVP y el uso de ENF. A las 24 semanas, la dosis de DRV/r se unificó a 600/100 mg BID. En el análisis combinado de ambos estudios, a las 48 semanas, se incluyeron solamente los pacientes que recibieron la dosis de DRV/r de 600/100 mg BID desde el principio ($n=131$) frente al grupo control ($n=120$). La variable principal de eficacia fue la respuesta virológica confirmada (reducción de la CVP $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml y tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica, TLOVR). En cuanto a eficacia, la reducción de la CVP se alcanzó en 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 CVP <50 copias/ml (ITT-TLOVR) fue del 45% en los tratados con DRV/r y del 10% en el grupo control. La eficacia superior de DRV/r frente al IP/r comparador se mantuvo independientemente del uso de ENF, de la CVP basal, de las mutaciones primarias frente a IP o del número de FAR activos en la terapia optimizada. En la semana 96 el 39% de los tratados con DRV/r y el 9% del grupo comparador persistían con CVP <50 copias/ml ($p<0,001$, ITT-TLOVR).

El estudio POWER 3 incrementó los datos de eficacia, seguridad y tolerancia de DRV/r (dosis de 600/100 mg BID), ratificando los resultados obtenidos en los estudios POWER 1 y 2, y no dispone de rama control. En la semana 144, el 37 y el 9% de los pacientes, respectivamente, persistían con CVP <50 copias/ml.

TITAN. Ha sido analizado anteriormente.

GRACE. El estudio GRACE (*Gender, Race and Clinical Experience*) es un estudio en fase IIIb, multicéntrico y abierto, que incluyó pacientes con experiencia previa a FAR y con una CVP ≥ 1.000 copias/ml. Todos los pacientes recibieron DRV/r 600/100 mg BID con un tratamiento optimizado que incluía ITIAN y ITINN, incluida ETR. El objetivo principal fue evaluar si había diferencias en función del sexo o la raza de los pacientes respecto a la eficacia (CVP <50 copias/ml) del tratamiento a las 48 semanas. Se incluyeron 429 pacientes, de los cuales el 67% eran mujeres y el 84% eran de raza negra. El 32,8% de las mujeres suspendieron el TAR frente al 23,2% de los hombres ($p<0,05$). En la semana 48, en el análisis en ITT-TLOVR, el 50,9% de las mujeres y el 58,5% de los hombres alcanzaron una CVP <50 copias/ml. Las diferencias en la respuesta virológica ajustada por la CVP y recuento de linfocitos CD4⁺ basales fue $-9,6$ (IC95%: $-19,85-0,68$). En el análisis en ITT-TLOVR, en el que se censuraron los pacientes que fracasaron por causas diferentes al fracaso virológico, el 73% de las mujeres y el 73,5% de los hombres alcanzaron una CVP <50 copias/ml (diferencia: $-3,9$; IC95%: $-13,89-6,02$). Los autores resaltaron la eficacia y la seguridad de DRV/r en el TAR de rescate, tanto en hombres como en mujeres, aunque una elevada proporción de mujeres abandonan el TAR por razones distintas al fracaso virológico.

ODIN. Ha sido analizado anteriormente.

Mutaciones de resistencia a darunavir

Se han identificado 11 mutaciones en el gen de la proteasa (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V) relacionadas con pérdida de sensibilidad a DRV. La respuesta virológica a DRV/r en TAR de rescate se va reduciendo paralelamente al número de estas mutaciones, al igual que sucede con todos los IP/r y ETR. Los porcentajes de respuesta (CVP <50 copias/ml a 48 semanas) con 0, 1, 2 y 3 mutaciones fue del 72, del 53, del 37 y del 29%, respectivamente, en los estudios POWER (7% con ≥ 4 mutaciones).

Este dato debe ser muy tenido en cuenta para valorar el número de FAR acompañantes en el régimen de rescate según la actividad residual de DRV cuando esta esté comprometida.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de segunda generación

Etravirina. Etravirina es un ITINN de segunda generación activo frente a determinadas cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia frente a EFV y NVP.

DUET 1 y 2. Los ensayos clínicos en fase III DUET se diseñaron para analizar la eficacia y la seguridad de ETR en pacientes con experiencia previa a múltiples FAR. Con un diseño similar, DUET 1 y 2 son ensayos multinacionales, paralelos, aleatorizados a doble ciego, de ETR frente a placebo. Los criterios de inclusión fueron: CVP >5.000 copias/ml, TAR estable durante al menos 8 semanas, presencia de ≥ 1 mutación frente a ITINN y ≥ 3 mutaciones frente a IP. Todos los pacientes recibieron DRV/r e ITIAN según terapia optimizada. El uso de ENF fue opcional. La variable principal del estudio era una CVP <50 copias/ml en la semana 24 (análisis por ITT y TLOVR). Se incluyeron 612 pacientes en el DUET 1 y 591 en el DUET 2. Los resultados fueron: CVP <50 copias/ml en tratados con ETR: 56% en el DUET 1 y 62% en el DUET 2, frente al 39 y el 44% en los grupos placebo, respectivamente ($p<0,01$ y $p<0,001$). La CVP se redujo en 2,4 y 2,3 $\log_{10}$ en los grupos con ETR y 2,3 y 1,7 $\log_{10}$ en los de placebo (diferencia sin significación estadística). Entre los pacientes que recibieron ETR y ENF en el tratamiento optimizado, el 60 y el 73% alcanzaron una CVP <50 copias/ml, frente al 56 y el 68% en los de los grupos placebo, respectivamente. Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas confirman los datos previos, y el 61% de los pacientes con ETR alcanzaron una CVP <50 copias/ml frente al 40% de los pacientes asignados al grupo placebo ($p<0,0001$); el descenso de la CVP fue de $-2,25 \log_{10}$ y $-1,49 \log_{10}$, respectivamente⁴²⁰. En la semana 96, el análisis combinado de ambos estudios indica que la eficacia de ETR más terapia optimizada fue superior a la del tratamiento comparador: 57% frente al 36%, respectivamente ($p<0,001$). El 91% de los pacientes asignados a ETR que alcanzaron una CVP <50 copias en la semana 48 persistían con la misma eficacia virológica en la semana 96. Por otra parte, el número de eventos 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 exclusivamente los pacientes de ambos grupos que además recibían ENF habiéndola utilizado previamente (5,9% en el grupo de ETR frente al 10,1% en el grupo placebo; $p=0,02$).

La tolerancia a la ETR fue buena, y el efecto secundario más frecuente fue un exantema leve o moderado. Este lo manifestaron el 19% de los pacientes tratados con ETR frente al 12% de los del grupo control ($p<0,0001$); apareció en las primeras semanas, la mayoría fue de grado leve-moderado (solo el 1% se consideró de grado 3) y solo en el 2% se retiró el tratamiento por su causa. Hubo una incidencia más elevada de exantema entre las mujeres. Un tercio (32%) de las mujeres que recibieron DRV/r + ETR desarrollaron exantema, frente al 19% de las que recibieron ETR y placebo. Asimismo, una proporción más elevada de mujeres con DRV/r debió suspender ETR por exantema (5% en el grupo DRV/r + ETR frente al 2% en el grupo ETR + placebo). La historia de exantema previo con NVP o EFV no se asoció con la aparición de exantema frente a ETR⁴²⁰.

Mutaciones de resistencia a etravirina

Se han identificado 17 mutaciones en su *score* ponderado que disminuyen la tasa de respuesta a ETR en los estudios DUET: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S y M230L⁴⁴⁰. Entre estas mutaciones, Y181I/V/C, seguida de L100I, K101P y M230L son las que generan una mayor resistencia a ETR. Estas mutaciones pueden seleccionarse tras el fracaso virológico a ITINN de primera generación, y siempre que vaya a usarse ETR debe evaluarse su actividad si existen mutaciones para ITINN. La puntuación obtenida con la suma de cada mutación se ha

correlacionado con respuesta virológica observada en los estudios DUET.

Por otra parte, la compañía 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, M230L, K238N; valor 2: K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S; valor 1: V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181F, Y189I, G190A/E/T, H221Y, P225H, K238T). En este *score* la puntuación obtenida con la suma de los puntos de cada mutación se correlaciona con el fenotipo. Si el resultado es <4 , ETR tiene un 90% de probabilidades de ser eficaz (*fold change* $<2,9$). La plataforma de resistencias de la Red de Investigación en Sida (RIS) adjudica 2 puntos a las mutaciones Y181C/I/V, L100I, K101P, V179F, G190E, M230L y un punto al resto, considerando resistencia un *score* ≥ 3 .

Los pacientes que han seleccionado K103N como única mutación en su genotipo poblacional tras fracaso a EFV o NVP contienen frecuentemente poblaciones minoritarias con otras mutaciones frente a ITINN. Hasta en el 45% de los casos se encuentran mutaciones específicas frente a ETR⁴⁴¹. No se ha confirmado aún el impacto en la respuesta a una pauta de rescate con ETR de este fenómeno. Sin embargo, en aquellos casos en que tras un fracaso a ITINN de primera generación se aísle alguna mutación frente a ITINN en el genotipo convencional debería confirmarse siempre que sea posible la presencia de otras mutaciones minoritarias, con el fin de seleccionar la mejor pauta de rescate para cada paciente.

Inhibidores de la unión

Enfuvirtida. ENF inhibe la fusión del VIH-1, evitando su penetración y su replicación. Se administra por vía subcutánea 2 veces al día y su principal efecto adverso es la reacción en el punto de inyección (tabla 9).

TORO I y II. Los estudios TORO son 2 ensayos abiertos en fase III en los que se comparó la actividad antiviral de ENF en combinación con una pauta optimizada frente a una pauta optimizada en pacientes en fracaso viral con múltiples tratamientos previos. Se incluyeron alrededor de 1.000 pacientes, con una mediana de CVP

basal >100.000 copias/ml y de linfocitos CD4⁺ <100 células/ μ l. A las 24 semanas el descenso de la CVP fue mayor en los tratados con ENF. ENF produjo un descenso de CVP de $-0,93 \log_{10}$ (TORO I) y $-0,78 \log_{10}$ (TORO II) ($p < 0,0001$ frente a la rama comparadora). A la semana 48, en el análisis combinado de los 2 estudios, el descenso de la CVP fue de $-1,48 \log_{10}$ copias/ml en el grupo de ENF y $-0,63 \log_{10}$ copias/ml en el de tratamiento optimizado ($p < 0,0001$). La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica fue más del doble en el grupo de ENF (descenso CVP $>1 \log_{10}$ del 37% frente al 17%; CVP <400 copias/ml, del 30% frente al 12%, y CVP <50 copias/ml, del 18% frente al 8%; $p < 0,0001$). El tiempo hasta el fracaso del grupo con ENF triplicó al del grupo control (32 y 11 semanas, respectivamente; $p < 0,0001$). Es decir, tanto el análisis primario de eficacia como el resto de análisis secundarios predefinidos demostraron que el tratamiento de rescate era más eficaz cuando se utilizaba ENF.

Se han identificado mutaciones en la región HR1 de la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al ENF (G36D/S, I37V, V38A/M/E, Q39R, Q40H, N42T, N43D). Otras mutaciones o polimorfismos en otras regiones de la envoltura, como por ejemplo la región HR2, podrían disminuir la sensibilidad a ENF⁴⁴². Por ello, secuenciar solo las mutaciones de la región HR1 podría ser inadecuado cuando se sospecha resistencia a ENF. La barrera genética de ENF es típicamente baja y desarrolla resistencia al fármaco con solo una mutación.

Por otra parte, la inclusión de ENF en el régimen de rescate ha demostrado sistemáticamente incrementar las tasas de respuesta en otros estudios en que se evaluaban otros FAR pero se permitía el uso de ENF^{434-438,443}.

La inconveniencia de su administración por vía subcutánea 2 veces al día limita su uso. Un documento de consenso español recomienda su uso en pacientes en los que no se pueda confeccionar un tratamiento óptimo con 3 FAR activos.

Inhibidores del correceptor CCR5

Maraviroc. MVC es el único antagonista del correceptor CCR5 actualmente comercializado. Impide la entrada del virus con tropismo R5. Presenta una actividad potente frente a cepas con tropismo R5 tanto silvestres como con mutaciones para ITIAN, ITINN o IP, con los que no comparte resistencia cruzada.

MOTIVATE 1 y 2. Los estudios MOTIVATE 1 y 2 son 2 ensayos clínicos en fase III y doble ciego en los que se aleatorizó a los pacientes incluidos a recibir MVC (QD o BID) frente a placebo, añadiendo a cada uno de los brazos un tratamiento optimizado. Los criterios de inclusión fueron: CVP >5.000 copias/ml, tropismo R5 y resistencia a ≥ 1 FAR o ≥ 2 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 QD (150 o 300 mg) y 426 MVC BID (150 o 300 mg). La variable principal del estudio fue la reducción de la CVP en la semana 48, y la proporción de pacientes con CVP <400 y a 50 copias/ml fue una variable secundaria.

Los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas muestran que el descenso de CVP fue: MVC QD: $-1,68 \log$; MVC BID: $-1,84 \log$, y grupo placebo: $-0,78 \log$; la proporción de pacientes con CVP <400 copias/ml: 51,7, 56,1 y 22,5%, respectivamente (valor de p frente a placebo $<0,0001$); y CVP <50 copias/ml: 43,2, 45,5 y 16,7%, respectivamente (valor p frente a placebo $<0,001$). El incremento del número de linfocitos CD4⁺ fue también significativamente mayor y más precoz en los grupos que recibieron MVC. Esta ventaja en la recuperación inmunológica ha sido también demostrada con independencia de la eficacia virológica. 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 con ENF. En la semana 96, el 41,3% de los pacientes que recibieron

Tabla 9
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
Semivida plasmática	$3,8 \pm 0,6$ h
Biodisponibilidad	80% (vía s.c.)
Semivida plasmática	$3,8 \pm 0,6$ h
C _{max}	$4,59 \pm 1,5 \mu\text{g/ml}$ (VIH-1+)
C _{min}	$2,6-3,4 \mu\text{g/ml}$ (VIH-1+)
AUC	$55,8 \pm 12,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (VIH-1+)
Cl ₅₀	Cl ₅₀ : $0,259 \mu\text{g/ml}$ (media geométrica) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH-1
Actividad	VIH-1
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. Estudios in vitro e in vivo con una amplia variedad de isoenzimas hepáticas no han mostrado efecto inhibitorio de T-20 sobre ellas

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.

MVC en pauta BID persistían con una CVP < 50 copias frente al 7,2% de los pacientes del grupo placebo. En cuanto a variables de *endpoints* clínicos «duros», el tratamiento con MVC se asoció de manera significativa con un mayor tiempo hasta la aparición de episodios diagnósticos de sida en comparación con el placebo ($p=0,042$), siendo hasta la fecha el único estudio de rescate en que ha podido demostrarse este beneficio clínico incluyendo solo uno de los nuevos fármacos activos.

Los efectos adversos producidos por MVC no fueron superiores a los del grupo placebo. Los temores iniciales acerca de un posible mayor riesgo de hepatotoxicidad o de una mayor incidencia de tumores asociada al bloqueo del correceptor humano CCR5 no solo no se han confirmado sino que la incidencia de determinados episodios clínicos, y específicamente de algunos tumores, ha sido significativamente menor en la rama tratada con MVC.

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 en el periodo de tiempo comprendido entre la selección y el inicio del tratamiento. El cambio de tropismo de R5 a dual o X4 se observó en el 7,5% de los pacientes que fracasaron con MVC y solo en el 1,9% del grupo placebo. No se observó cambio de tropismo en el 4% de los fracasos a MVC. Entre los pacientes que fracasaron en los estudios MOTIVATE, los que recibieron MVC asociado a ≥ 2 FAR activos presentaron una tasa de cambio de tropismo R5 a D/M o X4 similar a los tratados con placebo. Tras la retirada de MVC las cepas reversionaban rápidamente a R5. Todos los pacientes que recibían MVC presentaron un incremento significativo del número de linfocitos CD4⁺.

Resistencia a maraviroc

La eficacia de MVC exige la presencia de tropismo viral R5 y no es activo cuando las poblaciones virales presentan tropismo viral X4 o dual (R5/X4). Algunos casos de fracaso virológico 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 basal (Trofile[®] inicial detectaba virus X4 con una certeza del 100% solo cuando la proporción era $\geq 10\%$ de la población viral y la CVP > 1.000 copias/ml). La técnica de Trofile[®] ES detecta poblaciones minoritarias con tropismo X4 hasta en una proporción del 0,1%. Asimismo, el tropismo puede detectarse por métodos genotípicos. Recientemente se ha comunicado una predicción del tropismo y de respuesta a MVC similar con el genotipo tanto en pacientes sin tratamiento previo como en rescate. Recientemente se han actualizado las guías españolas para la determinación del tropismo, las cuales recomiendan la realización de pruebas genotípicas⁴⁴⁴. Esta evaluación debe realizarse en todos los episodios de fracaso virológico (exceptuando aquellos en los que ya conste un tropismo previo no R5) simultáneamente al genotipo poblacional estándar de la transcriptasa inversa y proteasa.

Además, se han identificado mutaciones en la molécula gp120 que permiten al virus unirse al receptor R5 en presencia de MVC sin cambiar de tropismo durante el tratamiento⁴⁴². El perfil de mutaciones seleccionadas por MVC en los casos en que se mantiene el tropismo R5 es complejo y todavía no se conoce con exactitud su patrón.

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

Inhibidores de la integrasa

Raltegravir. La integrasa es una de las 3 enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH-1. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. RAL es un fármaco capaz de inhibir la integrasa, y es activo frente a cepas de VIH-1 con

mutaciones de resistencia a las 3 familias clásicas (ITIAN, ITINN e IP) y frente a cepa silvestre.

BENCHMRK 1 y 2. Los ensayos clínicos en fase III BENCHMRK 1 y 2 son estudios paralelos, aleatorizados y doble ciego, diseñados para analizar la eficacia de RAL en rescate de pacientes expuestos a múltiples FAR y en fracaso virológico. Los criterios de inclusión fueron CVP > 1.000 copias/ml y resistencia genotípica o fenotípica al menos a un FAR de cada una de las 3 clases (ITIAN, ITINN e IP). Se incluyeron 350 pacientes (BENCHMRK-1) y 349 (BENCHMRK-2) en situación clínica muy avanzada (82% con criterios de sida) y que habían recibido una mediana de 12 FAR durante 9,9 años. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir RAL o placebo, ambos con terapia optimizada. En los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas, la proporción de CVP < 400 copias/ml fue del 72,1% en el grupo de RAL y del 37,1% en el de placebo ($p < 0,001$). La CVP < 50 copias/ml fue del 62,1% en el grupo de RAL y del 32,9% en el de placebo ($p < 0,001$). La eficacia de RAL fue superior a la del placebo, independiente de la CVP, de la cifra de linfocitos CD4⁺ o del índice GSS/PSS ≥ 2 .

Cuando en la terapia optimizada se asoció DRV/r y ENF la proporción de CVP < 400 copias/ml fue del 98% (RAL) y del 87% (placebo); si solamente recibían ENF, el 90% (rama de RAL) y el 63% (rama placebo) tenían < 400 copias/ml, mientras que si solo recibían DRV/r las proporciones fueron del 90 y del 55%, respectivamente. La seguridad y la tolerabilidad de RAL resultaron comparables a placebo. Se observó una mayor incidencia de neoplasias en el grupo asignado a RAL (3,5% frente al 1,7%), aunque no fue estadísticamente significativa ni se ha comunicado ninguna relación directa con el fármaco. Estudios posteriores que analizan la incidencia de neoplasias en ensayos clínicos y programas de acceso expandido no han observado una mayor incidencia de neoplasias entre los pacientes que reciben RAL.

El análisis combinado en las semanas 96, 156 y 192 de los estudios BENCHMRK demostró la eficacia duradera de RAL⁴⁴⁵. El 58% de los pacientes a 96 semanas (45% a 192 semanas) que recibieron RAL persistían con CVP < 50 copias/ml frente al 26% de los pacientes (16% a 192 semanas) de los del grupo placebo. Este porcentaje se incrementó al 79% cuando los pacientes recibían además otros fármacos activos.

RAL se metaboliza por glucuronización hepática y no es inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es bajo (véase el apartado de interacciones).

Mutaciones de resistencia a raltegravir

En estudios *in vitro* se han identificado hasta 41 mutaciones del gen de la integrasa asociadas a resistencia a RAL. Un total de 105 pacientes de 462 que recibieron RAL en los estudios BENCHMRK desarrollaron fracaso virológico en la semana 48, aunque solo en 94 de ellos se pudo realizar un estudio de resistencias. En 64/94 (68%) 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. RAL es un fármaco de barrera genética baja, siendo necesarias solo 2 mutaciones para la resistencia completa. Sin embargo, alguna mutación (Q148K/H e incluso N155H) confiere ya un nivel de resistencia elevado a RAL por sí sola.

Las resistencias cruzadas con otros fármacos de la familia de los InInt son muy frecuentes con elvitegravir, por lo que probablemente su uso secuencial no será posible. Elvitegravir ha demostrado una eficacia no inferior a RAL en rescate en estudios en fase III⁴⁴⁶. Con otros InInt en desarrollo (dolutegravir) el grado de resistencia cruzada es mucho menor, permitiendo su uso en rescates a fracasos con RAL⁴⁴⁷.

Uso combinado de varios de los nuevos fármacos en un tratamiento retroviral de rescate

Estudio TRIO. Es un estudio abierto, no comparativo, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de un TAR de rescate que contenía RAL+DRV/r+ETR. Incluyó 103 pacientes con edad ≥ 18 años, CVP > 1.000 copias/ml, sin TAR previo con fármacos en investigación, con historia de fracaso virológico a ITINN, e infección por VIH-1 multirresistente definida como: ≥ 3 mutaciones primarias de resistencia a IP; ≥ 3 mutaciones a ITIAN; ≤ 3 mutaciones a DRV, y ≤ 3 mutaciones a ITINN. Todos los sujetos recibieron RAL+DRV/r+ETR, junto con ITIAN (83%) y ENF (12%). En la semana 24, 93 pacientes (90%; IC95%: 85–96%) y en la semana 48, 89 pacientes (86%; IC95%: 80–93%) lograron una CVP < 50 copias/ml. La mediana de descenso de la CVP en la semana 48 respecto al valor basal fue de $-2,4 \log_{10}$ (IQR: $-2,9$ a $-1,9$). La mediana de ascenso de los linfocitos CD4⁺ respecto al valor basal fue de $108/\mu\text{l}$ (IQR: 58–169). Durante el periodo del estudio, solo un paciente tuvo que suspender el tratamiento por toxicidad.

Otros estudios retrospectivos no aleatorizados han confirmado asimismo la elevada tasa de respuesta virológica que se obtiene combinando DRV/r+ETR+RAL en un TAR de rescate avanzado⁴⁴⁸.

Opciones de tratamiento en pacientes con múltiples fracasos virológicos y sin opciones terapéuticas. Pautas de tratamiento antirretroviral no supresoras

Con los FAR actualmente disponibles puede conseguirse la supresión virológica completa y duradera (< 50 copias/ml) en la gran mayoría de pacientes con fracaso virológico, por avanzado que sea. El fracaso virológico en el paciente multitratado no siempre conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y a la progresión clínica. De hecho, muchos pacientes continúan con recuentos de CD4 relativamente estables y aproximadamente solo un tercio experimenta un descenso. Este último hecho se observa más frecuentemente cuando la CVP es elevada, habitualmente > 10.000 – 20.000 copias/ml.

En un paciente en el que resulte imposible formar un TAR potencialmente eficaz con al menos 2 FAR activos por problemas de resistencia, toxicidad, comorbilidad grave, adherencia o tolerabilidad, pueden plantearse otras opciones diferentes al TAR de rescate si la situación inmunitaria del paciente lo permite.

Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de mantener un TAR no supresor (frente a su interrupción completa) en caso de infección avanzada multirresistente sin opciones de iniciar una pauta supresora. En pacientes con un recuento de linfocitos CD4⁺ $< 50/\mu\text{l}$, el riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista diagnóstica de sida era un 22% inferior si el paciente continuaba con el TAR a pesar de presentar fracaso virológico respecto a los que lo suspendieron. Esto se relaciona con la persistencia de una población viral de VIH-1 menor y con baja capacidad replicativa y, por tanto, probablemente menos lesiva.

Estos TAR no supresores deben ser regímenes cómodos de tomar, poco tóxicos, que disminuyan la capacidad replicativa viral y que no acumulen mutaciones que puedan comprometer futuros TAR de rescate. No se recomienda continuar con pautas no supresoras que contengan IP, ITINN o InInt, ya que la acumulación de resistencias frente a estos fármacos dificultaría la eficacia de futuros fármacos de estas familias. Pautas con 2 o 3 ITIAN, que incluyan 3 TC o FTC, y simultáneamente AZT y TDF (por su antagonismo sobre la RT), podrían resultar parcialmente eficaces en algunos pacientes si su recuento de linfocitos CD4⁺ no es bajo. Pueden mantener transitoriamente (meses) una población viral con baja *fitness* y deben remplazarse por un régimen de rescate supresor con 3 FAR activos en cuanto sea posible.

La mutación M184V compromete la capacidad replicativa del VIH-1. Un ensayo que incluía pacientes multirresistentes con esta mutación, aleatorizados a continuar solo con 3 TC o a suspender el

tratamiento, mostró, en la semana 48, que el 69% (IC95%: 51–83%) del grupo que interrumpió frente al 41% (IC95%: 26–59%) de los que continuaron con 3 TC presentaron un evento clínico o fracaso inmunológico. En los que recibían 3 TC el fracaso fue más tardío ($p=0,01$) y el descenso de CD4, el rebrote de CVP y el aumento de capacidad replicativa fueron menores. En función de estos estudios, se propone que el tratamiento de pacientes con múltiples fracasos contenga 3 TC o FTC para mantener en la población viral la mutación M184V y reducir su capacidad replicativa. Sin embargo, este dato no se ha confirmado cuando se usan pautas de rescate supresoras que consiguen CVP indetectables.

Replicación viral baja en pacientes multitratados

Dos determinaciones sucesivas de CVP > 50 copias/ml 6 meses después de haber iniciado el TAR o tras haber conseguido previamente una CVP < 50 copias/ml se considera fracaso virológico. Con frecuencia, los pacientes con replicación viral baja y persistente del VIH-1, que podemos definir como una CVP entre 50–200 copias/ml, mantienen estable el número de linfocitos CD4⁺. El tratamiento de elección es un régimen que consiga nuevamente la supresión mantenida por debajo de 50 copias/ml. Sin embargo, la ausencia o la complejidad de otras alternativas terapéuticas, la conservación de la inmunidad y la dificultad de obtener resultados válidos con pruebas de resistencia genotípicas o determinación del tropismo viral por la baja viremia plasmática dificultan el manejo de estos pacientes.

En este escenario se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas, aunque ninguna de ellas ha sido evaluada en estudios prospectivos longitudinales y comparativos. Si la pauta de TAR presenta una baja barrera genética y se confirma que la baja viremia no responde a un error de técnica de laboratorio, es prudente sustituirla bajo criterio clínico por otra con barrera genética elevada basada en un IP/r, independientemente de que no se consiga demostrar la presencia de mutaciones. No está bien establecida cuál es la mejor actitud en pacientes con replicación viral baja, aunque se conoce que estos pacientes pueden seleccionar nuevas mutaciones de resistencia, desarrollar fracasos y contribuir a la diseminación de la infección a otras personas. La posibilidad de obtener resultados en las pruebas de resistencia o tropismo viral, las alternativas disponibles y sobre todo la posibilidad de cambiar el TAR a un régimen que incluya al menos 2 FAR plenamente activos condicionan la actitud del clínico en este escenario. Si el régimen de TAR presenta una barrera genética elevada y el riesgo de selección de resistencias es muy bajo, puede en determinados casos mantenerse al paciente con el mismo tratamiento.

Suspensión del tratamiento antirretroviral

La interrupción del TAR 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 TAR. No se recomienda la suspensión del TAR como opción electiva en ninguna situación en sujetos con resistencia múltiple.

Recomendaciones de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso virológico avanzado

- El cambio del TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar la acumulación de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. (B-II)
- El TAR nuevo debe contener 3 FAR totalmente activos (A-I). Si no es posible diseñar un TAR 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.

- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo. (A-I)
- La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras la suspensión. (A-II)
- Si se dispone de pruebas genotípicas previas, siempre se debe tener en cuenta el conjunto de mutaciones detectadas (genotipo acumulado). (B-II)
- Se debe conseguir CVP indetectable (< 50 copias/ml) en cualquier tratamiento de rescate. (A-I)
- En la elección del nuevo TAR 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. (C-II)
- El nuevo TAR debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. (C-II)
- DRV/r (600/100 mg BID) ha demostrado superioridad frente a LPV/r BID como IP/r en el tratamiento de rescate, siendo el fármaco de elección en este contexto. Los estudios tienen suficiente poder estadístico para confirmar esta superioridad si existen al menos una mutación primaria en la proteasa, pero no si no existe ninguna (A-I). La dosis habitual debe ser 600/100 mg BID, aunque en los casos sin mutaciones para DRV ni mutaciones primarias en la proteasa puede utilizarse la dosificación 800/100 mg QD. (A-I)
- El uso de TPV/r queda restringido a los casos en que su actividad residual estimada sea claramente superior a la de DRV/r BID, y no se requiera el uso de etravirina (contraindicada con TPV/r). (A-II)
- Deben evitarse los análogos de timidina, especialmente d4T, si existen otras alternativas en cualquiera de las líneas del tratamiento de rescate. (C-I)
- No se deben realizar interrupciones estructuradas del TAR en situaciones de fracaso virológico con el objetivo de aumentar la eficacia del TAR de rescate. (A-I)
- No se recomienda suspender definitivamente el TAR en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate, incluso aunque reciban pautas con resistencia demostrada (B-II). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y no añadan más resistencia a la ya existente (por ejemplo, 3 TC o FTC o TDF) y deben vigilarse estrechamente las cifras de linfocitos CD4 y la CVP. (B-II)
- El manejo de los pacientes con fracaso virológico avanzado es complejo. Es recomendable consultar con un clínico o virólogo con experiencia en resistencias y TAR de rescate que tenga acceso a fármacos de uso restringido a través de programas de acceso expandido si estos pueden tener interés en el caso para conseguir un TAR con las máximas posibilidades de éxito. (C-III)

Adherencia

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

El control virológico depende de múltiples factores, pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, relacionándose con mala respuesta virológica⁴⁴⁹, peor reconstitución inmune⁴⁵⁰ y mayor riesgo de mortalidad^{451,452}. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente el objetivo del TAR, participen en la decisión de iniciarlo, se sientan capaces de cumplir dicho tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación.

Durante los últimos años se ha intentado conocer los factores asociados a mala adherencia. Las diferencias entre los estudios, muchos de ellos carentes del adecuado rigor metodológico, hacen difícil realizar generalizaciones con alto grado de evidencia⁴⁵³. Se han identificado varios factores asociados con mala adherencia, entre los que destacan: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas, enfermedad mental, edad más joven, nivel educativo del paciente, idioma, falta de apoyo social, complejidad del tratamiento, efectos secundarios y, más recientemente, temor acerca de la aparición de alteraciones metabólicas y morfológicas^{7,454,455}. Un tema controvertido es la relación de la adherencia con la edad, y su importancia va a ser creciente dado el envejecimiento de la población infectada por el VIH-1. Se ha encontrado peor cumplimiento en pacientes muy jóvenes y mejor cumplimiento en pacientes > 65 años⁴⁵⁵. El uso concomitante de otros fármacos, la mayor prevalencia de efectos adversos, de interacciones, la depresión y las alteraciones de memoria podrían causar menor adherencia en los mayores⁴⁵⁶. Lo que parece claro es que los trastornos neurocognitivos, más frecuentes en la población de más edad, suponen un factor negativo para la adherencia⁴⁵⁷ y que este aspecto deberá ser estudiado y atendido 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 TAR y debe incorporarse a la rutina de seguimiento de los pacientes con infección por VIH-1 (tabla 10).

El inicio del TAR no suele ser urgente en los pacientes con infección crónica, exceptuando los que presentan enfermedades definitorias de sida³²². En los pacientes con tuberculosis, empezar el TAR dentro de las 2–4 semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculoso se asocia a una menor mortalidad, especialmente en los pacientes con < 200 linfocitos CD4/ μ L^{458–460}.

Antes de iniciar la terapia conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta e intentar corregirlas⁴⁶¹. Es importante conocer los factores dependientes del paciente (laborales, restricciones dietéticas, etc.) para diseñar un TAR a la medida. Cuando se inicie el TAR es imprescindible que se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido el uso de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales.

Durante el TAR 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^{462,463}), el recuento de la medicación sobrante y el registro de recogida de la medicación en la farmacia, así como la evolución clínica y virológica. Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos.

La entrevista y los cuestionarios estructurados son de fácil acceso en cualquier ámbito asistencial; sin embargo, no son muy precisos, y en determinadas circunstancias pueden arrojar resultados no válidos. Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adherencia como determinación de los niveles plasmáticos de fármacos⁴⁶⁴ o dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (*Medication Event Monitoring System* [MEMS]) se circunscriben al campo de la investigación⁴⁶⁵. Con ninguno de ellos hay información suficiente como para recomendar su utilización rutinaria en clínica.

Las características virológicas del VIH-1 determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los FAR el virus puede replicarse y desarrollar resistencias. Los datos obtenidos durante los primeros

Tabla 10

Causas de adherencia incorrecta y posibles estrategias de intervención

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

tratamientos combinados, basados en IP sin potenciar, constataron que la máxima eficacia requería una adherencia prácticamente perfecta, clásicamente >95%⁴⁶⁶. Estudios recientes sugieren que con niveles menores se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos en regímenes basados en ITINN o IP/r, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables^{467–469}. Debe destacarse que no solo 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 dosis⁴⁷⁰. En la terapia de inicio también se ha demostrado una relación lineal entre nivel de adherencia y efectividad: en tratamientos basados en ITINN, por cada 10% de incremento en el cumplimiento se observó un 10% más de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas⁴⁷¹. También pudieron evidenciarse diferencias entre distintos IP/r y su relación entre adherencia y efectividad, y la adherencia subóptima a DRV/r tuvo un impacto menor comparado con LPV/r en pacientes sin tratamiento previo⁴⁷². Esta diferencia se mantuvo al realizar un análisis multivariante de regresión logística que ajustó múltiples factores de confusión (CVP y cifra de CD4 basales, edad y raza).

La relación entre adherencia y desarrollo de resistencias es más compleja que la idea establecida de que «la no adherencia aumenta el riesgo de resistencias». Se han encontrado diferencias en función de las familias de fármacos; así, en pautas basadas en IP no potenciados se comprobó la aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento, mientras que en pautas con ITINN las resistencias son inusuales en los pacientes muy cumplidores, dándose en los poco adherentes y especialmente en los pacientes con interrupciones prolongadas del tratamiento⁴⁷³. Por el contrario, en el caso de los IP potenciados la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia, debido a su elevada barrera genética⁴⁷⁴.

En cualquier caso, ante un paciente con alta sospecha de presentar dificultades para el cumplimiento terapéutico es mejor evitar las pautas basadas en FAR de baja barrera genética (como ITINN de primera generación o raltegravir) e iniciar TAR con pautas basadas en IP/r, que evitan el riesgo de seleccionar resistencias relevantes en caso de incumplimiento y fracaso virológico.

Si se detecta 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 correctoras⁴⁷⁵. A modo de ejemplo, cuando se analizó la adherencia fármaco por fármaco, en lugar de hacerlo de forma global, se detectó que el 30% de los pacientes tenían falta de adherencia diferencial —es decir, a alguno de los componentes del tratamiento—, y esta falta de adherencia se relacionó con fracaso virológico⁴⁷⁶. La coformulación de fármacos simplifica el TAR y podría prevenir y corregir este problema, mejorando la adherencia global^{477–479} e impidiendo la adherencia selectiva en pacientes que reciben tratamiento triple. De este modo se reducen las posibilidades de selección de resistencias⁴⁷⁷ por monoterapia encubierta.

Frecuentemente, en pacientes con fracaso virológico asociado a mala adherencia se intenta priorizar un tratamiento QD en el rescate para favorecer su cumplimiento. En este sentido, no existe evidencia suficiente para asegurar que en este escenario existirá mejor cumplimiento con un tratamiento QD que con otro administrado BID. Por este motivo, debe priorizarse siempre el mejor régimen de TAR según el estudio de resistencias disponible, la historia terapéutica del paciente, administrando los fármacos en las dosis en que han sido evaluados en sus respectivos ensayos clínicos.

Las estrategias son múltiples, algunas basadas en teorías psicológicas⁴⁸⁰ 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»⁴⁸¹, las visitas domiciliarias y la intervención específica sobre la pareja del paciente, todas ellas relativamente complejas, sin resultados definitivos y sin grandes diferencias frente al grupo control asesorado acorde a una buena práctica clínica. Las intervenciones dirigidas a ciertas poblaciones especiales (mujeres, latinos en Estados Unidos, y pacientes con historia previa de alcoholismo) no han logrado mejorar la adherencia al tratamiento⁴⁵³.

Las intervenciones sencillas de educación y soporte en aspectos prácticos del tratamiento han demostrado ser beneficiosas⁴⁸². 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 (TDO), en un metaanálisis de 17 estudios se ha demostrado que incrementa la probabilidad de conseguir CVP indetectable (HR: 1,24; IC 95%: 1,08–1,41), mayor incremento de CD4 y adherencia > 95%. Este beneficio es incluso mayor cuando se aplica a determinadas poblaciones con grandes dificultades para un cumplimiento óptimo, como usuarios de drogas o en prisiones, pero no parece mantenerse a largo plazo tras cesar la intervención^{482,483}.

La adhesión al tratamiento puede decaer con el tiempo, y por tanto las estrategias diseñadas para optimizarla deben dirigirse no solo a incrementarla sino a mantenerla constante^{484,485}.

GeSIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y actuación de un equipo multidisciplinar que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. Remitimos a ese documento⁷ para profundizar en el tema de la adherencia al TAR.

Recomendaciones

- Antes de iniciar el TAR 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 TAR. (A-III)
- Una vez iniciado el TAR, 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. (B-III)
- Si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas. (A-III)
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, y en él deben estar implicados no solo el médico sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria. (B-III)
- 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...) y elaborar estrategias concretas de actuación, tanto con los enfermos como en la estructura y en el funcionamiento del equipo asistencial. (B-III)
- En pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en IP/r frente a las basadas en ITINN para dificultar la selección de resistencias. (B-III)
- La combinación a dosis fijas de FAR simplifica el TAR y, por tanto, facilita la adhesión mantenida. El uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la adherencia selectiva de fármacos. (A-III)

Efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Los FAR pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo. En este último caso suelen asociarse a procesos fisiológicos o comorbilidades relacionados con el envejecimiento. Algunos de ellos son específicos de fármacos, y otros, de grupo. En las [tablas 11–15](#) se muestra la toxicidad característica de cada familia y se resume la toxicidad por órganos y aparatos, la patogenia, la relación individual con cada fármaco, el diagnóstico y el tratamiento de los mismos. A continuación se comentan los que, por su frecuencia y/o potencial gravedad, tienen mayor relevancia clínica.

Toxicidad mitocondrial

En la [tabla 11](#) se exponen los posibles efectos adversos debidos al daño mitocondrial producido por la inhibición de la enzima ADN-polimerasa mitocondrial. El más grave de ellos —una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática (ALEH)— es inducido por d4T y, en menor medida, por ZDV y ddI. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal⁴⁸⁶. Las manifestaciones clínicas, subagudas e inespecíficas (astenia, disnea e insuficiencia hepática), o la acidosis, aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de lactato son > 5–10 mmol/l. Debe tenerse un alto grado de sospecha y realizar el diagnóstico antes de que aparezca acidosis, pues en esta fase (hiperlactatemia asintomática) la mortalidad es muy inferior a la de la ALEH. Su tratamiento consiste en retirar los ITIAN responsables y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato.

La lipoatrofia, aunque también es secundaria a toxicidad mitocondrial, se comenta en el apartado de anomalías de la distribución de la grasa corporal⁴⁸⁷.

Reacciones de hipersensibilidad

Aunque todos los FAR pueden provocar RHS, son mucho más frecuentes con ABC y los ITINN. La reacción de hipersensibilidad a ABC se ha descrito más arriba^{113,254}.

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

Hepatotoxicidad

Es, junto al exantema, el efecto adverso específico de grupo más importante de los ITINN, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática. NVP provoca elevación de transaminasas con mayor frecuencia y se desaconseja su uso en mujeres con > 250 CD4/ μ l y varones con > 400 CD4/ μ l debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad grave^{363,365}. No obstante, en pacientes pre-tratados con CVP indetectable, generalmente en el contexto de una simplificación del TAR, ese mayor riesgo no existe^{362,488}, lo que ha llevado a un cambio en la ficha técnica de NVP. Los IP potenciados que se usan actualmente y los FAR de otras familias tienen tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los ITINN^{489–493} ([tabla 12](#)).

Trastornos neuropsiquiátricos

EFV produce diversos síntomas neuropsiquiátricos (mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc.) en más del 50% de los casos, los cuales, aunque suelen remitir en las primeras 2–4 semanas, obligan a interrumpir el tratamiento en un porcentaje de los casos⁴⁹⁴ ([tabla 12](#)). Se aconseja evitar este fármaco en pacientes con trastornos psiquiátricos

Tabla 11

Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos ^a	Toxicidad mitocondrial	20-40%	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ^b	Hipersensibilidad	10-20%	Hiperlipidemia y resistencia insulínica Exantema (extensión y gravedad variable) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa ^c	Hiperlipidemia Resistencia a la insulina (IP clásicos; difícil de separar de los efectos de análogos de la timidina) y lipodistrofia	25-50%	Hipertrigliceridemia (especialmente) Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión ^d	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración
Inhibidores de los receptores CCR5 ^e	Mecanismo desconocido (¿bloqueo receptor CCR5?)	< 2%	↑ riesgo de infecciones respiratorias ¿↑ riesgo de cardiopatía isquémica? ^e
Inhibidores de la integrasa ^f	Mecanismo desconocido	5-10% ^f	Elevación de CPK ^f

Las distintas manifestaciones de la toxicidad se suelen presentar de forma aislada. Aparecen generalmente en los 3 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).

^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.

^e Maraviroc es el único representante de esta familia disponible en la actualidad. Los efectos indicados están incluidos en la ficha técnica.

^f Raltegravir es el único representante de esta familia disponible en la actualidad. En el estudio BENCHMRK, elevación de CPK grado 3-4 (generalmente asintomática), 7%.

mayores, aunque en un estudio aleatorizado el riesgo de depresión fue similar con EFV que con los IP⁴⁹⁵. Aunque otros FAR, como ZDV, pueden provocar síntomas neurológicos, son mucho menos frecuentes y predecibles que los de EFV.

Nefrotoxicidad

TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohortes⁴⁹⁶ 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^{244,497}. 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⁺)^{244,247,498-500}. Su incidencia es mayor en combinación con IP/r y ddI⁵⁰¹. La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco, aunque la reversión puede no ser completa⁵⁰². IDV y ATV, este último con mucho menor frecuencia, producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales (tabla 12).

Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

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

La dislipidemia —caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y, sobre todo, triglicéridos— es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipidemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos, y otros FAR, especialmente los análogos de timidina, también inducen dislipidemia^{285,306,434,503,504}. ABC o la formulación a dosis fija ABC/3TC aumentan los lípidos plasmáticos, mientras que TDF o la formulación a dosis fija TDF/FTC los disminuye, aunque el cociente colesterol total/colesterol HDL se mantiene por igual con ambos^{248,385}. Respecto a los IP, diversos ensayos clínicos han revelado que ATV y FPV, sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico; ATV/r, SQV/r (1.500/100 BID o 1.500/100 QD) y DRV/r (600/100 BID u 800/100 QD) presentan perfiles intermedios; mientras que FPV/r (1.400/100 QD o 700/100 BID), LPV/r (400/100 BID) y TPV/r (500/200 BID) tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos^{266,303,305,307,374,375,386,435,436,443,505,506}. Sin embargo, cuando se compara el cociente CT/HDL en pacientes tratados con DRV/r, ATV/r o LPV/r no existen diferencias entre los distintos regímenes; se desconoce la importancia real de este hecho. El manejo de la dislipidemia se comenta en la tabla 13^{383,507,508}.

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. En general, estas alteraciones no se mantienen a medio-largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de las mismas. IDV y RTV a dosis plenas son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina^{509,510}, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto clínicamente significativo sobre la homeostasis de la glucosa. La diabetes mellitus es menos común (tabla 14) y su

Tabla 12
Toxicidad de los antirretrovirales por órganos y aparatos

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dosis-dependiente)	Síntomas clínicos de anemia	Inhibición de la proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina < 8 g/dl o hay síntomas de anemia)
Miopatía	AZT (dependiente de la dosis) RAL	Después del primer semestre de tratamiento (AZT) Síntomas: mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa)	Toxicidad mitocondrial (AZT) Mecanismo desconocido (RAL)	Suspensión de AZT o RAL Si clínica importante, prednisona 1-2 mg/kg/día (AZT)
Neuropatía periférica	ddI (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-1 (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 y/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 El exantema por ETR generalmente es leve-moderado y 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 la evolución antes de retirar ABC Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran NO REINTRODUCIR NUNCA UN FÁRMACO RETIRADO POR SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD
Toxicidad Exantema y/o hipersensibilidad	Fármaco/s No-nucleósidos (más frecuente NVP) (< 20%) Inhibidores de la proteasa (más frecuente TPV (8-14%), DRV y FPV (3-5%)) Nucleósidos (más frecuente ABC: 5% si no se realiza determinación de HLA B*5701; si se realiza, la frecuencia es 0%)	Diagnóstico Durante los primeros 2 meses de tratamiento Exantema maculopapular (casos leves) Fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica (casos graves) La hipersensibilidad se manifiesta por afectación multiorgánica, a veces con escaso o nulo exantema, y puede haber eosinofilia	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)	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 El exantema por ETR generalmente es leve-moderado y 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 la evolución antes de retirar ABC Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso Tratamiento de soporte hemodinámico, o respiratorio en casos graves que lo requieran NO REINTRODUCIR NUNCA UN FÁRMACO RETIRADO POR SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD

Tabla 12 (continuación)

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente AZT, ddl y d4T). No nucleósidos (más frecuente NVP) Inhibidores de la proteasa (más frecuente RTV a dosis plena)	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 la hepatitis B y C	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos); si IP efecto mixto (toxicidad directa, recuperación inmune si VHB o VHC), rebrote de virus B tras suspender TAR con efecto anti-VHB	Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas > 5 veces el límite superior de normalidad Interrumpir si transaminasas > 10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema), de fallo hepático (ictericia, encefalopatía o hemorragia) o acidosis láctica
Toxicidad gastrointestinal	Inhibidores de la proteasa sobre todo RTV (a dosis plenas), 40%; IDV, 25%; NFV, 25%; LPV/r, 25%; SQV, 5% Nucleósidos con menor frecuencia que IP (particularmente AZT y TDF)	Sabor desagradable (RTV suspensión) Molestias digestivas altas (IDV y APV) Diarrea (NFV y LPV/r)	Multifactorial Inhibición de enzimas pancreáticas (inhibidores de la proteasa) Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales) Toxicidad mitocondrial	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TAR Para la diarrea, dietas rica en alimentos astringentes o fibra soluble 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 (hipofosfatemia) No suele acompañarse de clínica	Alteración tubular proximal (TDF) Nefritis intersticial por cristales (IDV)	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Evitar en lo posible la 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 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
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)	

Tabla 13

Evaluación y tratamiento de la dislipidemia

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Descartar otras causas de hiperlipidemia secundaria Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave	Objetivo del tratamiento: - Conseguir una cifra de colesterol LDL, según el riesgo. Si enfermedad coronaria o riesgo equivalente, LDL < 70 mg/dl; si RCV $\geq$ 20% (Framingham), LDL < 100 mg/dl - Si triglicéridos > 500 mg/dl, se tratará la hipertrigliceridemia independientemente de la concentración de colesterol LDL 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 y/o de los análogos de la timidina. Tratamiento farmacológico (si las medidas previas no son eficaces): - Estatinas. Utilizar preferentemente atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina; precaución por interacciones con IP. Valorar ezetimiba o la combinación ácido nicotínico/laropirant solas (si no se pueden usar estatinas) o asociadas a estatinas (si no se consiguen los objetivos de tratamiento con estatinas solas) - Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o junto a elevación moderada de colesterol LDL. En caso de hipertrigliceridemia intensa y refractaria pueden añadirse ácidos grasos omega-3. - Precaución con la coadministración de fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular)

Tabla 14

Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas <i>Diagnóstico:</i> Determinación de la hemoglobina glucosilada Tolerancia oral a la glucosa (si glucosa basal alterada) <i>Tratamiento encaminado a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglucemia, cetosis, cetoacidosis, y estado hiperosmolar) y las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo</i>	Valorar individualizadamente la sustitución de análogos de la timidina y otros fármacos no antirretrovirales que pudieran estar implicados Objetivo terapéutico guiado por hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 6,5% 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

Tabla 15Evaluación y tratamiento de la alteración de la distribución de la grasa corporal^a

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

^a 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 TAR.

asociación con los IP no es constante en todos los estudios^{508,511}. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddI constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus^{509,512}. Los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5 tienen un perfil metabólico favorable^{171,312}.

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH-1. El efecto de la inflamación crónica de bajo grado y de la activación inmune puede poseer un papel relevante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular de los pacientes con infección VIH-1⁵¹³. La infección por VIH-1 no controlada y ciertos regímenes de TAR incrementan también dicho riesgo, aunque es muy probable que la contribución de estos últimos sea menor que la de los otros factores anteriormente mencionados. Es destacable la elevada frecuencia de factores de riesgo tradicionales modificables, lo que hace recomendable un manejo más agresivo de ellos⁵¹⁴. 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^{515–517}, otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos^{517–520}. 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 dicha anomalía metabólica⁵²¹. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos 6 meses) de ABC o ddI se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado⁵²¹. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio o enfermedad

cerebrovascular es un motivo de controversia, pues aunque ha sido constatada también en el estudio SMART²⁵⁶, en sendos estudios de casos y controles²⁵⁸ y en otros estudios observacionales⁵²², ni un análisis conjunto de 52 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un brazo de tratamiento con ABC²⁶⁰ ni otros ensayos clínicos y estudios de cohorte han observado tal asociación^{523,524}, así como tampoco ninguna relación de ABC con potenciales mecanismos patogénicos que pudieran explicarla³⁸⁸. Dos metaanálisis han mostrado que no existe asociación epidemiológica entre el uso de ABC y el riesgo de infarto agudo de miocardio^{259,261}. La controversia existente pone de manifiesto que no es posible controlar de forma adecuada posibles sesgos en los estudios que han implicado a ABC o ddI y ponen en duda la contribución causal de los mencionados ITIAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Envejecimiento prematuro en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La eficacia del tratamiento ha permitido que muchos pacientes alcancen una supervivencia similar a la de la población general. De hecho, una elevada proporción de pacientes se encuentran en la actualidad alrededor de la edad de 50 años. Existen similitudes biológicas en términos de senescencia de la sistema inmune de pacientes con infección por el VIH jóvenes y las observadas en el envejecimiento fisiológico⁵²⁵; por otra parte, en pacientes VIH-positivos relativamente jóvenes se describen enfermedades observadas con frecuencia en edades más avanzadas, como osteoporosis, deterioro cognitivo o sarcopenia⁵²⁶. Para estas enfermedades crónicas se han reconocido factores de riesgo similares a los de la población general pero sobrerrepresentados en pacientes VIH-positivos (como el tabaco) y otros propios de la infección por VIH, como la inmunodeficiencia (nadir de CD4), la inmunoactivación y la inflamación⁵²⁷. Están justificadas la

monitorización y las intervenciones de prevención, al menos similares a las recomendadas para la población general.

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 acumulación de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina^{243,244,247,383,434,487,497,508}. 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 ITIAN se asocia a una mejoría de la misma^{244,247,383,385,434,497,500,507,508} (tabla 12). 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 LPV/r cuando el régimen incluye análogos de timidina^{326,528}. Esta diferencia no se observa en el estudio ACTG 5224s (subestudio metabólico del ACTG 5202), que compara EFV con ATV/r asociado a 2 ITIAN (ABC/3TC o FTC/TDF) en el que hay una ganancia global de grasa, aunque hasta el 16,3% tienen una pérdida de grasa igual o superior al 10%, pero sin diferencias en función del tratamiento⁵²⁹. El que no se haya observado lipoatrofia en otros ensayos en los que EFV tampoco se asociaba a análogos de timidina^{244,247,383,386,497} indica que EFV no parece estar directamente implicado en un mayor riesgo de lipoatrofia. En el seguimiento a un año del estudio MONARK (comentado antes) la presencia de lipoatrofia en la rama de monoterapia con LPV/r era del 5% frente al 27% en los pacientes en triple terapia⁵³⁰. En la mayoría de ensayos clínicos en pacientes que nunca habían recibido tratamiento llevados a cabo en los últimos años con ITIAN no timidinicos y EFV, RAL, ATV/r o LPV/r, la incidencia de lipoatrofia, definida como la pérdida de > 20% de la grasa en extremidades a las 48-96 semanas, por densitometría, es inferior al 10% de los casos^{308,531}. En la tabla 15 se comentan la evaluación y las opciones terapéuticas para las anomalías de la distribución de la grasa corporal^{532–535}.

Osteoporosis y riesgo de fracturas óseas

La osteoporosis es más frecuente en pacientes con infección por el VIH-1, especialmente si reciben TAR^{536,537}. El número de fracturas también es superior en pacientes con infección VIH-1 que en sujetos de similares características sin esta infección. La base patogénica que justifica esta reducción en la densidad mineral ósea (DMO) es un incremento del remodelamiento óseo⁵³⁸ que condiciona una pérdida progresiva de la DMO. Los mecanismos que justifican esta reducción de la DMO son similares a los descritos en población general, entre los que se incluyen la edad, el tabaquismo, el bajo peso corporal, la insuficiencia renal, la diabetes, la hepatitis C, el uso de opiáceos, el consumo excesivo de alcohol o la menopausia. Algunos aspectos propios de la infección por VIH-1, como valores bajos de linfocitos CD4⁺⁵³⁹ o el efecto de algunos fármacos, pueden influir en la mayor incidencia de fracturas. Los regímenes basados en TDF reducen la DMO en mayor medida que los que contienen ABC^{540,541} o que los regímenes sin ITIAN. Esta reducción de la DMO se ha documentado en varones no infectados por el VIH que toman TDF/FTC como profilaxis pre-exposición en sus relaciones homosexuales^{542,543}. Se desconoce la importancia clínica real de la osteoporosis en los pacientes con infección VIH-1, pero dado que los pacientes irán envejeciendo, es razonable esperar un incremento significativo del número de fracturas óseas en las próximas décadas. No se conoce cuál es el mejor abordaje de este problema, la importancia de las escalas de predicción del riesgo de fracturas y el papel de los fármacos antirreabsortivos (bisfosfonatos, en

particular). Es aconsejable influir en los factores de riesgo tradicionales, mantener una adecuada ingesta de calcio y unos niveles de vitamina D dentro de límites normales. Existen documentos específicos publicados por GESIDA/PNS referidos al manejo de los trastornos óseos en pacientes con infección por el VIH-1⁵⁴⁴.

Recomendaciones

- Se deben monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TAR durante las primeras 2-4 semanas, particularmente en los pacientes que tengan comorbilidades predisponentes o tomen 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 ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales. (A-III)
- Se deben evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes. (A-III)
- Se recomienda monitorizar la glucemia y los lípidos plasmáticos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) en ayunas en cada visita de control. (A-II)
- Se recomienda calcular el riesgo cardiovascular al menos una vez al año. (B-III)
- 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 TAR (B-III). En los pacientes que ya reciben TAR se recomienda efectuar este estudio en todas las revisiones (A-III), en especial si toman TDF (A-II). Si el filtrado glomerular es < 50 ml/min o hay proteinuria manifiesta no se deben usar TDF ni IDV y se deben ajustar las dosis o intervalos de los ITIAN, excepto ABC (A-III). No se recomienda usar TDF en los pacientes en que el deterioro de la función renal sea agudo o esté directamente relacionado con este fármaco. (A-III)
- En pacientes con riesgo de osteoporosis (mujeres posmenopáusicas, fumadores, bajo peso corporal, mayores de 50 años, déficit de vitamina D, hepatitis C, insuficiencia renal, diabetes, CD4 < 250 células/μl o toma crónica de esteroides) se aconseja analizar la densidad mineral ósea mediante densitometría al inicio del tratamiento y posteriormente de manera periódica. (B-III)
- Se aconseja realizar balance metabólico, incluida 25-OH vitamina D, en pacientes con sospecha de pérdida de masa ósea, osteoporosis y fracturas óseas por fragilidad. (B-III)

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-1, ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica^{545–551}. Las más relevantes suelen ser las interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel del metabolismo de los fármacos. Diferentes sistemas enzimáticos están implicados en dicho metabolismo, y en todos ellos pueden producirse interacciones. Los FAR son sustratos de uno o varios de estos sistemas enzimáticos, y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de cualquiera de ellos. La inducción del metabolismo producirá una disminución de las concentraciones del fármaco en el lugar de acción, pudiendo disminuir la eficacia del tratamiento, mientras que la inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con un mayor riesgo de toxicidad. En general la inducción se produce por un aumento de la síntesis proteica (enzimas) 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, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas. Dado que ambos mecanismos son diferentes e independientes, algunos fármacos pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima, el CYP3A4. Muchos FAR, especialmente los IP e ITINN, y muchos otros fármacos que a menudo reciben los pacientes con infección por el VIH-1 son inhibidores o inductores de diferentes isoenzimas de CYP. La potente inhibición enzimática que produce RTV se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros IP (sustratos de CYP3A4), logrando concentraciones plasmáticas más eficaces y menos susceptibles al efecto inductor de otros fármacos (por ejemplo, ITINN) y al mismo tiempo pautas más simples, con menos restricciones dietéticas. Se están investigando nuevos potenciadores farmacocinéticos que carecen de eficacia antirretroviral, de los cuales el que se encuentra en fases más avanzadas de investigación es cobicistat (COBI). La potenciación ejercida sobre ATV y DRV con 150 mg/24 h de COBI fue similar a la obtenida con 100 mg/24 h de RTV. COBI se está desarrollando fundamentalmente como potenciador del nuevo inhibidor de la integrasa elvitegravir (EVG). La formulación QUAD contiene en un solo comprimido EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg y TDF 300 mg^{551–556}. COBI es sustrato del CYP3A4 y minoritariamente del 2D6. Asimismo, es inhibidor de CYP3A y CYP2D6 y de los transportadores: glucoproteína-P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. La asociación de QUAD con fármacos que sean sustratos de las anteriores enzimas y transportadores puede dar lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas⁵⁵⁷.

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos procedentes de la oxidación del fármaco por el CYP. Diversos FAR son inductores o inhibidores del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT) (glucuronización). A menudo los inductores del CYP son también inductores de la UDPGT y los inhibidores del CYP son inhibidores de la UDPGT, pero algunos inhibidores del CYP son inductores de la glucuronización, y viceversa. Así, por ejemplo, RTV y, en menor medida, NFV inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y son inductores de las UDPGT. La combinación TPV/r muestra un efecto inductor de la glucuronización. ATV inhibe ambos sistemas enzimáticos.

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

En las tablas 5–9 se detallan las características farmacocinéticas y asociaciones contraindicadas de los diferentes FAR. No se han incluido todas las posibles interacciones con los FAR, dado que existen diversas páginas web dedicadas a esta finalidad que pueden facilitar la búsqueda: www.interaccionesvih.com (en español)⁵⁴⁵ y www.hiv-druginteractions.org (en inglés)⁵⁴⁸. Debido a que la información científica relacionada con los FAR se renueva constantemente, se recomienda consultar también la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias. A continuación se detalla el metabolismo de los distintos FAR y su comportamiento inductor/inhibidor sobre las enzimas, que pueden ser útiles para predecir posibles interacciones cuando no se disponga de información.

- **ITIAN.** Tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV y ABC se glucuronizan. 3 TC, FTC, d4T y TDF se eliminan principalmente por vía renal y son poco susceptibles de padecer interacciones

metabólicas relevantes. Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar TDF con algunos IP/r^{558–565}.

- **ITINN.** NVP es metabolizada principalmente por el CYP3A4 y se comporta como inductor del CYP3A4 y del CYP2B6; EFV es sustrato de CYP2B6 y 3A4 y es fundamentalmente un inductor del CYP3A4, 2B6 y de la UGT1A1⁵⁶⁶. Existen discrepancias sobre su comportamiento frente al CYP2C19, dado que EFV ha demostrado in vitro un efecto inhibidor frente a CYP2C9 y 2C19, mientras que en voluntarios sanos se ha observado efecto inductor del CYP2C19⁵⁶⁷. ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor débil del CYP2C9 y 2C19^{568–570}. RPV es sustrato del CYP3A4 y, por tanto, los medicamentos inductores o inhibidores de CYP3A pueden afectar al aclaramiento de rilpivirina, no recomendándose su uso conjunto con estos⁵⁷¹. A las dosis empleadas en terapéutica no se estima que RPV pueda tener efecto inductor o inhibidor clínicamente importante sobre otros fármacos eliminados mediante el citocromo P450⁵⁷¹.
- **IP.** RTV es sustrato de CYP3A4>2D6 y es un inhibidor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2D6, y también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19)⁵⁷², así como de la glucuronización; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo. NFV es sustrato e inhibidor del CYP3A4 e inhibe de forma más débil CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. IDV es sustrato e inhibidor del CYP3A4. SQV es sustrato e inhibidor débil del CYP3A4. FPV es sustrato e inhibidor del CYP3A4. LPV/r inhibe el CYP3A4; in vivo induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19⁵⁷³ y la glucuronización. ATV es sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 (enzima encargada de la glucuronización de la bilirrubina). TPV/r es sustrato del CYP3A4; in vivo y en estado de equilibrio es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6⁵⁷⁴. Respecto a su efecto sobre la P-gp, los datos sugieren que el efecto neto de la combinación TPV/r en estado de equilibrio es de inducción leve de la P-gp. Debido al efecto antagónico de inhibición del CYP3A4 e inducción de la P-gp, es difícil predecir el efecto neto de TPV/r sobre fármacos que sean sustratos de ambos.
- **Inhibidores del correceptor CCR5.** MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor⁵⁷⁵. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose cambios en su dosis (tabla 8). En general se ajustarán las dosis como sigue: 150 mg BID cuando se administra con inhibidores del CYP3A4, como por ejemplo IP/r (con excepción de TPV/r y FPV/r); 600 mg BID cuando se administra con fármacos inductores como EFV o rifampicina (con excepción de NVP), en ausencia de inhibidores potentes, en cuya presencia predomina el efecto inhibidor, y se administrarán 150 mg BID; 300 mg BID con otros fármacos (incluyendo TPV/r, FPV/r y NVP)^{575–578}.
- **Inhibidores de la integrasa.** 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 recomienda cambio en su dosificación por su amplio margen terapéutico. In vivo puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 basándose en los efectos observados en la glucuronización de la bilirrubina. Sin embargo, parece improbable que la magnitud de los efectos tenga como resultado interacciones farmacológicas clínicamente importantes (tabla 8)^{579–583}. EVG es sustrato mayoritario del CYP3A4 y minoritario de UGT1A1/3. Los inductores del CYP3A4 pueden reducir su eficacia antirretroviral (asociación no recomendada), mientras que los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de EVG/COBI. EVG es inductor leve del CYP2C9⁵⁵⁷. EVG se emplea potenciado con COBI en la asociación QUAD, por lo que es importante considerar el efecto de COBI (véase el segundo párrafo de este capítulo).

- **Inhibidores de la fusión.** ENF se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos. No es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros FAR. No es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes.

En la [tabla 16](#) se especifican los ajustes de dosis de los FAR en caso de insuficiencia renal, hemodiálisis o diálisis peritoneal o insuficiencia hepática⁵⁸³⁻⁶³⁶.

Algunas interacciones farmacodinámicas son de interés, como el incremento del riesgo de toxicidad mitocondrial que se produce al asociar ribavirina con ddI. La incidencia de esta se quintuplicó en comparación con el uso de ribavirina y otros ITAN. Tres de los 23 casos comunicados a la FDA fueron mortales, por lo que se recomienda evitar esta asociación. En lo posible se evitará también el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T, por toxicidad hematológica o mitocondrial. Este aspecto es especialmente importante con el uso de los nuevos inhibidores de la proteasa del VHC boceprevir y telaprevir, con los que aumenta la incidencia de anemia.

Se han descrito interacciones importantes entre los inhibidores de la proteasa del VHC y los FAR. Existe una web específica donde pueden consultarse las interacciones de los fármacos para el tratamiento de la hepatitis C: <http://www.hep-druginteractions.org/>⁶³⁷, así como un documento elaborado por la Agencia Española del Medicamento en el que participaron un grupo de expertos y establece una serie de recomendaciones sobre el empleo de antirretrovirales en pacientes tratados con boceprevir y telaprevir⁶³⁸.

Recomendaciones

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

Situaciones especiales en el tratamiento antirretroviral

Hepatopatía crónica

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

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

En pacientes coinfectados por VIH-1 y virus hepatotropos la buena situación inmunológica, el control de la replicación viral del VIH-1 y el recibir TAR se asocian con un mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática⁶³⁹⁻⁶⁴⁵. Por ello, aun en ausencia de ensayos clínicos que valoren el impacto del TAR en la evolución de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados, las evidencias anteriormente descritas respaldan el control precoz de la replicación del VIH-1 y el mantenimiento de una buena situación inmunológica en estos pacientes.

Recomendaciones

- En pacientes coinfectados por el VHC se debe recomendar el inicio de TAR, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente. (B-II)
- En pacientes coinfectados por el VHB con criterios de tratamiento de la hepatitis se debe iniciar un TAR que contenga tenofovir, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺. (B-II)
- En pacientes sin necesidad de tratamiento frente al VHB, si se inicia el TAR se recomienda que este incluya tenofovir. (B-II)

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 diferentes⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁹. La incidencia real es difícil de estimar por problemas metodológicos⁶⁵⁰. En primer lugar el diagnóstico de toxicidad hepática por un fármaco implica una relación temporal y la exclusión de otras causas de elevación de enzimas hepáticas (EEH) y estos criterios no se cumplen en la mayoría de pacientes coinfectados por VIH-1 y VHC/VHB con EEH. En segundo lugar, la definición de los distintos grados de hepatotoxicidad no es uniforme. En los ensayos clínicos se suele definir como hepatotoxicidad grave a una elevación mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad de ALT y/o AST⁶⁵¹. Sin embargo, esta definición está limitada al no considerar el fallo hepático, no tener en cuenta la hepatotoxicidad colestásica o mixta y ser más sensible para detectar hepatotoxicidad en pacientes con valores basales de transaminasas elevados. Para resolver este último problema se acepta considerar EEH grave asintomática a los incrementos de ALT y/o AST superiores a 3,5 veces la cifra basal para los pacientes con niveles elevados de transaminasas basales⁶⁵².

No está completamente aclarado si la presencia de fibrosis significativa ($\geq$ F2), avanzada ($\geq$ F3) o cirrosis aumenta el riesgo de toxicidad hepática por TAR, y es posible que ello dependa de los FAR usados. Así, mientras en un estudio de cohortes la frecuencia de hipertransaminemia grave en pacientes tratados con NVP o EFV fue significativamente mayor en los que presentaban fibrosis avanzada⁶⁵³, en otras cohortes y en estudios observacionales específicos con FPV, ATV o RAL, e incluso con EFV⁶⁵⁴, este hecho no se ha confirmado^{613,655-657}.

En pacientes coinfectados por VIH-1 y VHC la consecución de respuesta viral sostenida con el tratamiento de la hepatitis C reduce de modo notable el riesgo de toxicidad hepática⁶⁵⁸.

Recomendaciones

- No se contraindica ningún FAR en caso de coinfección con VHC o VHB si la función hepática está preservada (B-II), pero se debe priorizar el uso de los que tienen el menor potencial de hepatotoxicidad. (C-III)
- Se debe retirar el TAR en caso de hepatitis sintomática, y en la asintomática si se sospecha que se debe a toxicidad mitocondrial o a una reacción de hipersensibilidad, o si existe hipertransaminemia de grado 4. (B-III)
- En caso de hepatitis asintomática con hipertransaminemia de grado 3 se debe considerar la suspensión del TAR en función de la situación clínica, inmunológica y virológica, de los fármacos utilizados y de la historia previa de exposición a FAR. (B-III)

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. 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

Tabla 16

Ajuste de dosis de los antirretrovirales en la insuficiencia renal y hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
<i>Inhibidores TI, análogos nucleósido</i>			
Abacavir (ABC)	No requiere ajuste de dosis No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI < 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 (ddl)	≥ 60 kg CI ≥ 60: 400 mg c/24 h CI 30-59: 200 mg c/24 h CI 10-29: 125 mg c/24 h CI < 10: 125 mg c/24 h	HD/CAPD: 125 mg c/24 h; los días de HD administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento)	Riesgo elevado de toxicidad hepática y descompensación En pacientes cirróticos no se recomienda el uso de didanosina En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina
	< 60 kg CI ≥ 60: 250 mg c/24 h CI 30-59: 125 mg c/24 h CI 10-29: 125 mg c/24 h CI < 10: emplear Videx® polvo para solución pediátrica 75 mg/24 h	HD/CAPD: emplear Videx® polvo para solución pediátrica 75 mg/24 h	
Emtricitabina (FTC)	En cápsulas CI ≥ 50: 200 mg c/24 h CI 30-49: 200 mg c/48 h CI 15-29: 200 mg c/72 h CI < 15: 200 mg c/96 h En solución (10 mg/ml) ^a : CI ≥ 50: 240 mg (24 ml) c/24 h CI 30-49: 120 mg (12 ml) c/24 h CI 15-29: 80 mg (8 ml) c/24 h CI < 15: 60 mg (6 ml) c/24 h	HD: en comprimidos 200 mg c/96 h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24 h 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 la dosis adecuadamente)	Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis)
	Truvada®: no administrar a pacientes con CI < 30 ml/min		
Estavudina (d4T)	≥ 60 kg CI ≥ 50: 40 mg c/12 h CI 26-49: 20 mg c/12 h CI ≤ 25: 20 mg c/24 h < 60 kg CI ≥ 50: 30 mg c/12 h CI 26-49: 15 mg c/12 h CI ≤ 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 (3TC)	CI ≥ 50: 150 mg c/12 h o 300 mg c/24 h CI 30-49: 150 mg c/24 h (primera dosis de 150 mg) CI 15-29: 100 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24 h (primera dosis 150 mg) CI < 5: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) No administrar Combivir® y Trizivir® si CI < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando la dosis adecuadamente)	HD: 25 mg c/24 h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD	Dosis habitual
Tenofovir (TDF)	CI ≥ 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg c/48 h CI 10-29: 300 mg c/72 a 96 h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con CI < 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
Zidovudina (AZT)	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12 h CI < 10: 250-300 mg c/24 h No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI < 50 ml/min (administrar los componentes por separado, ajustando la dosis adecuadamente)	300 mg c/24 h HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT. Por precaución, se recomienda administrar la dosis diaria post-HD/CAPD	Se ha observado una reducción del aclaramiento oral de zidovudina el 32, al 63 y al 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave o cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática 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

Tabla 16 (continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
<i>Inhibidores de la TI, no análogos</i> Efavirenz (EFV)	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 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 del 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 2 pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces. En 3 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) la C_{min} 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 concentraciones > 4.000 ng/ml, en comparación con un 3% en los coinfectados no cirróticos
Etravirina (ETR)	NRAD	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
Nevirapina (NVP)	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 post-HD	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 el 66% de los pacientes con un mayor grado de fibrosis (F4; Fibroscan®) presentaron una C_{min} de NVP por encima del límite superior de normalidad (> 6.000 ng/ml). En otro estudio el 50% de los pacientes cirróticos presentaron concentraciones > 8.000 ng/ml, en comparación con el 27% en los coinfectados no cirróticos Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes sin tratamiento previo con $CD4 > 250$ células/ μ l (mujeres) o > 400 células/ μ l (hombres)
Rilpivirina	IR leve-moderada: no requiere ajuste de dosis IR grave: no hay datos. Emplear con precaución	HD/CAPD: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	IH leve a moderada: no requiere ajuste de dosis. (En 8 voluntarios con insuficiencia hepática leve la C_{min} , la C_{max} y el AUC fueron el 31, el 27 y el 47% mayores en comparación con 8 voluntarios sanos. En 8 voluntarios con insuficiencia hepática moderada la C_{min} , la C_{max} y el AUC fueron comparables con los de 8 voluntarios sanos. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes IH grave: no hay datos

Tabla 16 (continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
<i>Inhibidores de la proteasa</i> Atazanavir (ATV)	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 (reducción del 28% en el AUC de ATV los días sin HD y del 42% los días de HD; la eliminación a través de la HD es de solo el 2%). Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible	IH leve: 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 $C_{\min}$ deseada (6/9 pacientes con niveles subterapéuticos). Se recomienda usar ATV potenciado con RTV (300/100 mg/24 h). IH moderada-grave: la Agencia Europea del Medicamento desaconseja el uso de atazanavir potenciado en este contexto por falta de datos. Sin embargo, diversos estudios han demostrado un buen perfil de seguridad de atazanavir (potenciado o no) en pacientes cirróticos, incluso con insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh B o C) o descompensación de su hepatopatía. En 9 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) que recibieron ATV/r, la $C_{\min}$ fue comparable a la obtenida en 26 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa. En 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). En un estudio en el que se compararon los niveles plasmáticos de ATV en pacientes VIH+/VHC-, VIH+/VHC+ sin cirrosis y VIH+/VHC+ con cirrosis, no se observaron diferencias en los 3 grupos en los que recibieron ATV/r 300/100 mg/24 h; sin embargo, en los que recibieron ATV 400 mg/24 h, los niveles fueron significativamente mayores en los coinfectados por el VHC con o sin cirrosis que en los no coinfectados. Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Darunavir (DRV)	IR leve, moderada o grave: no requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	IH leve o moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos; evitar en lo posible su uso
Fosamprenavir (FPV)	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	IH leve (Child Pugh 5-6): FPV 700 mg c/12 h + RTV 100 mg c/24 h IH moderada (Child Pugh 7-9): FPV 450 mg c/12 h + RTV 100 mg c/24 h En IH grave (Child Pugh 10-15): FPV 300 mg c/12 h + RTV 100 mg c/24 h (usar solución oral de FPV) En un estudio en 2 pacientes con fibrosis > 12 kPa (Fibroscan®) la $C_{\min}$ fue comparable a la obtenida en 6 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis < 12 kPa. En otro estudio los pacientes cirróticos (n = 6) presentaron una $C_{\min}$ 2 veces mayor y AUC 43% mayor. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos cuando sea posible
Indinavir (IDV)	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si la función hepática está 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 los 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 los niveles plasmáticos cuando sea posible

Tabla 16 (continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Lopinavir (LPV/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	Según la ficha técnica de Kaletra®, en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve a moderada se ha observado un aumento en la exposición a lopinavir del 30% aproximadamente, aunque no se espera que sea clínicamente relevante. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que Kaletra no puede administrarse a estos pacientes Un estudio abierto en 65 pacientes VIH+ demostró que la farmacocinética de lopinavir/ritonavir no cambiaba significativamente en los pacientes coinfectados por el VHC sin cirrosis En otro estudio, los pacientes coinfectados por el VHC con cirrosis hepática sin signos de IH (n = 7) presentaron un aumento del 100% en el AUC y la C _{min} de ritonavir, pero sin diferencias en la exposición a lopinavir Un estudio en pacientes con IH leve (n = 6) o moderada (n = 6) mostró un aumento significativo en la exposición tanto a lopinavir como a ritonavir. Sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios no está clara, por lo que no se aconseja modificar las dosis de lopinavir Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Nelfinavir (NFV)	No requiere ajuste de dosis	HD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con ERCA e IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de HD de 4 h 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	Dosis habitual (aunque en presencia de IH el AUC de NFV aumenta entre un 49 y un 69%, los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad) Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Ritonavir (RTV)	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: según la ficha técnica de Norvir, no se debe administrar ritonavir como potenciador farmacocinético en aquellos pacientes que tengan descompensada la función hepática. En ausencia de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave estable (Child Pugh Grado C) no descompensada, se debe tener cuidado cuando el ritonavir se utilice como potenciador farmacocinético, ya que se puede producir un aumento de los niveles del inhibidor de la proteasa Consultar datos específicos sobre el inhibidor de la proteasa potenciado con el ritonavir IH leve-moderada: dosis habitual IH grave: no hay datos. Evitar en lo posible su uso. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Saquinavir (SQV)	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	
Tipranavir (TPV)	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
Inhibidores de la fusión Enfuvirtida (T-20)	No requiere ajuste de dosis	HD: No requiere ajuste de dosis	No hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual

Tabla 16 (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
<i>Inhibidores de la integrasa</i> RAL (raltegravir)	No requiere ajuste de dosis	HD: no es probable que RAL se elimine significativamente a través de la HD. Datos de 2 pacientes con ERCA mostraron la ausencia de eliminación de RAL durante una sesión de HD de 4 h	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no requiere ajuste de dosis. A pesar de los aumentos de niveles plasmáticos observados (aumento del 72% en al AUC y de 6 veces la C_{min}), raltegravir fue bien tolerado en pacientes con cirrosis hepática avanzada (Child-Pugh C)
Elvitegravir (EVG)/cobicistat/TDF/FTC (QUAD)	Cobicistat reduce levemente el filtrado glomerular renal estimado de creatinina (aunque no altera el filtrado glomerular real), debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina La asociación QUAD no debe iniciarse en pacientes con $Cl < 70$ ml/min. Si el Cl durante el tratamiento se reduce a $Cl < 50$ ml/min debe suspenderse, dado que no se puede realizar el ajuste de dosis adecuado para FDF/FTC	No procede. La combinación QUAD no debe emplearse si $Cl < 50$ ml/min	IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis IH grave: no hay datos, por lo que no se recomienda su empleo
<i>Inhibidores correceptor CCR5</i> MVR (maraviroc)	En ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis Solo 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 150 mg c/24 h. Si el Cl es < 30 ml/min se recomienda mucha precaución debido al aumento de riesgo de hipotensión postural Con $Cl < 80$ ml/min y en combinación con FPV/r administrar 150 mg c/12 h Con $Cl < 80$ ml/min y en combinación con TPV/r no se requiere ajuste de dosis (300 mg c/12 h) (Estos ajustes de dosis se recomiendan basándose en los datos de un estudio en insuficiencia renal y simulaciones farmacocinéticas, sin que su seguridad y eficacia hayan sido evaluadas clínicamente, por lo que se recomienda una estrecha monitorización)	HD: en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis. En presencia de los mismos, dosificar igual que para $Cl < 80$ ml/min (datos limitados) Escasa eliminación a través de la HD	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 IH grave: no hay datos Se desconoce la importancia clínica que estos aumentos pueden suponer Se ha descrito un caso de posible hepatotoxicidad precedido de una reacción alérgica sistémica

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

^a Las cápsulas y la solución oral de emtricitabina tienen diferente biodisponibilidad, de forma que con 240 mg de la solución oral (24 ml) se alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas.

eficacia y seguridad no están comprometidas. Sin embargo, en la insuficiencia hepatocelular se reduce el metabolismo de fármacos por la vía del citocromo P450 y la glucuronconjugación. Los niveles plasmáticos de EFV aumentan en pacientes cirróticos en mayor medida que los de los inhibidores de la proteasa^{586,659}, por lo que, si se usa EFV en pacientes con insuficiencia hepatocelular, debería hacerse con monitorización de los niveles del fármaco para evitar la sobreexposición al mismo o, al menos, con vigilancia estrecha de efectos adversos.

En el caso de los IP/r solamente se dispone de datos farmacocinéticos del FPV/r cuya dosificación se ha estudiado en pacientes con Child-Pugh A, B y C. En el caso de la insuficiencia hepática moderada o avanzada la dosis de FPV o RTV debe disminuirse o aumentar el intervalo entre dosis (tabla 16), aunque las diferencias individuales aconsejan llevar un estrecho control para prevenir y evitar efectos adversos o fracaso virológico⁶⁶⁰. Se estima que esta misma conducta debe seguirse con otros IP/r.

Un estudio con un número reducido de pacientes demostró que, en sujetos con cirrosis hepática clase C de Child, la administración de RAL se asoció a niveles plasmáticos del fármaco más elevados que los que se observaron en los controles⁶⁶¹. No obstante, la magnitud de esta elevación es similar a la que se observa en pacientes que reciben RAL junto a ATV⁶⁶¹.

No hay datos sobre el uso del TAR en casos de hepatitis aguda.

Recomendaciones

- Se debe evaluar el grado de fibrosis hepática y el grado de función hepática en todos los pacientes coinfectados por virus hepatotropos, ya que pueden condicionar la elección del TAR, las dosis prescritas de los FAR y la estrategia de monitorización de su eficacia y toxicidad. (C-III)
- Los FAR se pueden usar a las dosis habituales en caso de hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular o con insuficiencia hepatocelular leve (Child A), aumentando la vigilancia por el mayor riesgo de toxicidad. (B-II)
- 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 16 (B-III). El margen terapéutico de los IP es superior al de EFV en este escenario (B-II). FPV/r, en dosis ajustadas al estadio C de Child, y RAL, sin necesidad de ajuste de dosis, pueden considerarse las opciones preferentes en estos pacientes. (B-II)
- En caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema. (B-III)

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

El tratamiento recomendado de la hepatitis crónica por VHC de genotipos 2, 3 y 4 en pacientes coinfectados por el VIH-1 sigue siendo aún la combinación de interferón pegilado y ribavirina^{662–666}. En cambio, para la hepatitis crónica por VHC de genotipo 1 el nuevo estándar de tratamiento es la triple terapia basada en boceprevir o telaprevir⁶⁶⁷. Actualmente existe en España la posibilidad de tratar con terapia triple, incluyendo los referidos inhibidores de la proteasa del VHC telaprevir y boceprevir, a enfermos infectados por el VHC con genotipo 1 que tienen fibrosis avanzada⁶³⁸. Los ensayos en fase II con estos fármacos han depurado resultados muy superiores a los de la biterapia con interferón pegilado y ribavirina^{668,669}.

Por otro lado, se han descrito brotes de hepatitis aguda C que afectan esencialmente a HSH infectados por el VIH-1^{670–672}, para cuyo tratamiento se recomienda interferón pegilado junto con ribavirina ajustada a peso, en caso de que la viremia C persista detectable a las 12 semanas del diagnóstico^{672–676}. Igualmente, una caída de la viremia menor de 2 unidades logarítmicas a las 4 semanas del diagnóstico tiene un alto valor predictivo positivo de evolución a la cronicidad, por lo que puede considerarse un indicador para iniciar el tratamiento de la hepatitis aguda C⁶⁷⁷.

Un aspecto importante, cuando se inicia tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por el VIH-1, es la selección de los FAR. Estos pueden contribuir al incremento del riesgo de efectos adversos por la vía de toxicidades aditivas o sinérgicas, como por ejemplo anemia y/o neutropenia con ZDV⁶⁷⁸, aumento de la toxicidad mitocondrial con ddI y d4T^{679,680} o pancreatitis, acidosis láctica y descompensación de la cirrosis con ddI^{679–681}. Un segundo mecanismo potencial por el que los ITIAN pueden influir en el tratamiento de la hepatitis C es por la vía de interferencia con la acción de la ribavirina. En este contexto, en algunos estudios se ha observado que el uso de ABC se asocia a una menor respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina^{682–684}, hallazgo que no se ha confirmado en otros trabajos^{685–687}.

El uso de EFV concomitantemente con interferón pegilado aumenta la frecuencia de efectos adversos del SNC, probablemente por adición de toxicidades, aun cuando no compromete la eficacia del tratamiento de la hepatitis C⁶⁸⁸. Por ello, si es preciso usar simultáneamente estos 2 fármacos, se debe vigilar especialmente la aparición de estos efectos adversos.

Por otra parte, 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. Este hecho podría ser debido al incremento de bilirrubina asociado a la hemólisis por ribavirina y al compromiso del normal aclaramiento de bilirrubina debido a la inhibición competitiva de ATV sobre el sistema de la UDP glucuronil-transferasa⁶⁸⁹. Por último, en pacientes infectados por el VHC de genotipos 1 y 4 el tratamiento con ATV se ha asociado con una mayor carga viral basal del VHC. Sin embargo no se conoce la trascendencia clínica de este hallazgo⁶⁹⁰.

Los inhibidores de la proteasa del VHC se eliminan también por la vía del citocromo P-450. Debido a ello, pueden interaccionar tanto con los ITINN como con los IP/r. Estudios farmacocinéticos han demostrado que EFV reduce las concentraciones plasmáticas de telaprevir, pero si este fármaco se administra a dosis de 1.125 mg/8 h se consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas de ambos fármacos. La administración de telaprevir reduce de forma significativa los niveles plasmáticos de DRV, FPV y LPV potenciados y, a su vez, DRV y FPV potenciados causan una disminución de los niveles plasmáticos de telaprevir que puede comprometer su eficacia. Por el contrario, cuando se administran simultáneamente telaprevir y TDF o ATV/r, no se producen alteraciones significativas

de la farmacocinética de ninguna de estos FAR⁶⁹¹, lo que permite su coadministración sin ajuste de dosis, si bien, debido a que telaprevir produce un cierto incremento de las concentraciones de ATV, podría haber una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia o que esta fuera más intensa cuando se administran conjuntamente los 2 fármacos. No existen interacciones clínicamente significativas entre telaprevir y ETR. La administración conjunta de 750 mg/8 h de telaprevir y de 25 mg/día de RPV a 16 voluntarios sanos mostró un incremento de la exposición a RPV, con un incremento del 50% en la C_{max} y del 80% en el ABC. La exposición a telaprevir no experimentó modificaciones significativas por la asociación con RPV⁶⁹². Se ha observado prolongación del intervalo QT con cualquier dosis de RPV, aunque una prolongación significativa, con riesgo de *torsade de pointes*, solo se produce con dosis de 75 mg/día o más. Kakuda et al. consideran que el incremento de exposición a RPV al asociarse a telaprevir no es clínicamente significativo y que carece de relevancia desde el punto de vista del riesgo de prolongación del intervalo QT. En consecuencia no recomiendan ajustar las dosis cuando se administra RPV y telaprevir, lo cual tampoco se incluye en la ficha técnica de RPV. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los estudios farmacocinéticos están realizados con un número pequeño de casos, voluntarios sanos o pacientes muy seleccionados, donde el significado clínico de la prolongación del intervalo QT es difícil de establecer. Por tanto, el uso de RPV en situaciones que aumentan su exposición, como en el caso de la administración con telaprevir, debe realizarse con precaución, tanto más cuando se administren conjuntamente otros fármacos que también incrementan el intervalo QT. En este sentido debe tenerse una especial precaución en los pacientes coinfectados por VIH y VHC que reciben tratamiento sustitutivo con metadona.

La administración de RTV no aumenta de forma significativa los niveles de boceprevir, mientras que cuando se dan EFV y boceprevir juntos, se produce una reducción de los niveles valle de este último que podría comprometer su eficacia. Los datos farmacocinéticos disponibles tampoco sugieren ninguna interacción significativa de boceprevir con ETR⁶⁹³. Cuando se administran simultáneamente ETR y boceprevir, las concentraciones de ETR descienden alrededor del 25%. Aunque el significado clínico de esta interacción no está totalmente aclarado, en principio boceprevir y ETR podrían administrarse conjuntamente. LPV y DRV potenciados presentan una interacción bidireccional con boceprevir, de tal modo que se reducen de forma significativa las concentraciones plasmáticas, tanto de boceprevir, como de estos IP del VIH. Cuando boceprevir se coadministra con ATV, los niveles plasmáticos de boceprevir no se modifican de modo relevante, pero la concentración valle de ATV cae un 49%⁶⁹⁴. Sin embargo, en el estudio P05411 los pacientes tratados con terapia triple del VHC que incluía boceprevir, y, a la vez, un IP del VIH, respondieron igual que los que recibieron RAL y en ellos no hubo más repuntes de viremia VIH⁶⁹⁵. Por ello, se precisa más información acerca del significado clínico de las interacciones antes mencionadas.

Debido a las peculiares vías de metabolización de RAL, cuando este FAR y telaprevir o boceprevir son administrados a un mismo paciente, no se producen modificaciones de las concentraciones plasmáticas de ninguno de dichos fármacos que comprometan su eficacia o su seguridad^{696,697}.

Recomendaciones

- El TAR no debe iniciarse simultáneamente con el tratamiento del VHC. (B-III)
- Cuando se traten simultáneamente el VIH-1 y el VHC, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente para detectar reacciones adversas. (B-III)
- No se debe asociar ribavirina con ddI. (A-I)
- Se evitará el uso simultáneo de ribavirina y ZDV. (A-I)

- Si se usan simultáneamente interferón pegilado y EFV, debe vigilarse estrechamente la aparición de efectos adversos del SNC. (B-III)
- Si telaprevir se administra a un paciente que requiere TAR, se podrá administrar, sin riesgo de interacciones significativas con TDF, ABC, 3 TC, FTC, ATV/r, RAL, ETR, RPV (con monitorización del intervalo QT y aumentando la vigilancia de los niveles plasmáticos de bilirrubina) o EFV, aunque en este último caso se debe aumentar la dosis de telaprevir a 1.125 mg/8 h. (B-I)
- En caso de iniciarse tratamiento con boceprevir en un paciente que requiere a la vez TAR, pueden administrarse TDF, ABC, 3 TC, FTC, RAL y ETR (A-I). En pacientes con CVP del VIH indetectable, sin antecedentes de fallos virológicos a IP del VIH, y en los que no existe otra opción terapéutica, puede administrarse también ATV/r. (C-I)

Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados

Los FAR activos frente al VIH-1 y al VHB son 3 TC, FTC y TDF^{698–701}. Si en pacientes coinfectados por el VHB se retirara alguno de tales fármacos de un TAR que hubiese fracasado, puede aparecer un rebrote del VHB, con el consiguiente daño hepatocelular⁷⁰². El tratamiento de la hepatitis crónica B con 3 TC o FTC en monoterapia facilita la aparición de resistencias al VIH-1^{701,703,704}, por lo que deben usarse siempre en combinación. El uso de 3 TC o FTC como único fármaco activo frente al VHB dentro de la combinación de FAR proporciona escaso beneficio clínico sobre la hepatopatía, por lo que se aconseja el uso de TDF siempre que sea posible⁷⁰⁵. Entecavir, fármaco activo frente al VHB, ha demostrado actividad frente a VIH-1 y capacidad para inducir igualmente mutaciones, como la M184V⁷⁰⁶.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el TAR usando la asociación de TDF + FTC (o 3 TC) como ITIAN en los pacientes coinfectados que requieran tratamiento del VIH-1 o del VHB. (A-III)
- Si se requiere tratamiento del VHB y se decide no tratar el VIH-1, se recomienda usar fármacos que no induzcan resistencias al VIH-1. (A-III)
- No debe usarse entecavir en pacientes infectados por el VIH-1, salvo que su replicación esté controlada con otros fármacos. (B-II)
- En pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda 3 TC, FTC o TDF, se debe incluir en el TAR otro fármaco con actividad anti-VHB. (A-II)

Tratamiento antirretroviral en pacientes con insuficiencia renal crónica

Los pacientes infectados por el VIH-1 presentan un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) que la población general^{707–713}. Entre las causas que pueden motivar este hecho se encuentran la propia infección por el VIH-1, las enfermedades asociadas, el tratamiento de estas y el propio TAR^{714–716}. Además, debido al progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH-1 la frecuencia de enfermedades comunes relacionadas con el desarrollo de enfermedad renal crónica ha aumentado en la misma. Por todo ello, se prevé que a medio y largo plazo la frecuencia de nefropatía se incremente entre pacientes infectados por el VIH-1^{715,716}. En los pacientes con ERC es esencial prevenir que esta progrese, evitando la utilización de fármacos potencialmente nefrotóxicos y efectuando, siempre que ello sea necesario, un ajuste de dosis de los mismos. El ajuste de las dosis de los FAR tiene una gran importancia clínica, pues su omisión puede originar complicaciones e interacciones farmacológicas potencialmente graves⁷¹⁷. Diversos estudios

han demostrado que los errores en la dosificación de FAR en caso de ERC son más frecuentes de lo esperado^{718,719}.

Los ITIAN, exceptuando ABC, cuyo metabolismo es casi exclusivamente hepático, requieren ajustes de dosis en la insuficiencia renal, ya que su excreción se realiza por esta vía (tabla 16). Sin embargo tanto los ITINN como los IP se metabolizan por vía hepática, por lo cual no precisan ajuste de dosis en caso de ERC (tabla 16). Los parámetros farmacocinéticos de RAL son muy similares en individuos sanos y en pacientes con ERC, por lo cual tampoco es necesario ajustar su dosis. Los datos disponibles sobre MVC en la ERC son muy escasos; sin embargo, dado que fundamentalmente se metaboliza por vía hepática, es muy probable que no requiera modificación de dosis en la ERC en ausencia de coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (tabla 16). No es necesario ajustar la dosis de ENF en caso de insuficiencia renal.

En la tabla 16 se detallan los ajustes de dosis de cada uno de los FAR en caso de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La creatinina plasmática es un marcador poco sensible para detectar descensos ligero-moderados del filtrado glomerular (FG) y consecuentemente estadios precoces de enfermedad renal⁷²⁰. Por ello, reducciones leves o moderadas del FG pueden pasar desapercibidas si utilizamos como única herramienta para su cribado la determinación de la creatinina plasmática. En esta situación son de gran utilidad la estimación del FG mediante diversas fórmulas como la *Modified Diet for Renal Disease* (MDRD)⁷²⁰, de Cockcroft-Gault⁷²¹ o la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁷²².

Ecuaciones utilizadas para la estimación del filtrado glomerular^{718,720,721}:

Cockcroft-Gault

$FG \text{ (ml/min)} = [140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times 0,85 \text{ (si mujer)}] / CrP \text{ (mg/dl)} \times 72$

Calculadora automática en:

<http://nephron.org/cgi-bin/CGSI.cgi>

MDRD (Modification of Diet for Renal Diseases)

$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2) = 186 \times [CrP \text{ (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{edad (años)}]^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1.212 \text{ (si raza negra)}$

Calculadora automática en:

http://nephron.org/cgi-bin/MDRD_GFR/cgi

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$FG \text{ (ml/min)} = 141 \times \min (CrP/k, 1)^\alpha \times \max (CrP/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \text{ (si mujer)} \times 1.159 \text{ (si raza negra)}$

Calculadora automática en:

<http://qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>

Notas: α : $-0,329$ para mujeres y $-0,411$ para varones; CrP: creatinina plasmática; FG: filtrado glomerular; k : 0,7 para mujeres y 0,9 para varones; Max: valor máximo de CrP o 1; Min: valor mínimo de CrP/k o 1.

Recomendaciones

- En pacientes infectados por el VIH-1 con ERC es esencial realizar un ajuste de dosis de los FAR, pues su omisión puede originar complicaciones e interacciones farmacológicas potencialmente graves. (B-I)
- Los IP, los ITINN y RAL no precisan ajuste de dosis. (A-I)

Tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis

Recientemente GeSIDA, junto con la SPNS, ha elaborado un documento de consenso sobre TAR en pacientes con TB en el que se analiza con detalle cuándo debe comenzarse el TAR en los pacientes infectados por el VIH con TB activa, qué regímenes de TAR deben utilizarse en tales casos y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune que pueden presentar tras el inicio del TAR los mencionados pacientes que tengan una inmunodeficiencia celular profunda⁷²³. Por ello, solo se exponen a continuación las recomendaciones correspondientes a los temas anteriormente señalados y se remite al mencionado documento específico a quienes necesiten o deseen ampliar la información al respecto.

Cuándo comenzar el tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis activa
Recomendaciones.

- En pacientes infectados por el VIH con TB, cualquiera que sea su recuento de linfocitos CD4⁺, se debe iniciar el TAR durante el tratamiento de la TB, ya que reduce el riesgo de muerte. (A-I)
- En pacientes infectados por el VIH con TB y cifras de linfocitos CD4⁺ < 50 células/μl se debe iniciar el TAR a las 2 semanas del tratamiento de la TB y una vez comprobada la buena tolerancia al tratamiento antituberculoso, ya que ello reduce el riesgo de muerte y el desarrollo de sida. (A-I)
- En pacientes infectados por el VIH con TB y cifras de linfocitos CD4⁺ > 50 células/μl se debe iniciar el TAR una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento de la tuberculosis, ya que ello reduce el riesgo de efectos adversos y de SIRI sin comprometer la supervivencia. (A-I)
- Aunque se desconoce el momento óptimo de inicio del TAR en pacientes con meningitis tuberculosa, se recomienda utilizar en este contexto los criterios anteriores. (A-III)

Qué régimen de tratamiento antirretroviral utilizar
Recomendaciones.

- En pacientes infectados por el VIH con TB en tratamiento estándar se recomienda como régimen de TAR de uso preferente la combinación de TDF/FTC (a dosis habituales) o de ABC/3TC (a dosis habituales) + EFV a dosis de 600 mg/día. (A-I)
- Se recomiendan como regímenes alternativos por orden de preferencia: 1) TDF/FTC o ABC/3TC + NVP (a dosis habituales); 2) TDF/FTC o ABC/3TC + RAL a dosis de 800 mg/12 h. (A-II)
- Se recomienda que otros regímenes de TAR, como TDF/FTC o ABC/3TC + MVC (a dosis de 600 mg/12 h) solo sean usados en situaciones especiales en las que no sea posible utilizar ninguno de los regímenes anteriores. (C-III)

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis y tratamiento antirretroviral
Recomendaciones.

- En presencia de SIRI no debe discontinuarse ni el tratamiento antituberculoso ni el TAR. (A-III)
- Las formas clínicas leves o moderadas de SIRI deben tratarse con antiinflamatorios no esteroideos. (A-III)
- El tratamiento con corticosteroides del SIRI con manifestaciones clínicas moderadas-graves mejora los síntomas sin provocar efectos adversos añadidos. (A-II)

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2

El VIH-2 posee una organización genómica similar al VIH-1, aunque presenta respecto a estas diferencias estructurales que influyen de forma significativa en su patogenicidad y sensibilidad a los FAR⁷²⁴.

No existen ensayos clínicos controlados que evalúen el momento óptimo para el inicio del TAR, ni la elección del régimen de TAR más apropiado para la terapia inicial o siguientes líneas de tratamiento frente al VIH-2. Pese a ello, parece razonable asumir que los objetivos del TAR en pacientes infectados por el VIH-2 son similares a los descritos en la infección por el VIH-1.

El VIH-2 presenta diferencias importantes respecto al VIH-1 en su perfil de sensibilidades a los FAR. El VIH-2 presenta resistencia intrínseca a los ITINN⁷²⁵, por lo que estos FAR están contraindicados. El VIH-2 es sensible a los ITIAN, aunque su barrera genética frente a ellos es más baja que para el VIH-1^{726,727}. Por otro lado, el VIH-2 presenta una sensibilidad variable frente a los IP/r, siendo LPV/r, SQV/r y DRV/r los más activos^{728–731}. RAL es activo frente al VIH-2⁷³². Sin embargo, el uso de MVC en el tratamiento de la infección por el VIH-2 está limitado por la no disponibilidad de una adecuada prueba de tropismo y por la capacidad del VIH-2 para utilizar, además del CCR5 y el CXCR4, otros correceptores distintos⁷³³. Por último, el VIH 2 presenta resistencia intrínseca a ENF⁷³⁴.

Diversas circunstancias provocan que la toma de decisiones respecto al TAR en pacientes infectados por el VIH-2 tenga una mayor dificultad. En primer lugar, la historia natural del VIH-2 difiere de la del VIH-1 y, en ausencia de ensayos clínicos controlados, carecemos de las evidencias necesarias que permitan identificar el momento óptimo de inicio del TAR en estos pacientes. En segundo lugar los algoritmos genotípicos utilizados para predecir resistencias a FAR en la infección por el VIH-1 pueden no ser aplicables al VIH-2. Por último, una dificultad añadida es que para el seguimiento de los pacientes no disponemos en el momento actual de una prueba comercial que permita medir la carga viral del VIH-2.

Pese a que no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que permitan identificar regímenes de uso preferencial o alternativos en TAR de inicio en el escenario de la infección por VIH-2, por los motivos anteriormente expresados, y hasta no disponer de evidencias, parece razonable recomendar como TAR de inicio preferente en pacientes infectados por el VIH-2 la combinación de 2 ITIAN y un IP/r.

Recomendaciones

- El TAR de inicio de uso preferente en la infección por el VIH-2 es la combinación de 2 ITIAN más un IP/r. (C-III)
- El uso de regímenes de TAR basados en ITINN, MVC o ENF están contraindicados en el tratamiento de la infección por VIH-2. (B-III)

Tratamiento antirretroviral en la mujer, en el embarazo y como prevención de la transmisión maternofetal

Más del 50% de la población mundial infectada por el VIH-1 son mujeres. En Europa las nuevas infecciones están aumentando en la población femenina, sobre todo por vía sexual y en los estratos sociales más desfavorecidos, como en los inmigrantes⁷³⁵. En España, datos de la cohorte CoRis muestran una discreta disminución (24,3%) en los nuevos casos, aunque confirman cambios en los patrones de infección que afectan especialmente a la población inmigrante. Según datos recientes, el porcentaje de nuevos casos entre mujeres inmigrantes en España alcanza el 43%⁷³⁶, y en los casos de transmisión heterosexual las mujeres siguen incrementando su proporción, siempre superior a la masculina⁷³⁷.

Las incógnitas por resolver son muchas, dado que las mujeres no han sido incorporadas a los ensayos clínicos hasta 1993, y aun

en los más recientes su número no sobrepasa el 30%. Las diferencias biológicas y de composición corporal, por citar algunas, podrían conllevar diferencias farmacocinéticas⁷³⁸ que implicasen cambios, tanto en la evolución de la enfermedad como en la respuesta a la terapia⁷³⁹ o en las toxicidades farmacológicas, que no han sido suficientemente explorados^{740,741}.

El VIH-1 puede afectar a la mujer en todas y cada una de las etapas de su vida: infancia, adolescencia, edad fértil, menopausia y envejecimiento. Las mujeres con infección por el VIH-1 afrontan situaciones peculiares que suponen con frecuencia desafíos clínicos específicos y diferentes a los de los hombres infectados. Aunque van sumándose nuevos datos, somos conscientes de la necesidad de responder a muchas preguntas sobre esas diferencias de sexo y su repercusión en el manejo clínico de la mujer infectada por el VIH-1^{742–746}.

GeSIDA y la SPNS han publicado, de forma casi simultánea con estas directrices, un documento de consenso sobre la asistencia sanitaria integral de las mujeres infectadas por el VIH-1. Remitimos a los clínicos a este prolijo y actualizado documento que contempla de forma extensa y detallada todos los aspectos esenciales en el abordaje interseccional y multidisciplinar de las mujeres infectadas por el VIH-1⁷⁴⁷.

Consideraciones especiales del tratamiento antirretroviral en la mujer

Varios estudios de cohortes han descrito en las mujeres datos discordantes, tanto en los parámetros inmuno-virológicos como en la progresión de la enfermedad^{748–750}. No obstante, no se han observado diferencias por sexo en la eficacia de los FAR, como se describe en diferentes metaanálisis⁷⁵⁰ y en los análisis específicos de eficacia según el sexo de grandes ensayos clínicos^{282,303,751–756}, aunque no de forma unánime^{754–758}. El inicio y la elección del TAR en la mujer tienen las mismas indicaciones y objetivos que en el varón, con la única salvedad del número de linfocitos CD4⁺ (<250 células/ μ l), si la combinación antirretroviral incluye NVP.

Existen, sin embargo, aspectos específicos del sexo que obligan a modificaciones en el TAR y deben ser tenidos en cuenta. Así, el potencial reproductivo de la mujer⁷⁵⁹, en sus distintas etapas, condiciona una cuidadosa aproximación multidisciplinar, con el fin no solo de evitar la transmisión vertical, sino además de prevenir otras ITS, embarazos no deseados y comorbilidades específicas (infección por HPV y carcinoma de cérvix)^{760,761}.

Hasta hace muy poco se creía que la infección por el VIH-1 y su terapia incidían en una menopausia más precoz y con síntomas más intensos^{760,761}. No obstante, estudios recientes han señalado que, exceptuando la asociación con la inmunodepresión profunda, la menopausia precoz en mujeres con infección por el VIH se relaciona con los factores clásicos ya descritos en las mujeres VIH-negativas, tales como el uso de drogas y alcohol o la pertenencia a determinadas etnias⁷⁶².

Diferencias en efectos adversos

Se han descrito diferencias entre ambos sexos en cuanto a los efectos adversos del TAR, que sin duda es un tema preocupante. A las evidencias aportadas por el grupo ICONA y otras cohortes⁷⁴¹ se suman los resultados de ensayos clínicos como el FIRST^{751,753,754}. Sin embargo, dada la baja representatividad de las mujeres en los ensayos, son necesarios datos que confirmen estas diferencias y su repercusión a largo plazo^{282,303,753–755,763}.

De sobra conocido y con reflejo específico en las directrices es el incremento de la susceptibilidad femenina al exantema y la hepatotoxicidad grave con NVP, así como la mayor incidencia de acidosis láctica con ITIAN de primera generación, sobre todo durante el embarazo⁷⁶⁴.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, incluida la resistencia insulínica, también se han descrito diferencias entre ambos sexos, aunque los datos son menos concluyentes. La redistribución grasa^{765,766} tiene características especiales en las mujeres con una mayor repercusión psicológica^{767–770}.

También los efectos tóxicos del EFV sobre el SNC son más frecuentes en las mujeres y condicionan, en ocasiones, un abandono precoz de la terapia^{771,772}. Por último, aunque la osteopenia/osteoporosis es más prevalente en las mujeres con infección por el VIH-1^{773,774}, su menor densidad ósea es clínicamente irrelevante antes de la menopausia^{775–777}, cobrando mayor importancia en la posmenopausia^{777,778}. Los cambios en la densidad mineral ósea son multifactoriales y están en relación directa con la composición corporal⁷⁷⁹, con el consumo de tóxicos⁷⁸⁰, con la dieta, con el ejercicio, etc., además de la acción del propio VIH y del TAR. Este aspecto no es baladí en una población que envejece con mayor velocidad y con mayor concomitancia de factores de riesgo que la de referencia, y puede determinar cambios en el TAR.

Otras diferencias de sexo que pueden afectar la eficacia del tratamiento antirretroviral

Aunque no se han identificado peores resultados en la eficacia virológica del TAR^{282,304,736,752–756}, se ha observado una menor durabilidad del TAR tanto en ensayos clínicos^{753–755} como en estudios observacionales^{772,781–783}.

Podemos identificar factores de confusión potenciales que explicarían parte de estas diferencias: aspectos socioculturales (la desigualdad de la mujer en algunos sectores como inmigrantes, minorías étnicas, etc.), superior incidencia de problemas psicológicos/psiquiátricos⁷⁸⁴, mayor temor a la estigmatización, excesiva preocupación por la confidencialidad, etc., todo lo cual contribuye a dificultades en el acceso al sistema sanitario, al retraso en el inicio del TAR y a una peor adherencia^{785,786}. En resumen, el éxito en el cuidado a la mujer con infección por el VIH depende en gran medida de la capacidad de entender y subsanar todas las barreras específicas de género para mitigar los peores resultados observados en la clínica diaria^{787,788}.

Mujer en periodo fértil: interacciones con anticonceptivos hormonales

Aproximadamente el 70% de las mujeres que participan en estudios sobre el VIH-1 son sexualmente activas, muchas de ellas en edad fértil. El uso del preservativo es el método anticonceptivo de elección tanto por su eficacia (con una tasa de fallos del 3%)⁷⁸⁹ como por prevención simultánea de otras ITS. En la práctica real, el uso de métodos anticonceptivos es variable y la anticoncepción hormonal puede ser más frecuente en muchas pacientes debido a influencias culturales u otros factores. Además, en ocasiones son prescritos por médicos de familia o ginecólogos desconocedores de los riesgos potenciales, sin consultar con un especialista en VIH-1. Los métodos anticonceptivos hormonales e intrauterinos en general se han mostrado seguros en mujeres con infección VIH-1^{790–793}, incluso a largo plazo, como es el caso de los dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel⁷⁹⁴. No obstante, se han descrito embarazos no deseados con el uso de implantes de etonorgestrel en pacientes con EFV⁷⁹⁵. Los anticonceptivos hormonales inyectables son en algunas cohortes más eficaces que los orales y mucho más que los preservativos⁷⁹⁶. Los autores preconizan la importancia de los planes de prevención familiar y de los métodos anticonceptivos duales.

La anticoncepción hormonal no interfiere con la eficacia del TAR, pero los datos son discordantes en cuanto a su relación con la progresión de la enfermedad⁷⁹². Muchos de los FAR de uso común interaccionan con los anticonceptivos hormonales^{797–804}, aumentando

o disminuyendo los niveles en sangre de etinilestradiol y/o de noretindrona, conduciendo a la intensificación de su toxicidad (como, por ejemplo, el tromboembolismo) o a la disminución de su eficacia respectivamente (para más detalles, véase el capítulo de interacciones y las [tablas 5-9](#)). Incluso la escasa experiencia que existe con levonorgestrel en la contracepción de urgencia indica que la inducción por EFV podría hacer necesario un aumento de dosis⁸⁰⁵. Cuando se usan estos fármacos se recomienda la utilización de medios alternativos o adicionales de contracepción.

En cuanto al acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA o Depo-Progevera), aunque hay pocos estudios, no parece ver afectados sus niveles por NFV, NVP o EFV^{806,807}. Hay que tener en cuenta su efecto negativo sobre la densidad mineral ósea⁸⁰⁸ en pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo. Un aspecto especialmente controvertido es el que se refiere a la asociación entre el uso de contraceptivos hormonales, como la DMPA, y el incremento del riesgo de adquisición y transmisión del VIH. Así se observó en un estudio que incluyó a casi 3.800 parejas serodiscordantes en las que el riesgo de transmisión se duplicó⁸⁰⁹. A pesar de los posibles sesgos del estudio⁸¹⁰, su plausibilidad biológica y su concordancia con otros estudios obligan a una investigación más amplia⁸¹¹⁻⁸¹³.

Hay muy pocos datos respecto a otros tipos de anticoncepción hormonal combinada (parches de larga duración, anillos vaginales con componente hormonal, etc.)⁷⁹⁶, por lo que se recomienda también el uso de medios combinados de contracepción.

Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral en mujeres

- El inicio y los objetivos del TAR son los mismos en las mujeres que en los hombres. (A-III)
- La mayor incidencia de exantema y hepatotoxicidad por NVP condiciona modificaciones en su uso en las mujeres (cifras de linfocitos CD4⁺ < 250 células/ μ l). (A-II)
- La elección de la combinación del TAR de inicio en la mujer debe tener en cuenta su deseo o riesgo de embarazo y el uso de anticonceptivos orales. Estos fármacos interactúan con muchos FAR, por lo que deben tenerse en cuenta sus posibles interacciones y complementar su uso con un método de barrera (protección dual). (A-III)

Tratamiento antirretroviral en el embarazo y prevención de la transmisión maternofetal

La transmisión maternofetal es la causa de prácticamente la totalidad de los casos de infección por VIH-1 en niños. Estamos, sin duda, ante una nueva etapa de la epidemia, en la cual el deseo de la maternidad forma parte de los derechos de la paciente y su adecuada planificación entra dentro de su atención integral⁸¹⁴. El periodo fetal más vulnerable es durante la gestación temprana, por lo que todas las mujeres deben recibir información previa sobre la teratogenicidad de los fármacos como parte de su control clínico y adecuar el TAR ante el deseo de embarazo⁸¹⁵⁻⁸¹⁸.

A continuación se resumen las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones del TAR en el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Si se requiere más información, se aconseja la lectura de documentos más amplios^{815,818}.

Se recomienda realizar la serología frente al VIH-1 a todas las embarazadas independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. 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 determinante, sin que exista un dintel mínimo que evite la transmisión⁸¹⁵.

Ante una mujer infectada por el VIH-1, la prevención de la transmisión vertical se basa en los siguientes principios: realización de TAR, CVP indetectable o lo más baja posible, prueba de

resistencia, cesárea programada (si la CVP es > 1.000 copias/ml), tratamiento con ZDV del niño durante 6 semanas y evitar la lactancia materna^{815,819}. El tratamiento con ZDV intravenosa durante el parto está ahora cuestionado, recomendándose solo si la CVP es > 400 copias/ml^{820,821}.

El objetivo del TAR en el embarazo es conseguir y mantener la CVP indetectable. La prueba de resistencia genotípica está recomendada para todas las embarazadas antes de comenzar el TAR, así como para aquellas que, estando en TAR, tengan CVP detectable. En ocasiones es necesario iniciar el TAR aun sin disponer del resultado de la prueba, sujeto a modificación posterior en el caso de que este detecte mutaciones de resistencias a los FAR elegidos⁸¹⁹.

Consideraciones a tener en cuenta respecto al tratamiento antirretroviral en el embarazo

El embarazo en la mujer con infección por el VIH-1 implica unas elecciones específicas que afectan tanto a los FAR y sus dosis (los niveles de algunos de ellos disminuyen en el segundo y tercer trimestre) como al momento del inicio del TAR, a los efectos adversos por toxicidad durante el embarazo y a los potenciales riesgos para el neonato, muchos de los cuales son desconocidos con la mayoría de los FAR. Son controvertidos tanto la necesidad como el acceso a la monitorización de los niveles de fármacos durante la gestación, así como el aumento de su dosis, no siendo este recomendado de forma universal si la CVP está por debajo de los niveles de detección.

Los datos de seguridad de los FAR para el feto son limitados ([tabla 17](#)). De los datos disponibles, se puede destacar:

1. Está en plena discusión el momento del inicio del TAR en la paciente embarazada sin TAR previo. Las respuestas de las directrices no son homogéneas al respecto, pero se acumulan evidencias acerca de que el momento de inicio y la duración del TAR, sobre todo en mujeres con CVP > 100.000 copias/ml, son factores determinantes de la consecución de una CVP indetectable en el embarazo y de un recién nacido libre de infección⁸²².
2. ZDV es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugirió la existencia de riesgo de toxicidad mitocondrial en los niños.
3. EFV es un fármaco potencialmente teratogénico. Puesto que su período de neurotoxicidad se restringe a las primeras 5-6 semanas de gestación⁸²³, la mayoría de mujeres conocen su embarazo pasado ese tiempo. Por otro lado, en un reciente metaanálisis de 21 estudios, el riesgo relativo de defectos en los recién nacidos de mujeres con EFV en relación con los de mujeres tratadas con otros FAR fue 0,85⁸²⁴. Teniendo en cuenta todo ello, no sería necesario retirar EFV a las embarazadas que ya lo estuvieran tomando, y así lo recogen las últimas directrices perinatales del DHHS y la BHIVA^{815,821}.
4. Los FAR más seguros en el embarazo son LPV⁸¹⁶, ATV^{825,826}, NVP, ZDV y 3 TC. ATV ha pasado a ser un IP preferido en lugar de alternativo al disponerse de más información sobre su seguridad en el embarazo.
5. En algunos estudios se ha asociado el uso de IP con bajo peso al nacer⁸²⁷ o prematuridad. En trabajos más recientes, la prematuridad y el bajo peso se relacionan tanto con el propio VIH⁸²⁸ como con las características sociodemográficas de la mujer y el TAR, y más específicamente con el inicio de la administración de RTV⁸²⁹.
6. La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y aunque se catalogan como categoría «B» o «C» de la FDA ([tabla 17](#)), los datos disponibles de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados. Con los datos que se van acumulando, DRV ha pasado a ser un FAR alternativo en el embarazo y RAL pasa de tener insuficientes datos a ser de uso recomendado en determinadas circunstancias^{815,821}. Se tiene escasa información de TDF, FPV

Tabla 17

Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA	Paso a través de placenta (cociente recién nacido/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	Sí (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	0,2 ± 0,13	Sí	Sí
Atazanavir	B	Mínimo/Variable	Sí	No
Tipranavir	C	¿?	No completado	No
Darunavir	C	¿?	Sí	No
Nevirapina	B	1	Sí	No
Efavirenz	D	1	Sí	Sí
Etravirina	B	¿?	No completado	No
Rilpivirina	B	¿?	Sí	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

e IDV y muy escasa de TPV, DRV, RAL, ETR y MVC^{830–832}. Por ello, se deben evitar estos FAR, salvo en pacientes embarazadas en fracaso virológico, en cuyo caso deberemos orientarnos en función de la escasa información disponible.

También existe controversia respecto a la seguridad de TDF en el embarazo, cuestión de gran importancia habida cuenta de que cada vez son más las embarazadas cuyo régimen de TAR incluye este FAR⁸³³. Aunque la mayoría de los datos más recientes no reflejan alteraciones en el desarrollo óseo⁸³⁴, un importante estudio de cohortes (PHACS)⁸³⁵ observó una muy ligera menor longitud y circunferencia de la cabeza de los nacidos al año de seguimiento.

Existe un registro establecido en 1989 que recoge de forma prospectiva la prevalencia de malformaciones entre los expuestos a cualquier FAR durante el primer trimestre, que es del 2,9%, similar al de la población no expuesta (2,7%)⁸³⁶.

En cuanto a la madre, cabe reseñar que se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en gestantes, las cuales pueden estar más predispuestas a esta complicación. Estos efectos secundarios se asociaron inicialmente a ZDV, pero posteriormente se han descrito casos relacionados con d4T. La FDA ha comunicado 3 muertes maternas por acidosis láctica y 3 muertes fetales en mujeres tratadas con d4T y ddI como ITIAN, por lo que desaconseja esta combinación⁷⁶⁵. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces más frecuente en gestantes con una cifra de linfocitos CD4⁺ > 250 células/ μ l⁸³⁷.

La elección del TAR en la embarazada y sus particularidades se explican detalladamente en las directrices específicas nacionales o internacionales^{815,818,821}.

Los datos disponibles acerca de la eficacia de la cesárea programada (semana 38) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical sugieren que si en el momento del parto la CVP es < 1.000 copias/ml, la cesárea programada no disminuye el riesgo de transmisión del parto vaginal (0,8% frente a 0,7%)^{815,838,839}. La morbilidad relacionada con la cesárea en los países desarrollados no parece ser importante⁸³⁹.

Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral y gestación

- La prueba de VIH-1 debe efectuarse a toda mujer embarazada (A-III). Si hay prácticas de riesgo, debe repetirse en el tercer trimestre. (A-III)

- En las mujeres que llegan al parto sin conocer su estado respecto al VIH-1 se debe hacer una prueba rápida, ya que la cesárea programada reduce la transmisión en un 50%. (A-II)
- El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable (A-II). La decisión de iniciar el TAR en el primer trimestre o demorarlo hasta la semana 12 dependerá del recuento de linfocitos CD4⁺, de la CVP y de las condiciones de cada mujer, tales como náuseas y vómitos (A-III). El inicio más precoz del TAR puede ser más efectivo en reducir la transmisión maternofetal. (B-III)
- Debe realizarse una prueba de resistencias en todas las mujeres con infección por el VIH-1 embarazadas sin TAR o en las que la CVP sea detectable. (A-III)
- Uno de los fármacos a incluir en el TAR de inicio de la mujer embarazada debe ser ZDV, que se administrará durante el embarazo y al recién nacido (A-I). En cualquier caso el régimen de TAR debe incluir 2 ITIAN que atraviesen la barrera placentaria (ZDV, 3 TC, FTC, TDF o ABC).
- En general, la mujer infectada por el VIH que ya realiza TAR y se queda embarazada debe mantener su régimen de TAR previo, siempre que sea bien tolerado y eficaz. Muchos expertos recomiendan no retirar EFV una vez pasadas 5 o 6 semanas de gestación (C-III). Si la mujer tomaba NVP y tiene CVP indetectable, debe mantenerse este FAR, independientemente del recuento de linfocitos CD4⁺. (A-III).
- Se desaconseja la combinación de d4T + ddI por riesgo de acidosis láctica. (B-III)
- Es fundamental planificar el control de la CVP antes del parto, hacia las semanas 32–36. Si no se consigue una CVP suficientemente baja (< 1.000 copias/ml), se debe indicar una cesárea programada en la semana 37–38. (A-II)

Prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

En el año 2010 la incidencia de nuevas infecciones se estabilizó o disminuyó en algunos países, pero se calcula que alcanzó los 2,7 millones⁸⁴⁰. En las últimas décadas se han realizado múltiples intervenciones biomédicas para disminuir la transmisión del VIH-1. Se han conseguido algunos éxitos con los programas de intercambio de jeringuillas y tratamiento sustitutivo con metadona en los UDVP, así como la disminución de nuevas infecciones en un

50-60% en varones heterosexuales mediante la circuncisión masculina, la difusión del uso del preservativo, el control de las ITS, sobre todo del herpes genital, la espectacular disminución de la transmisión vertical, y la disminución de la transmisión en parejas serodiscordantes^{16,152,841,842}.

Las actuaciones destinadas a lograr modificaciones de conducta no han logrado sus frutos, fundamentalmente por la diferente percepción del riesgo en la transmisión sexual¹⁶. Una de las principales dificultades en la disminución de la transmisión sexual del VIH-1 estriba en la detección de la infección por el VIH-1 aguda por su elevada capacidad de transmisión⁸⁴³. Por otra parte, el diagnóstico tardío de la infección por el VIH-1 contribuye a la transmisión sexual.

En el año 2008 se estimó que el número de pacientes infectados nuevos era 2,5 veces superior al de pacientes que iniciaron TAR⁸⁴⁰. Una intervención biomédica combinada en la prevención del VIH-1 es una necesidad urgente^{16,844–846}. En ausencia de una vacuna preventiva, se ha planteado que el TAR puede prevenir la transmisión del VIH-1: antes de la exposición mediante la profilaxis pre-exposición (PrPE), después de la exposición por medio de la profilaxis post-exposición (PPE), y la prevención secundaria con el tratamiento de la población infectada^{844–846}. La lucha frente al VIH/sida ha alcanzado un gran desarrollo, y ahora es posible plantearse una próxima generación libre de la infección por el VIH⁸⁴⁷.

Papel del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

El TAR disminuye la CVP en las secreciones genitales, lo que puede contribuir a la reducción de la transmisión sexual⁸⁴¹. La mayor evidencia de la efectividad del TAR en la reducción de la transmisión sexual del VIH-1 proviene del estudio aleatorizado HPTN 052¹⁵² y de estudios observacionales realizados en parejas heterosexuales serodiscordantes. En un metaanálisis se observó un riesgo cero con CVP < 400 copias/ml bajo TAR. El riesgo de transmisión de una persona en TAR es de 0,5 por 100 personas/año y de 5,6 por 100 personas/año de los pacientes no tratados⁸⁴⁸.

Varios estudios observacionales realizados en África han demostrado una disminución de la transmisión en un 80-92% en 6.424 parejas serodiscordantes tras el inicio de TAR en las personas infectadas^{849–851}, la cual fue cero en una cohorte de Madrid, a pesar de contabilizar más de 7.000 relaciones coitales no protegidas y 47 gestaciones naturales, mostrando que el TAR confirió una mayor capacidad preventiva que el uso adecuado del preservativo⁸⁵². Estos estudios y el HPTN 052 fueron valorados en *The Cochrane Collaboration*, un estudio de la cual concluye que el TAR es una intervención potente en la prevención de la infección por el VIH-1 en las parejas heterosexuales serodiscordantes en las que el caso índice tenga una cifra de linfocitos CD4⁺ < 550 células/μl (límite superior de linfocitos CD4⁺ en la población estudiada)⁸⁵³.

El estudio aleatorizado en fase III (HPTN 052)¹⁵² incluyó 1.763 parejas serodiscordantes cuyos casos índice presentaban cifras de linfocitos CD4⁺ comprendidas entre 350-550 células/μl (el estudio tenía 2 objetivos: evaluar la evolución de la infección según se iniciara el tratamiento de modo precoz o tardío y estudiar el riesgo de transmisión de la infección). Todas las parejas fueron instruidas en la prevención de la transmisión sexual y en la adherencia. Se objetivaron 39 casos de transmisión, 28 de los cuales estaban relacionados genéticamente con el VIH-1 del paciente infectado de la parejas. De los 28 casos de transmisión, 27 se produjeron en el grupo de inicio tardío del TAR (< 250 linfocitos CD4⁺/μl) y un caso de transmisión en el grupo de inicio precoz del TAR (> 350 linfocitos CD4⁺/μl). Se demostró una reducción de la transmisión sexual del 96% (HR: 0,04; IC95%: 0,01-0,27; p < 0,001) en el grupo de TAR

precoz y un retraso de la progresión clínica de la infección (HR: 0,59; IC95%: 0,40-0,88; p < 0,01). La durabilidad del efecto del TAR en la prevención es un objetivo de la siguiente fase del estudio HPTN 052.

La eficacia demostrada del TAR en la prevención secundaria en las parejas heterosexuales serodiscordantes no puede ser extrapolada a otras situaciones. El comité científico del *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR) ha concluido que no existen razones para pensar que el TAR no pueda suprimir la transmisión heterosexual en grupos de riesgo elevado⁸⁵⁴. En cambio, el Comité de Expertos de la OMS concluye que no hay razón para presuponer que con TAR la contagiosidad de los HSH sea menor⁸⁵⁵. Hay estudios específicos en parejas serodiscordantes de HSH. La biología de la transmisión en UDVP precisa nuevas investigaciones.

Estos datos sugieren que una difusión amplia de TAR podría reducir la transmisión por vía sexual. Un modelo matemático basado en la detección precoz de la infección, mediante una prueba universal voluntaria, y el inicio de TAR precoz en todas las personas recién diagnosticadas, mostró una disminución de la incidencia y de la mortalidad a menos de un caso por 1.000 personas/año en 10 años⁸⁵⁶. Otro modelo similar realizado en HSH de San Francisco mostró una disminución del 91% en la incidencia en 10 años⁸⁵⁷. Sin embargo, en países con una elevada cobertura de TAR, como Estados Unidos, Holanda, Francia y Australia, la incidencia de transmisión entre HSH no ha disminuido⁸⁵⁸.

Recientemente se han comunicado efectos beneficiosos indirectos de TAR en la comunidad. Tanto en San Francisco como en Vancouver se observó una relación entre la generalización del TAR y la disminución de nuevos casos de infección VIH-1^{859,860}. Por su contribución a la disminución de la infección en la comunidad, estos estudios han sido denominados «estudios ecológicos». Dichos estudios son interesantes en la medida que generan nuevas expectativas, pero también son problemáticos porque tienen sesgos en la metodología y resultados contradictorios, fundamentalmente porque se debería evaluar en ellos la accesibilidad y la adherencia al TAR⁸⁶¹. En un estudio realizado en Sudáfrica con una cohorte longitudinal de 16.667 individuos se observó que por cada aumento del 1% en la cobertura del TAR en la población infectada había una disminución del 1,7% en el riesgo de transmisión en la población no infectada⁸⁶². Este resultado se presenta como uno de los más convincentes dentro de la estrategia de la prevención secundaria del VIH-1.

Los problemas de los modelos matemáticos basados en el TAR para disminuir la transmisión sexual del VIH-1 y de los estudios «ecológicos» comienzan cuando se confrontan con la realidad. Se calcula que en los países occidentales el 21-30% de la población infectada por el VIH-1 desconoce su situación y el porcentaje de diagnósticos tardíos alcanza el 15-45%, a pesar de las campañas realizadas en Estados Unidos para el uso de las pruebas rápidas para la detección precoz del VIH-1^{861,863}. La detección de la infección aguda, y su importancia en la transmisión, es un problema difícil de abordar y habitualmente no está considerado en los modelos matemáticos. En Estados Unidos aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados en los 12 meses previos son controlados en el sistema sanitario y el 80-90% en un período de 3-5 años. En los países occidentales, a pesar de las recomendaciones de las diferentes guías para el inicio de TAR, el 20-27% de pacientes con indicación de TAR no son tratados. En la práctica diaria, si obtuviéramos una detección del 90%, con el uso de TAR precoz, con una adherencia a la terapéutica del 90% y una fidelidad del 90% en el seguimiento se lograría la indetectabilidad de la CVP en el 90% de los pacientes tratados. En este escenario ideal, se calcula que el 34% de los pacientes infectados se mantendrían con CVP detectables, con el potencial riesgo de transmisión⁸⁶³.

En este campo quedan cuestiones importantes por determinar: la durabilidad de la protección, el balance de los beneficios y los efectos adversos de la terapia precoz, la adherencia a largo plazo,

la posibilidad de transmisión de cepas resistentes y las dificultades de su implementación en los países en vías de desarrollo^{844,846}.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de TAR para prevenir la transmisión del VIH de una persona infectada a su pareja heterosexual. (A-I)
- Se recomienda el uso del TAR para prevenir la transmisión del VIH entre personas con otras prácticas de riesgo. (A-III)

Profilaxis pre-exposición

La profilaxis pre-exposición (PrPE) está basada en estudios realizados con animales, en los que se demostró que los FAR pueden prevenir la transmisión del VIH-1. Está dirigida a grupos de personas no infectadas por el VIH-1 pero con un elevado riesgo de adquirir la infección por vía sexual, como trabajadores del sexo, mujeres y varones en parejas discordantes, HSH y UDVP.

El estudio CAPRISA-004, dirigido a mujeres sexualmente activas de parejas serodiscordantes, comparó TDF al 1% en gel vaginal, antes y después del coito, frente a placebo. Se demostró en él una disminución global en la incidencia de transmisión del 39%, que alcanzó hasta el 54% en las mujeres con una adherencia superior al 80%⁸⁶⁴. El estudio IPREX, que comparó TDF/FTC por vía oral frente a placebo en HSH, mostró una disminución de la transmisión del VIH del 44%. La adherencia fue un factor fundamental en la eficacia, como indica el hecho de que se hallasen niveles plasmáticos detectables de TDF y FTC en el 51% de los HSH que permanecieron seronegativos frente al 9% de los que se infectaron⁸⁶⁵.

En 2012 se han publicado 3 estudios que previamente habían sido comunicados en congresos. El estudio Partners-PrEP se realizó en África con 4.758 parejas serodiscordantes (distribución por sexo de los miembros seronegativos: 38% mujeres y 62% varones). Se observó una reducción del riesgo de transmisión con TDF del 67% y con TDF/FTC del 75% respecto al grupo placebo. La eficacia fue similar para hombres y mujeres y no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre TDF y TDF/FTC. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de efectos adversos ni en el de embarazos⁸⁶⁶. El estudio TDF-2 fue realizado en Botswana, donde la prevalencia de infección por el VIH es del 17,6% en la población general y del 40% en el estrato de personas de edad comprendida entre 30 y 44 años, en 540 mujeres y 660 varones heterosexuales. Se consiguió una reducción del 62% con TDF/FTC frente a placebo, pero sin diferencias significativas entre las mujeres. Este estudio tuvo la limitación de que el 30% de los individuos aleatorizados no finalizaron el seguimiento⁸⁶⁷. En estos 2 estudios, a pesar de una elevada adherencia, evaluada por la referencia de los pacientes y el recuento de comprimidos, se halló de forma retrospectiva una diferencia estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de TDF entre los pacientes que se infectaron y los que permanecieron sin infección. El estudio FEM-PrEP, que también fue realizado en África en 2.120 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 45 años y con un alto riesgo de infección por vía sexual, fue suspendido por falta de eficacia, pues en el grupo de TDF/FTC se observó una tasa de incidencia de 4,7 infecciones por 100 pacientes/año y en el grupo placebo de 5 infecciones por 100 pacientes/año (HR: 0,94; IC95%: 0,59-1,52; $p=0,81$). Hubo un mayor porcentaje de embarazos durante el seguimiento en el grupo de TDF/FTC. Este estudio tuvo un problema muy importante en la adherencia, pues un porcentaje inferior al 40%, tanto de las mujeres que presentaron seroconversión como de las que permanecieron sin infectarse por el VIH, presentaban niveles plasmáticos detectables de TDF⁸⁶⁸. El estudio VOICE, que aún no ha sido publicado, fue igualmente realizado en África e incluyó 5.000 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 45 años. Una parte del estudio pretendía comparar TDF, TDF/FTC y placebo por vía oral, y otra un gel de TDF al 1% con un gel

de placebo, ambos administrados diariamente por vía vaginal. La rama de TDF por vía oral y la de TDF en gel vaginal fueron suspendidas por falta de eficacia⁸⁶⁹. En todos los estudios anteriormente comentados la tolerabilidad y la seguridad fueron excelentes. En el estudio TDF-2 se observó una disminución en la densidad mineral ósea en los pacientes tratados con TDF, aunque se desconoce su significación clínica. Los 3 estudios reflejaron en sus seguimientos una disminución de las prácticas sexuales de riesgo.

Las diferencias observadas en estos estudios probablemente estén relacionadas con la falta de adherencia y con niveles insuficientes de FAR en el tracto genital femenino. Se ha observado que las concentraciones alcanzadas en las secreciones con TDF por vía oral son muy inferiores a las obtenidas con TDF en forma de gel tópico. Las concentraciones intracelulares de TDF-DP fueron 100 veces superiores en la mucosa rectal que a nivel cervicovaginal y, en cambio, las concentraciones de FTC-TP fueron 10-15 veces superiores en el tejido vaginal y en el cérvix que a nivel rectal. No se conocen las concentraciones de TDF-DP y FTC-TP que son necesarias para inhibir la transmisión del VIH-1^{845,870}.

Recientemente, la OMS y los CDC han elaborado unas recomendaciones para el uso de PrPE con TDF o TDF/FTC por vía oral en personas sin infección por el VIH-1 que tienen un elevado riesgo de adquirir la infección por vía sexual, fundamentalmente individuos heterosexuales con múltiples parejas, HSH y miembros de parejas heterosexuales serodiscordantes⁸⁷¹⁻⁸⁷³. La FDA ha autorizado el uso de TDF/FTC en la PrPE del VIH-1. Durante la PrPE se recomienda la realización de la prueba del VIH al menos cada 3 meses.

No hay datos específicos en mujeres embarazadas ni en UDVP. Se recomienda realizar estudios de adherencia de forma prospectiva y una búsqueda activa de infección aguda por el VIH-1, así como de toxicidad. Actualmente hay en marcha estudios de PrPE con otros FAR (MVC, RAL, RPV), otros fármacos inyectables, microbicidas vaginales, pautas intermitentes, etc.^{845,870,874}.

La PrPE es un reto para los organismos internacionales. Teniendo en cuenta los escasos recursos existentes, se plantea la duda entre ofertar PrPE a personas no infectadas o TAR a las personas infectadas. La mejor estrategia de salud pública en la actualidad es la de ofertar TAR a todos los pacientes infectados y reservar la PrPE para casos muy específicos^{845,870,874}. En el actual estado de conocimientos no se ha emitido ninguna recomendación a este respecto en Europa.

Profilaxis post-exposición ocupacional

El uso de TAR tras una exposición profesional al VIH-1 reduce el riesgo de transmisión, aunque se han documentado transmisiones a pesar de una PPE correcta con 3 FAR. El riesgo global de transmisión del VIH-1 tras una exposición percutánea con sangre infectada oscila entre el 0,24 y el 0,65%, y tras un contacto con mucosas o piel no intacta es del 0,09%⁸⁷⁵. Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH-1 son: pinchazo profundo (OR: 15; IC95%: 6,0-41), presencia de sangre visible en el dispositivo (OR: 6,2; IC95%: 2,2-21), con un sistema recién extraído de vena o arteria (OR: 4,3; IC95%: 1,7-12) o de una fuente de exposición con una infección por el VIH-1 avanzada y una CVP > 1.500 copias/ml (OR: 5,6; IC95%: 2-16). La PPE con monoterapia (ZDV) reduce la transmisión un 81% (OR: 0,19; IC95%: 0,06-0,52)⁸⁷⁶. No existen estudios comparativos que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el momento de inicio, la duración o los FAR o combinaciones de FAR a emplear tras una exposición accidental.

Por modelos animales, y por estudios de casos y controles, sabemos que la PPE es tanto más eficaz cuanto antes se inicie. Su duración no está establecida, pero en modelos animales los periodos de 3-10 días de tratamiento son menos eficaces que los de 28 días, por lo que se ha consensuado recomendar 4 semanas. No

hay estudios que demuestren que la PPE con 3 FAR sea mejor que con 2 FAR, aunque prevalece la opción de indicar triple terapia, de modo similar al TAR de inicio. La elección de los FAR dependerá de los potenciales efectos adversos y de las preferencias de los sanitarios, teniendo en cuenta que la intolerancia a los FAR entre el personal sanitario es muy elevada (50%)^{877,878}.

Para establecer la indicación de profilaxis debemos conocer el tipo de exposición y solicitar, tras consentimiento informado, una prueba serológica rápida frente al VIH-1, el VHB y el VHC del paciente-fuente y del trabajador. En la elección de PPE se debe tener en cuenta un posible embarazo y potenciales interacciones medicamentosas con fármacos que pudiera estar tomando la persona afectada. En la actualidad se están revisando las guías sobre PPE. Parece que se va a recomendar una pauta de 3 FAR en todos los casos, dada la excelente tolerabilidad y la eficacia de los nuevos regímenes. En la revisión de octubre de 2012 de la guía del Estado de Nueva York se recomienda una combinación de TDF/FTC y RAL como régimen preferente, y de TDF/FTC y DRV/r (800/100 mg QD) o ATV/r (300/100 mg QD) o FPV/r (1.400/100 mg/QD) como regímenes alternativos. Estas mismas guías ya no recomiendan pautas de 2 ITIAN ni el uso de ZDV. Sin embargo, otros organismos norteamericanos y europeos continúan recomendando el uso de TDF/FTC/LPV/r. NVP no es aconsejable por su potencial toxicidad cutánea o hepática^{875,877–881}. Tampoco se recomienda ABC por la posibilidad de que ocurra una RHS.

La transmisión ocupacional del VIH-1 es muy rara, y la evidencia muestra que la PPE modifica los riesgos de transmisión. Conviene recordar que ninguna pauta de PPE será eficaz al 100%⁸⁸¹. En el Reino Unido, un estudio de la *Health Protection Agency* mostró que en el 20% de los casos con exposición manifiesta a pacientes con infección por el VIH-1 no se realizó la PPE. El conocimiento de las recomendaciones por parte de los sanitarios era bueno, pero existían diferencias en la percepción del riesgo de la transmisión en los diversos estamentos sanitarios a la hora de iniciar una PPE tras una exposición⁸⁸².

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 proporción no desdeñable de virus de los casos fuente pueden presentar mutaciones de resistencia, especialmente a ITIAN e ITINN. No se recomiendan MVC, RAL o ENF para PPE, salvo en casos excepcionales de multiresistencia. Una revisión demostró que en el 14% de los casos de PPE se utilizan FAR no recomendados en las guías: DRV/r (42%), RAL (36%), ATV/r (22%) y MVC (7%). La razón fundamental para ello era la presencia de resistencias a FAR en el paciente fuente⁸⁸³.

La PPE debe iniciarse lo antes posible, preferentemente en las primeras 2 h y nunca más tarde de 24–36 h tras la exposición^{875,877–881}.

A toda persona que haya sido evaluada para PPE debe ofrecérsele un plan de seguimiento, que incluirá información, apoyo psicológico y control de los posibles síntomas de primoinfección. Si se prescribió PPE, se debe efectuar un control dentro de las primeras 72 h para reevaluar la necesidad de profilaxis y conocer si el trabajador ha presentado reacciones adversas, interacciones o problemas de adherencia. Se programarán controles analíticos y serológicos a las 4 semanas y a los 3 y 6 meses. Algunos organismos recomiendan no prolongar el seguimiento más allá de las 12 semanas, pues con un resultado negativo a las 12 semanas con las pruebas serológicas de última generación se puede descartar razonablemente una seroconversión.

Recomendaciones

- Los servicios sanitarios deben disponer de un protocolo escrito sobre las actuaciones y derivaciones a seguir en el caso de exposición al VIH-1, profesional o no, con disponibilidad de diagnóstico

serológico rápido y con accesibilidad de 24 h a los fármacos utilizados en la PPE. (A-III)

- Se debe valorar el caso fuente (VIH-1 confirmado o sospechoso), el estado serológico de la persona expuesta y las características de la exposición para indicar la PPE. (A-III)
- La administración de PPE debe iniciarse lo antes posible, mejor en las primeras 2 h, y hasta las 24–36 h. Su duración será de 4 semanas. (A-II)
- No se recomienda iniciar PPE pasadas 72 h de la exposición. (A-III)
- Cuando esté indicada la PPE, se recomienda una pauta convencional con 3 FAR. Se recomienda una combinación fija de TDF/FTC asociada a un IP/r (A-III) o, como alternativa, raltegravir. (C-III)
- Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencia a uno o varios FAR, la profilaxis debe incluir medicamentos sin resistencia cruzada. (A-III)
- 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 un experto en infección VIH-1. (A-III)
- El seguimiento debe incluir la revaloración de la indicación a las 24–72 h del inicio del TAR y control del cumplimiento y tolerabilidad del TAR, así como serología al VIH-1, VHB y VHC (estos en caso de fuente infectada o con sospecha) en los meses 1, 3 y 6 tras la exposición. (B-III)

Profilaxis post-exposición no ocupacional

La indicación de la PPE no ocupacional se basa en la patogenia de la infección por el VIH-1, en estudios observacionales, principalmente realizados en mujeres víctimas de violaciones y en HSH, y en la información procedente de otras profilaxis frente al VIH-1 (exposición ocupacional, transmisión vertical) y de datos de experimentación animal. No hay datos sobre la eficacia de esta estrategia, pero la información disponible sobre su accesibilidad y seguridad ha conducido a una amplia aceptación de la misma⁸⁸⁴.

La práctica sexual con mayor riesgo de transmisión del VIH es la relación anal receptiva no protegida con un varón infectado por VIH-1 (0,5–3%), seguida del intercambio de jeringuillas (0,67%), de la punción percutánea con una aguja usada por una persona infectada por el VIH-1 (0,3%), de la relación vaginal receptiva (0,05–0,8%) o de la relación vaginal o anal insertiva (0,05–0,065%). La relación orogenital receptiva e insertiva tiene un riesgo menor (0,005–0,01%)^{884–886}. Un estudio ha evaluado el riesgo de transmisión por acto sexual en 1.381 HSH entre los años 2001–2004. La transmisión en la relación anal receptiva fue del 1,43% (IC 95%: 0,48–2,85) si existía eyaculación y del 0,65% (IC 95%: 0,15–1,53) en caso de retirada previa a la eyaculación. La probabilidad de transmisión por relación anal insertiva en varones circuncidados fue del 0,11% (IC 95%: 0,02–0,24) y del 0,62% (IC 95%: 0,07–1,68) en varones no circuncidados⁸⁸⁷. Es muy importante recordar que, en la era del TAR, la probabilidad de transmisión del VIH-1 por una relación anal receptiva con eyaculación es el doble que sin eyaculación y 10 veces superior a la observada en la relación anal insertiva con un varón circuncidado, en las relaciones heterosexuales o en la exposición ocupacional. El riesgo de transmisión está igualmente aumentado en caso de ITS y en las agresiones sexuales.

Inicialmente existió cierta preocupación porque la extensión de la PPE no ocupacional pudiera reducir las medidas de prevención primaria al existir una supuesta «profilaxis para el día después» que relajara la seguridad en las prácticas sexuales o en la 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 riesgo⁸⁸⁸. En este sentido es importante realizar una historia sexual en la primera visita y de forma periódica, junto con el cribado de ITS y discutir con el paciente los métodos para la prevención de la transmisión del VIH-1 en las relaciones

sexuales. Los 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 seguimiento^{878,884,885}. En España, al igual que en otros países, la demanda de la PPE no ocupacional ha aumentado y en ocasiones se utiliza en escenarios no previstos en las recomendaciones existentes⁸⁸⁹.

Recientemente se ha publicado la revisión más extensa de PPE no ocupacional con datos de la cohorte suiza⁸⁹⁰. Desde el año 2006 no se recomienda ninguna profilaxis en la exposición sexual a un paciente con infección por el VIH-1 en TAR estable y con CVP < 50 copias/ml durante más de 6 meses. En el referido estudio se observó un aumento progresivo de las consultas para PPE (1.223 consultas y 910 indicaciones de PPE), objetivándose un buen grado de conocimiento y facilidad de acceso a la PPE. El 72% de las solicitudes habían tenido una exposición heterosexual. En el 23% de los episodios el paciente fuente tenía una infección por el VIH-1 y se detectaron 11 nuevos casos de infección desconocida. La mediana de tiempo desde la exposición hasta la consulta fue de 17 h. Completó la PPE el 60%, presentó efectos adversos el 64% y se perdió el seguimiento del 16%. Se detectaron 2 seroconversiones, pero no fueron fracasos de la profilaxis. Un estudio aleatorizado comparó la incidencia de seroconversión en los pacientes que habían recibido PPE tras un asesoramiento estándar (2 sesiones) frente a un asesoramiento intensivo de 5 sesiones. La incidencia de seroconversión al VIH-1 disminuyó en el grupo de mayor riesgo asignado al grupo de asesoramiento intensivo. La adherencia a la PPE fue similar en ambos grupos⁸⁸⁸. La incidencia no ha disminuido entre los HSH en Estados Unidos, Francia, Australia y Holanda. Además, la incidencia de transmisión en el año 2000 fue 4 veces superior en un grupo de HSH que habían recibido PPE que la observada en la cohorte de Amsterdam⁸⁹¹. Estos hallazgos reflejan más una elevada actividad de riesgo que un verdadero fracaso de PPE.

En las recomendaciones de los CDC⁸⁷⁷ y del PNS/GeSIDA⁸⁷⁹ se insiste en 2 aspectos claves de la PPE no ocupacional: a) 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-1, educación sanitaria para la reducción del riesgo de adquisición del VIH-1, valoración del riesgo de transmisión de otras infecciones y seguimiento clínico, y b) 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 riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas. La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico y/o prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TAR recibido por el paciente fuente en caso de estar infectado por el VIH-1 y la existencia de factores de riesgo añadidos (tabla 18).

La elección de los FAR, su inicio y su duración son similares a los de la PPE ocupacional. En la PPE no ocupacional se deberían valorar las concentraciones que alcanzan los FAR en las secreciones

genitales respecto a las plasmáticas. La relación entre la penetración de los FAR en el tejido genital, la supresión de la carga viral en el tejido genital y la relevancia de la presencia de una replicación de baja intensidad a nivel genital no ha sido definitivamente resuelta^{845,870}.

Históricamente la tolerabilidad y la adherencia de la PPE no ocupacional eran muy bajas, con abandonos del 22-76%, siendo la toxicidad la principal causa de abandono⁸⁸⁴. Por ello las guías norteamericanas y las de la OMS optan por 2 FAR (2 ITIAN) para mejorar la adherencia y recomiendan añadir un tercer FAR en los casos de mayor riesgo. En cambio, las guías europeas y las británicas recomiendan TDF/FTC + LPV/r⁸⁹². La tolerabilidad ha mejorado con las nuevas pautas⁸⁸⁴. En el año 2010 se comunicó la experiencia francesa⁸⁹³, con 249 individuos tratados con TDF/FTC + LPV/r y un 22% de abandonos, y la experiencia holandesa⁸⁹⁴, con 139 individuos que recibieron ZDV/3TC + ATV/r, de los que el 91% completó el tratamiento. Sin embargo, la toxicidad no es el único factor relacionado con la adherencia, dado que el estudio holandés mostró que los HSH que habían tenido una exposición con un individuo con infección por el VIH-1 conocida finalizaron la pauta, a pesar de que algunos presentaban efectos adversos más importantes que otros que la suspendieron. Se ha comunicado una experiencia española con 255 pacientes aleatorizados a recibir ZDV/3TC + LPV/r o ZDV/3TC + ATV (400 mg QD). La tolerancia fue buena, pero las pérdidas de seguimiento fueron elevadas⁸⁹⁵. En 2012 se ha publicado una serie de 100 individuos que recibieron TDF/FTC + RAL. Finalizaron la pauta de 28 días el 57% de los mismos, el 28% suspendió o modificó la pauta y el porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue del 15%⁸⁹⁶.

Recomendaciones

- La PPE no ocupacional debe individualizarse y llevarse a cabo en el marco de una intervención médica integral. (A-III)
- 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. (B-III)
- Los fármacos a emplear, su duración y el seguimiento de los pacientes será igual que en la PPE ocupacional. (A-III)
- En caso de exposición sexual, debe valorarse el riesgo de ITS y embarazo. (A-III)

Coste comparativo de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales

En los últimos años, gracias al TAR, se ha reducido la mortalidad relacionada con el sida y la calidad de vida de los pacientes ha mejorado. Sin embargo, la TAR tiene un elevado coste, y en un entorno donde los recursos son limitados es necesario gestionar

Tabla 18
Recomendaciones de profilaxis post-exposición

Exposición a:				PPE recomendada si:				
				Tipo exposición	Fuente			
Sangre u otros fluidos potencialmente infectivos				Penetración s.c. o i.m. con aguja i.m./i.v. o sistema i.v.	VIH-1+, o desconocido pero con factores de riesgo VIH-1+			
				Accidente percutáneo con instrumento cortante o aguja i.m./s.c. o sutura				
				Contacto > 15 min con mucosas o piel no intacta				
Secreciones genitales				Sexo anal o vaginal	VIH-1+, o desconocido pero con factores de riesgo VIH-1+			
				Sexo oral receptivo con eyaculación				
				Intercambio de jeringuilla o agujas				
UDVP				VIH-1+				
Régimen terapéutico:	TDF/FTC + IP/r (ver tabla 4)	Alternativas ^a	AZT+3TC + IP/r	TDF/FTC + RAL	TDF/FTC/EFV	AZT/3TC + EFV	AZT/3TC + TDF	

^a En casos de intolerancia o imposibilidad de usar TAR basados en IP/r o TDF.

Tabla 19Coste mensual (PVL – 7,5% + 4% IVA en euros) de los antirretrovirales de uso más frecuente^a

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^b	Coste/unidad ^b	Unidades/mes	Coste mensual de la pauta (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^b	Pauta		
Análogos de nucleósido y nucleótido										
Abacavir	Ziagen	300 mg 60 comp	225,69	217,12	3,62	60	217,12	ABC 300 mg/12 h		
Didanosina	Videx	400 mg 30 caps	154,38	148,52	4,95	30	148,52	ddI 400 mg/24 h		
Didanosina	Videx	250 mg 30 caps	96,48	92,81	3,09	30	92,81	ddI 250 mg/24 h		
Emtricitabina	Emtriva	200 mg 30 caps	147,35	141,75	4,72	30	141,74	FTC 200 mg/24 h		
Estavudina	Zerit	40 mg 448 caps	1.167,15	1.122,80	2,51	60	150,38	d4T 40 mg/12 h		
Estavudina	Zerit	30 mg 448 caps	1.129,47	1.086,55	2,43	60	145,52	d4T 30 mg/12 h		
Lamivudina	Epivir	300 mg 30 comp	141,16	135,80	4,53	30	135,80	3TC 300 mg/24 h		
Lamivudina	Lamivudina Normon	300 mg 30 comp	62,76	65,27 ^c	2,18	30	65,27 ^c	3TC 300 mg/24 h		
Tenofovir	Viread	245 mg 30 comp	288,7	277,73	9,26	30	277,73	TDF 300 mg/24 h		
Zidovudina	Retrovir	300 mg 300 comp	788,65	758,69	2,53	60	151,74	AZT 300 mg/12 h		
Zidovudina	Zidovudina Combinopharm	300 mg 300 caps	414,06	430,62 ^c	1,44	60	86,12 ^c	AZT 300 mg/12 h		
Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación										
Abacavir + Lamivudina	Kivexa	600/300 mg 30 comp	355,54	342,03	11,40	30	342,04	Kivexa 1 c/24 h		
Emtricitabina + Tenofovir	Truvada	200/245 mg 30 comp	432,73	416,29	13,88	30	416,29	Truvada 1 c/24 h		
Zidovudina + Lamivudina	Combivir	150/300 mg 60 comp	290,41	279,38	4,66	60	279,38	Combivir 1 c/12 h		
Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	Trizivir	300/150/300 mg 60 comp	490,32	471,69	7,86	60	471,68	TZV 1c/12 h		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos										
Efavirenz	Sustiva	600 mg 30 comp	265,03	254,96	8,50	30	254,96	EFV 600 mg/24 h		
Nevirapina	Viramune	200 mg 60 comp	199,69	192,10	3,20	60	192,10	NVP 200 mg/12 h		
Nevirapina	Viramune lib. prolongada	400 mg 30 comp	184,71	177,69	5,923	30	177,69	NVP 400 mg/24 h (LP)		
Etravirina	Intelence	100 mg 120 comp200 mg 60 comp	420	404,04	3,37 6,73	120 60	404,04	ETR 200 mg/12 h		
Rilpivirina	Edurant	25 mg 30 comp	238,53	229,47	7,65	30	229,47	RPV 25 mg/24 h		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos										
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir	Atripla	600 mg 200 mg 245 mg comp	701,08	674,44	22,48	30	674,44	Atripla 1 c/24 h		
Rilpivirina + Emtricitabina + Tenofovir	Eviplera	25 mg 200 mg 245 mg comp	627,87	604,01	20,13	30	604,01	Eviplera 1 c/24 h		
Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste PVL)	Coste PVL –7,5% +4% IVA) ^b	Coste/unidad ^b	Unidades/mes	Coste/mes ^b	Coste/mes RTV ^b	Coste mensual de la pauta con descuento del 7,5% ^b	Pauta
Inhibidores de la proteasa										
Atazanavir	Reyataz	200 mg 60 caps	436,59	420,00	7,00	60	420,00		420,00	ATV 400 mg/24 h
Atazanavir	Reyataz	300 mg 30 caps	436,59	420,00	14,00	30	420,00	21,61	441,61	ATV/r 300/100 mg/24 h
Darunavir	Prezista	600 mg 60 comp	640,81	616,46	10,27	60	616,46	43,22	659,68	DRV/r 600/100 mg/12 h
Darunavir	Prezista	400 mg 60 comp	427,21	410,98	6,85	60	410,98	21,61	432,59	DRV/r 800/100 mg/24 h
Fosamprenavir	Telzir	700 mg 60 comp	316,89	304,85	5,08	60	304,85	43,22	348,07	FPV/r 700/100 mg/12 h
Indinavir	Crixivan	400 mg 180 caps	261,75	251,80	1,40	120	167,87	43,22	211,09	IDV/r 800/100 mg/12 h
Lopinavir + Ritonavir comp	Kaletra	120 comp	400,02	384,82	3,21	120	384,82		384,82	LPV/r 2 comp/12 h
Nelfinavir	Viracept	250 mg 270 comp	295,11	283,89	1,05	300	315,44		315,44	NFV 1.250 mg/12 h
Saquinavir	Invirase	500 mg 120 comp	303,96	292,40	2,44	120	292,40	43,22	335,62	SQV/r 1.000/100 mg/12 h
Ritonavir	Norvir	100 mg 30 comp	22,46	21,61	0,72	60	–	43,22	43,22	RTV 100 mg/12 h
Tipranavir	Aptivus	250 mg 120 caps	705	678,21	5,65	120	678,21	86,44	764,65	TPV/r 500/200 mg/12 h

Tabla 19 (Continuación)

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL –7,5% +4% IVA)#	Coste/Unidad	Unidades/mes	Coste mensual de la pauta con descuento del 7,5% ^b	Pauta
<i>Inhibidores de la fusión</i>								
Enfuvirtida	Fuzeon	90 mg/ml 60 viales	1.525,36	1.467,40	24,46	60	1.467,39	ENF 90 mg/12 h
<i>Inhibidores de los correceptores CCR5</i>								
Maraviroc	Celsentri	150 y 300 mg 60 comp	706,8	679,94	11,33	60	679,94	MVC 300 (o 150) mg/12 h
Maraviroc	Celsentri	150 y 300 mg 60 comp	706,8	679,94	11,33	30	339,97	MVC 300 (o 150) mg/24 h
<i>Inhibidores de la integrasa</i>								
Raltegravir	Isentress	400 mg 60 comp	690	663,78	11,06	60	663,78	RAL 400 mg/12 h

^a Se indica el PVL a enero de 2013, así como el PVL con descuento del 7,5% + 4% IVA.

^b Incluye la deducción obligatoria del 7,5% sobre el precio de compra de medicamentos no genéricos y no afectados por el sistema de precios de referencia adquiridos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud, a través de los servicios de farmacia de los hospitales, centros de salud y estructuras de atención primaria (Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo: Medidas extraordinarias para la reducción del déficit público). Cabe considerar que normalmente los precios que se pagan son algo inferiores al PVL + 4% IVA – 7,5% y pueden variar entre comunidades autónomas e incluso entre distintos hospitales en una misma Comunidad, dependiendo de las negociaciones llevadas a cabo con la industria farmacéutica. Sin embargo, se ha empleado el PVL – 7,5% + 4% IVA como aproximación, por ser unitario en todo el Estado.

^c La deducción obligatoria del 7,5% Real Decreto-ley 8/2010 no es aplicable a los medicamentos genéricos.

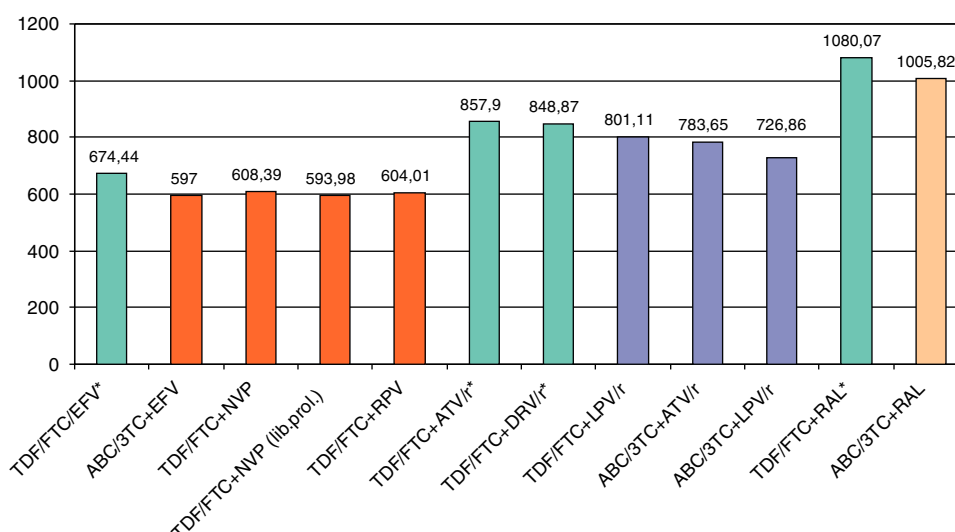


Figura 1. Coste mensual de los regímenes de tratamiento antirretroviral de inicio (según la [tabla 4](#)).

* Solo estas pautas han sido consideradas como preferentes por la totalidad del panel de expertos.

Calculado según (PVL – 7,5%) + 4% IVA (basándose en los combos Truvada®, Kivexa®, Atripla® y Eviplera®).

Ordenado por tercer fármaco (ver [tabla 4](#))

correctamente el gasto. Por ello se considera conveniente introducir en estas guías unas tablas comparativas de los costes de las diferentes combinaciones de TAR utilizadas como terapia de inicio, ya que existen diferencias sustanciales entre ellas ([fig. 1](#)): el gasto mensual con pautas de eficacia similar puede diferir en cantidades de hasta casi 500 euros. En la [tabla 19](#) se indica el precio de venta laboratorio (PVL) de los FAR disponibles en España en enero de 2013, así como el PVL con la deducción obligatoria del 7,5% sobre el precio de compra de medicamentos no genéricos y no afectados por el sistema de precios de referencia adquiridos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud, a través de los servicios de farmacia de los hospitales, centros de salud y estructuras de atención primaria (Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo: Medidas extraordinarias para la reducción del déficit público). Cabe considerar que pueden existir variaciones entre los precios finales, que pueden variar entre comunidades autónomas e incluso entre distintos hospitales en una misma Comunidad. Sin embargo, se ha empleado el (PVL – 7,5%) + 4% IVA) como aproximación, por ser unitario en todo el Estado.

Una evaluación farmacoeconómica con objeto de determinar la eficiencia (relación entre coste y resultados) de nuevas estrategias o de nuevos medicamentos debe contemplar no solamente el coste, sino también la eficacia (ensayos clínicos) o efectividad (práctica clínica habitual) de forma conjunta. Así lo demuestra un reciente estudio farmacoeconómico que ha evaluado los costes y la eficiencia de iniciar TAR con las pautas preferentes en pacientes sin tratamiento previo, según el Documento de consenso de GeSIDA y el PNS de enero de 2012⁸⁹⁷. En este estudio no fueron más eficientes ni las pautas con mayor eficacia clínica ni las más baratas. Si analizamos los datos de forma parcial cometemos el riesgo de llegar a conclusiones erróneas. Un nuevo estudio farmacoeconómico, que evaluará las pautas de inicio recomendadas en el presente Documento de consenso, se publicará de forma simultánea.

En el momento actual disponemos de múltiples alternativas de elevada eficacia para el control crónico de la infección por el VIH-1. Aunque las decisiones de tratamiento en el caso de la terapia de rescate están muy condicionadas por factores tales como resistencias, adherencia o toxicidad, es probable que en el caso del paciente sin fracaso previo o en situación de primer fracaso pueda incluirse el concepto de eficiencia en la toma de decisiones para seleccionar la alternativa.

Conflicto de intereses

Koldo Aguirrebengoa ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, GlaxoSmithKline y Merck; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck, Roche y ViiV Healthcare, y ha recibido pago por desarrollo de presentaciones educacionales para Abbott Laboratories, Gilead Sciences y GlaxoSmithKline.

Antonio Antela ha efectuado labores de consultoría para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Janssen-Cilag; ha recibido compensaciones económicas por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de material educacional para Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences y ViiV Healthcare.

José R. Arribas ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido pago por desarrollo de presentaciones educacionales para Janssen.

Víctor Asensi ha efectuado labores de consultoría para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare, y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para Bristol-Myers Squibb.

Juan Berenguer ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Roche y ViiV Healthcare.

José R. Blanco ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Gilead Sciences y Bristol-Myers Squibb.

Vicente Boix ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen y Merck; ha recibido compensación económica por charlas de Janssen, Bristol-Myers Squibb, Merck, Pfizer y ViiV Healthcare, y ha recibido pago por desarrollo de presentaciones educativas para Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen y Merck.

Pere Domingo ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare.

Vicente Estrada ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Gilead Sciences y Janssen; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott Laboratories.

Federico García ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Merck y ViiV Healthcare.

José M. Gatell ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare.

Félix Gutiérrez ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Merck; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Gilead Sciences.

Hernando Knobel ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Josep M. Llibre ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer, Roche y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche y ViiV, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Boehringer-Ingelheim, Merck y ViiV Healthcare.

José López Aldegue ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de ViiV Healthcare y Merck, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Fernando Lozano ha efectuado labores de consultoría para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiV Healthcare.

Josep Mallolas ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck, Janssen, Roche y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Roche, Merck y ViiV Healthcare.

Esteban Martínez ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare.

Celia Miralles ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por escritura de manuscritos de los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

José M. Miró ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Gilead Sciences, Merck, Novartis, Pfizer y Theravance; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Novartis, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI, Madrid), National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MA, EE. UU.), y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cubist, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Theravance y ViiV Healthcare. El Dr. J.M. Miró tuvo durante el año 2011 una beca (INT 10/219) de Intensificación de la Actividad Investigadora del Sistema Nacional de Salud y del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña (Programas I3 SNS y PRICS).

Santiago Moreno ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche, y ha recibido compensación económica

por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche.

Rosario Palacios ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Boehringer Ingelheim y ha recibido compensación económica por charlas de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare y Roche.

María J. Pérez Elías ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de los laboratorios Abbott Laboratories, Gilead Sciences, ViiV Healthcare y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Juan A. Pineda ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Pfizer, Schering-Plough y ViiV Healthcare, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Pfizer, Roche, Schering-Plough y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Roche, Schering-Plough y ViiV Healthcare.

Rosa Polo declara no tener conflictos de intereses.

Antonio Rivero ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Abbott Laboratories, Gilead Sciences, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Jesús Santos ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Boehringer Ingelheim y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb y Gilead Sciences, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Bristol-Myers Squibb.

Montse Tuset ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Merck, y ha recibido compensación económica por charlas de Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Francesc Vidal declara no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

La Junta Directiva de GESIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de Marisa Álvarez, Harkaitz Azkune, Pablo Bachiller, Manuel Cotarelo, Susana Fernández, Pedro Ferrer, Mar Franco, Henar Hevia, Eloy Gómez, Montse Jansá, Juan Emilio Losa, Jose Emilio Martín, Marta Palazuelos, Federico Pulido, Enrique Redondo, Felipe Rodríguez, Jorge del Romero y Nuria Sánchez, que han contribuido a mejorar la redacción y a enriquecer el contenido del documento.

Anexo 1. Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y Plan Nacional del Sida (PNS)

Comité de redacción: Pere Domingo^a, Rosa Polo^b, Fernando Lozano^c, José López Aldeguer^d, Koldo Aguirrebengoa^e, Vicente

Estrada^f, Félix Gutiérrez^g, Hernando Knobel^h, Josep M. Llibreⁱ, Celia Miralles^j, José M. Miró^k, Antonio Rivero^l, Jesús Santos^m, Montserrat Tusset^k, Antonio Antelaⁿ, Víctor Asensi^o, José R. Arribas^p, José R. Blanco^q, Vicente Boix^r, Federico García^s, José M. Gatell^k, Josep Mallolas^k, Esteban Martínez^k, Santiago Moreno^t, Rosario Palacios^m, María J. Pérez-Elías^f, Juan A. Pineda^c, Francesc Vidal^u y Juan Berenguer^v

Autor para correspondencia: jlopezal@medynet.com (José López Aldeguer).

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

^bSecretaría del Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

^cHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

^dHospital Universitario La Fe, Valencia.

^eHospital de Cruces, Bilbao.

^fHospital Clínico, Madrid.

^gHospital General Universitario, Elche, Alicante.

^hHospital del Mar, Barcelona.

ⁱHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

^jHospital Xeral, Vigo, Pontevedra.

^kHospital Clínic, Barcelona.

^lHospital Reina Sofía, Córdoba.

^mHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

ⁿHospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, La Coruña.

^oHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

^pHospital La Paz, IdiPAZ, Madrid.

^qHospital San Pedro, Logroño.

^rHospital General Universitario, Alicante.

^sHospital Universitario San Cecilio, Granada.

^tHospital Ramón y Cajal, Madrid.

^uHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

^vHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Anexo 2. Abreviaturas utilizadas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
AZT, ZDV	Zidovudina
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
COBI	Cobicistat
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ERC	Enfermedad renal crónica
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
InInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
ITIAN	Inhibidor/es transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor/es transcriptasa inversa no nucleósidos
ITS	Infecciones de transmisión sexual
ITT	Análisis por intención de tratamiento
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina

Anexo 2 (Continuación)

OT	Análisis «en tratamiento»
PPE	Profilaxis post-exposición
PrPE	Profilaxis pre-exposición
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SQV	Saquinavir
TAM	Mutaciones asociadas con resistencia a los análogos de la timidina
TAR	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TPV	Tipranavir
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
ZDV, AZT	Zidovudina

Bibliografía

- Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento antirretroviral del adulto. 4.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997. p. 1–16.
- Panel de de Expertos de Gesida, Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:e1–89.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Tekenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308:387–402.
- Department of Human Health Service Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: March 27, 2012 [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001;32:851–4.
- 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 (actualización junio de 2008) [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.gesida.seimc.org/scientifica/fuentes/DcyRc/Gesida.dcyrc2008.adherenciaTAR.pdf.
- 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.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352–63.
- Jaén A, Esteve A, Miró 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.
- Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170:229–38.
- Josefsson L, Dahl V, Palmer S. Can HIV infection be eradicated through use of potent antiviral agents? *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:628–32.
- García F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:702–13.
- Plana M, García F, Gallart T, Miró JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet*. 1998;352:1194–5.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Compendium of evidence-based HIV prevention interventions [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/evidence-based-interventions.htm
- Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM, et al. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Supl 5:6–88.
- Kelleher AD, Carr A, Zanders 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.
- Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998;351:1682–6.
- 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.
- Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Requiere por las profilaxis? *Med Clin (Barc)*. 1999;113:375–8.
- Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martinez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159–67.
- 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.
- Drona F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Perez-Elias 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, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44:431–7.
- Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, de Lucas A, 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.
- 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.
- Lopez A, Caragol I, Candeias J, Villamor N, Echaniz P, Ortuno F, et al. Enumeration of CD4+ T-cells in the peripheral blood of HIV-infected patients: An interlaboratory study of the FACSCount system. *Cytometry*. 1999;38:231–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Huang W, de Gruttola V, Fischl V, Hammer M, Richman S, Havlir DD, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001;183:1455–65.
- 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.
- Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med*. 2005;13:96–100.
- 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.
- 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.
- 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.
- Havilr 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.
- Lampe FC, Johnson M, 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, Macías J, Nogales C, Fernandez-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. Macías 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, Holodny 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 Suppl 5:171–81.
 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 nevirapine 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, didanosine, 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 didanosine and zalcitabine 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, Gysels IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to didanosine plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*. 1999;13:473–8.
 61. Gonzalez de Requena D, Núñez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS*. 2002;16:290–1.
 62. Gonzalez-Requena D, Núñez M, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Short communication: Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:698–700.
 63. Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernandez I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:594–600.
 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-Albariño A, Gonzalez-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. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: The virtual phenotype (VirtualPhenotype). *Antivir Ther*. 2000;5 Suppl 3:49.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. 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.
 85. Palacios R, Viciano I, Pérez de Pedro I, de la Torre J, Roperio 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.
 86. Sánchez Oñoro 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 los años 2002–2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:437–40.
 87. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elias MJ, et al. Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antivir Res*. 2011;91:150–3.
 88. Monge S, Guillot V, Alvarez M, Peña A, Viciano P, García-Bujalance S, et al. Analysis of transmitted drug resistance in Spain in the years 2007–2010 documents a decline in mutations to the non-nucleoside drug class. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E485–90.
 89. Monge S, Guillot V, Alvarez M, Viciano I, Delgado R, La Paz, et al. Transmisión de cepas con mutaciones de resistencia en los pacientes naïve en CoRIS. Actualización 2011. IV Congreso nacional GESIDA. Toledo 27–30 de noviembre 2012. P-083. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:66. Especial Congreso 2.
 90. Martín L, Guillot V, Peña A, Alvarez M, Chueca N, Lozano A, et al. Resistencias primarias a los inhibidores de la integrasa en los nuevos diagnósticos de Andalucía Oriental. IV Congreso Nacional GESIDA. Toledo 27–30 de noviembre 2012. PO-05. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:9. Especial Congreso 2.
 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. 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.
 93. 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.
 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. Coovadia A, Hunt G, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Barry K, 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.
97. Peuchant O, Thiebaut R, Capdepont 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.
98. 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.
99. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011;13:77–108.
100. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: A systematic review and pooled analysis. *JAMA.* 2011;305:1327–35.
101. 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.
102. 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.
103. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS.* *AIDS.* 2000;14:83–93.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Pérez-Eliás 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Low AJ, Dong W, Chan D, Sing T, Swanstrom R, Jensen M, et al. Current V3 genotyping algorithms are inadequate for predicting X4 co-receptor usage in clinical isolates. *AIDS.* 2007;21:F17–24.
122. Chueca N, Garrido C, Álvarez M, Poveda E, de Dios LJ, Zahonero N, et al. Improvement in the determination of HIV-1 tropism using the V3 gene sequence and a combination of bioinformatic tools. *J Med Virol.* 2009;81:763–7.
123. Poveda E, Seclén E, González MM, García F, Chueca N, Aguilera A, et al. Design and validation of new genotypic tools for easy and reliable estimation of HIV tropism before using CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1006–10.
124. Seclén E, Garrido C, González MM, González-Lahoz J, de Mendoza C, Soriano V, et al. High sensitivity of specific genotypic tools for detection of X4 variants in antiretroviral-experienced patients suitable to be treated with CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1486–92.
125. McGovern RA, Thielen A, Mo T, Dong W, Woods CK, Chapman D, et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: A retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS.* 2010;24:2517–25.
126. McGovern R, Thielen A, Portsmouth S, Mo T, Dong W, Woods CK, et al. Population-based sequencing of the V3-loop can predict the virological response to maraviroc in treatment-naïve patients of the MERIT trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:279–86.
127. Poveda E, Alcámi J, Paredes R, Córdoba J, Gutiérrez F, Llibre JM, et al. Genotypic determination of HIV tropism-clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev.* 2010;12:135–48.
128. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, de Luca A, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:394–407.
129. Seclén E, González MM, de Mendoza C, Soriano V, Poveda E. Dynamics of HIV tropism under suppressive antiretroviral therapy: Implications for tropism testing in subjects with undetectable viraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1493–6.
130. Chueca N, Álvarez M, Peña A, López-Bueno J, Mérida MD, Guillot V, et al. Long term follow up of longitudinal plasma and proviral DNA coreceptor usage in HIV-1 patients under HAART. En: Program and Abstracts of the 10th European Meeting on HIV and Hepatitis Treatment Strategies and Antiviral Resistance. 2012. p. 28.
131. Stekler J, Collier A. Treatment of primary HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:81–7.
132. 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.
133. Kassuto S, Rosenberg E. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1452–8.
134. 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.
135. 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.
136. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1943–54.
137. Miro JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, et al. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:759–72.
138. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholt L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. *Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. AIDS.* 2000;14:2333–9.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Socías ME, Sued O, Laufer N, Lazaro ME, Mingrone H, Pryluka D, et al. Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:40.
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. Goetz MB, Leduc R, Kostman JR, Labriola AM, Lie Y, Weidler J, et al. Relationship between HIV coreceptor tropism and disease progression in persons with untreated chronic HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:259–66.
145. Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: A case report. *Lancet.* 2005;365:1031–8.

146. Rotger M, Dalmau J, Rauch A, McLaren P, Bosinger SE, Martinez R, et al. Comparative transcriptomics of extreme phenotypes of human HIV-1 infection and SIV infection in sooty mangabey and rhesus macaque. *J Clin Invest.* 2011;121:2391–400.
147. 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.
148. Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science.* 2007;317:944–7.
149. Fellay J, Ge D, Shianna KV, Colombo S, Ledergerber B, Cirulli ET, et al. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000791.
150. 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.
151. Rieder P, Joos B, von Wyl V, Kuster V, Grube H, Leemann CC, et al. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. *AIDS.* 2010;24:1177–83.
152. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493–505.
153. Fox J, White PJ, Macdonald N, Weber J, McClure M, Fidler S, et al. Reductions in HIV transmission risk behaviour following diagnosis of primary HIV infection: A cohort of high-risk men who have sex with men. *HIV Med.* 2009;10:432–8.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: Clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:11–23.
160. Mehndru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS One.* 2006;3:e484.
161. 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.
162. Kinloch de LS. Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? *J Infect Dis.* 2006;194:721–4.
163. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:101–10.
164. Voirin N, Routy JP, Smith D, Baratin D, Trepo C, Cotte L, et al. Effect of early initiation of highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-RNA viral load trends within 24 months of the onset of acute retroviral syndrome. *HIV Med.* 2008;9:440–4.
165. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1024–31.
166. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Claramonte X, Garcia F, Plana M, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997–2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:238–44.
167. Cellerai C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One.* 2011;6:e18164.
168. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368:218–30.
169. 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.
170. Apuzzo LG, Vaida F, Gallant JE, Erstrom 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.
171. 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 multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:796–806.
172. Markowitz M, Evering T, Caskey M, Figueroa A, Rodriguez K, la Mar M, et al. A randomized open-label trial of 5-drug vs 3-drug standard PI-based cART initiated during acute and early HIV-1 infection: 48-week results. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 148LB.
173. Masanella M, Llibre JM, Puertas M, Perez-Alvarez N, Miro JM, Martinez-Picado J, et al. Immunological effects of treatment intensification with MVC in recently infected HIV-1-naïve subjects starting RAL+TDF/FTC: The Maraviboo Study. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract No 547.
174. Chaix ML, Descamps D, Wirden M, Bocket L, Delaugerre 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.
175. Romero A, Sued O, Puig T, Esteve A, Pumarola T, Casabona J, et al. Prevalence of transmitted antiretroviral resistance and distribution of HIV-1 subtypes among patients with recent infection in Catalonia (Spain) between 2003 and 2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:482–9.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Streeck H, Jensen H, Alter G, Teigen N, Waring MT, Jensen 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.
180. Markowitz M, Jin X, Hurlay 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.
181. 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.
182. 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.
183. Steingrover R, Garcia EF, van Valkengoed IG, Bekker V, Bezemer D, Kroon FP, et al. Transient lowering of the viral set point after temporary antiretroviral therapy of primary HIV type infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:379–87.
184. Koegl C, Wolf E, Hanhoff N, Jensen H, Schewe K, Rausch M, et al. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. *Eur J Med Res.* 2009;14:277–83.
185. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Rouzioux C, Deveau C, et al. Rapid CD4+ cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO and SEROCO cohorts). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:251–8.
186. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de LS, Phillips AN. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: Comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther.* 2007;12:189–93.
187. Stekler JD, Wellman R, Holte S, Maenza J, Stevens CE, Corey L, et al. Are there benefits to starting antiretroviral therapy during primary HIV infection? Conclusions from the Seattle Primary Infection Cohort vary by control group. *Int J STD AIDS.* 2012;23:201–6.
188. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lefeuvre A, Cardon B, Viard JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS.* 2010;24:1598–601.
189. 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.
190. 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.
191. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch Intern Med.* 2012;172:1252–5.
192. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lécroux C, Deveau C, Chaix ML, et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther.* 2012;17:1001–9.
193. Fidler S, Porter K, Ewings S, Frater J, Ramjee J, Cooper D, et al. The SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med.* 2013;368:207–17.
194. Grijen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: The randomized PRIMO-SHM trial. *PLoS Med.* 2012;9:e1001196.
195. Hogan CM, DeGruttola V, Sun X, Fiscus SA, del Rio F C, Hare CB, et al. The Set-point Study (ACTG A5217): Effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis.* 2012;205:87–96.
196. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med.* 2004;1:e36.
197. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguere F, Flynn T, Johnston M, et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS.* 2003;17:1086–9.

198. Hoen B, Fournier I, Lacabarrat 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.
199. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Lauglin 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;15:1435–7.
200. Goujard C, Emilie D, Roussillon C, Godot V, Rouzioux C, Venet A, et al. Continuous versus intermittent treatment strategies during primary HIV-1 infection: The randomized ANRS INTERPRIM Trial. *AIDS.* 2012;26:1895–905.
201. 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.
202. Adalid-Peralta L, Godot V, Colin C, Krzywick R, Tran T, Poinard P, et al. Stimulation of the primary anti-HIV antibody response by IFN- α in patients with acute HIV-1 infection. *J Leukoc Biol.* 2008;83:1060–7.
203. Ravot E, Tambussi G, Jensen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziexicz J, et al. Effects of hydroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS.* 2000;14:619–22.
204. 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.
205. Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, Mohri H, Hecht FM, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-infection. *J Infect Dis.* 2010;201:1298–302.
206. Miro JM, Lopez-Dieguez 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. En: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 531.
207. 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.
208. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med.* 2003;9:27–32.
209. Kinloch-de LS, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis.* 2005;192:607–17.
210. Emery S, Workman C, Puls RL, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, et al. Randomized, placebo-controlled, phase I/IIa evaluation of the safety and immunogenicity of fowlpox virus expressing HIV gag-pol and interferon-gamma in HIV-1 infected subjects. *Hum Vaccin.* 2005;1:232–8.
211. Rosenberg ES, Graham BS, Chan ES, Bosch RJ, Stocker V, Maenza J, et al. Safety and immunogenicity of therapeutic DNA vaccination in individuals treated with antiretroviral therapy during acute/early HIV-1 infection. *PLoS One.* 2010;5:e10555.
212. Rerks-Ngarm S, Paris RM, Chunsutthiwat S, Premsri N, Namwat C, Bowonwatanuwong C, et al. Extended evaluation of the virologic, immunologic, and clinical course of volunteers who acquired HIV-1 infection in a phase III vaccine trial of ALVAC-HIV and AIDSVAX B/E. *J Infect Dis.* 2013;207:1195–205.
213. Deeks SG, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N, et al. International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure. Towards an HIV cure: A global scientific strategy. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:607–14.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. The 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.
219. 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.
220. 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.
221. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946–54.
222. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. 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.
223. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;363:257–65.
224. 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.
225. 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.
226. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS.* 2008;22:2143–53.
227. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23:1743–53.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Berenguer J, Alejos B, Hernandez V, Viciano P, Oteo JA, Gómez Sirvent JL, et al. Temporal trends in liver-related mortality in a prospective cohort of HIV-infected patients in Spain 1997–2008. En: Program and abstracts of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract WEAB0101.
232. Brañas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J, et al. The eldest of older adults living with HIV: Response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2008;121:820–4.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts ≥ 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.
237. 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.
238. Gatell Artigas JM. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Molins de Rey, Barcelona: Antares; 2011.
239. Coffey S, Peipert L. Antiretroviral drug profiles. HIV Knowledge Base [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-drugs> 2011.
240. León 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.
241. 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.
242. Podzamczak D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, León A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther.* 2005;10:171–7.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. Podzamczak D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:139–47.

248. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23:1547–56.
249. 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.
250. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: Final results. *J Infect Dis*. 2011;204:1191–201.
251. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154:445–56.
252. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:49–57.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: A population-based nationwide cohort study. *HIV Med*. 2010;11:130–6.
258. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: A case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170:1228–38.
259. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of myocardial infarction with ABC use: An FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441–7.
260. 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.
261. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: A meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*. 2011;25:1993–2004.
262. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: Short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*. 2011;52:929–40.
263. 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.
264. 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-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304–15.
265. 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.
266. 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.
267. Hicks CB, Dejesus E, Sloan LM, Sension MG, Wohl DA, Liao Q, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:395–403.
268. Elion R, Dejesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008;9:152–63.
269. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004;350:1850–61.
270. Gulick RM, Ribaud 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;296:769–81.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez 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.
275. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*. 2005;192:1921–30.
276. 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.
277. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: The ARTEN Trial. *Antivir Ther*. 2011;16:339–48.
278. Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, Zheng Y, Chipato T, Conradie F, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363:1499–509.
279. Lockman S, Hughes M, Sawe F, Zheng Y, McIntyre J, Chipato T, et al. Nevirapine-versus lopinavir/ritonavir-based initial therapy for HIV-1 infection among women in Africa: A randomized trial. *PLoS Med*. 2012;9:e1001236.
280. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nevirapine or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002;7:81–90.
281. 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.
282. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095–106.
283. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999;341:1865–73.
284. 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.
285. 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.
286. Gazzard B, Duivivier C, Zagler C, Castagna A, Hill A, van Delft Y, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS*. 2011;25:2249–58.
287. Sax PE, Dejesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439–48.
288. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results. En: Program and Abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012. Abstract H-556b.
289. 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 2 NN Study. *Lancet*. 2004;363:1253–63.
290. 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.
291. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Mendez P, Mosqueda-Gomez JL, Torres-Escobar I, Gutierrez-Escobedo F, et al. Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+ <200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:582–8.
292. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238–46.
293. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside

- or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229–37.
294. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:33–42.
 295. Rinsky L, Vingerhoets J, van Eygen V, Eron J, Clotet B, Hoogstoel A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:39–46.
 296. Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. STAR Study: Single tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults. En: Program and abstracts of the 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV11). 2012. Abstract O425.
 297. 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.
 298. 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.
 299. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT Study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:22–32.
 300. Gathe JC, Iye 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.
 301. Ruane PJ, Luber AD, Wire MB, Lou Y, Shelton MJ, Lancaster CT, et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:560–5.
 302. 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.
 303. 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.
 304. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinoy K, van de Castele T, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Trials*. 2013;14:49–59.
 305. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: A noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:367–74.
 306. 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.
 307. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646–55.
 308. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:323–32.
 309. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429–38.
 310. Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: Phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference. 2012. Abstract TUAB0103.
 311. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesus E, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2010;201:803–13.
 312. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 2010;11:125–32.
 313. Rockstroh J, DeJesus E, Saag M, Yazdanpanah Y, Lennox J, Wan H, et al. Long-term safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1 infected patients: Final 5-year double-blind results from STARTMRK. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference. 2012. Abstract LBPE19.
 314. Eron Jr JJ, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: A randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:907–15.
 315. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H, Hardy D, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral-naïve adults, 48 week results from SPRING-2 (ING113086). En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference. July 22–27. 2012. Abstract THLB04.
 316. Delfraissy JF, Flandre P, Delaunay C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:385–93.
 317. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*. 2012;13:119–30.
 318. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials*. 2011;12:255–67.
 319. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*. 2011;25:2113–22.
 320. Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Falkenheuer G, Leal M, Than S, et al. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc in combination with ritonavir-boosted atazanavir compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. En: 18th International AIDS Conference, Vienna, July 18–23. 2010. Abstract THLB203.
 321. Nozza S, Galli L, Chiappetta S, Antinori A, Tommasi C, di Pietro M, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTI-sparing regimen for HIV-infected naïve patients: 48-weeks final results. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:18232.
 322. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4:e5575.
 323. Torok ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1374–83.
 324. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1532–8.
 325. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1–9.
 326. 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.
 327. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Mercon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, et al. Monotherapy with lopinavir/ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: Results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials*. 2009;10:368–74.
 328. Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: The role of compartment and CD4 nadir. *AIDS*. 2010;24:2347–54.
 329. 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.
 330. 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. En: I Congreso Nacional de Gesida. Madrid, 21–24 octubre. 2009. PO-70.
 331. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: Darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS*. 2010;24:223–30.
 332. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, van Delft Y, et al. 96 week results from the MONET trial: A randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1878–85.
 333. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moeklinghoff C. The MONET trial: Week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012;13:398–405.
 334. Molto J, Valle M, Santos JR, Mothe B, Miranda C, Cedeno S, et al. Treatment simplification to once daily darunavir/ritonavir guided by the darunavir

- inhibitory quotient in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15:219–25.
335. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011;25:929–39.
 336. Curran A, Gutiérrez M, Deig E, Mateo G, Lopez RM, Imaz A, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of 900/100 mg of darunavir/ritonavir once daily in treatment-experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2195–203.
 337. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010;24:2365–74.
 338. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Puvivier C, Saim-Boukoba S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis*. 2011;204:1211–6.
 339. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabie A, Meynard JL, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: Week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:691–5.
 340. Valantin MA, Flandre P, Kolta S, Duvivier C, Algarte-Genin M, Meynard JL, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: The MONOI-ANRS136 substudy. *HIV Med*. 2012;13:505–15.
 341. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e22003.
 342. De Luca A, Doimo M, Fabbiani M, Bracciale L, Ciccarelli N, Colafigli M, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine q.d. in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 48 weeks safety and efficacy results from a pilot study (Atazanavir and Lamivudine Simplification Study [ATLAS]). En: Program and abstracts of the Program and Abstracts of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract CDB357.
 343. Fabbiani M, Colafigli M, Farina S, d'Avino A, Mondici A, Bianco C, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine QD in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 96 weeks follow-up of a pilot study (Atazanavir and Lamivudine Simplification Study [ATLAS]). En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference July 22–27, 2012. Abstract TUPE097.
 344. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, Pokrovsky V, Lazzarin A, Pialoux G, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther*. 2010;15:993–1002.
 345. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Sutherland-Phillips DH, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2010;11:69–79.
 346. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS*. 2010;24:2019–27.
 347. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 week results: Durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials*. 2012;13:233–44.
 348. Wohl D, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao H, Margolis D, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir from tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir maintains viral suppression and improves bone biomarkers. En: Program and abstracts of the 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2012. Abstract H-556c.
 349. 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). En: Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001. Abstract 20.
 350. 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). En: Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference. 2000. Abstract LbPeB7044.
 351. Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2002;34:504–10.
 352. 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.
 353. Campo RE, Cohen C, Grimm K, Shangguan T, Maa J, Seekins D. Switch from protease inhibitor- to efavirenz-based antiretroviral therapy improves quality of life, treatment satisfaction and adherence with low rates of virological failure in virologically suppressed patients. *Int J STD AIDS*. 2010;21:166–71.
 354. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:229–36.
 355. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS*. 2002;16:1383–9.
 356. Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, Estrada V, Castilla V, Sanz J, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med*. 2005;6:353–9.
 357. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS*. 2000;14:807–12.
 358. Negredo E, Miro O, Rodriguez-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.
 359. 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.
 360. 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.
 361. 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-center HIV cohort. En: Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006. Abstract H-1063.
 362. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med*. 2008;9:221–6.
 363. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiowski 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.
 364. Antela A, Ocampo A, Gomez R, Lopez MJ, Marino A, Losada E, et al. Liver toxicity after switching or simplifying to nevirapine-based therapy is not related to CD4 cell counts: Results of the TOSCANA study. *HIV Clin Trials*. 2010;11:11–7.
 365. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: The ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:933–40.
 366. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: Switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med*. 2003;4:79–86.
 367. 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.
 368. Mallolas J, Pich J, Penaranda M, Domingo P, Knobel H, Pedrol E, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naïve HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2008;22:377–84.
 369. Hoogwerf 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.
 370. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1036–46.
 371. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS*. 2007;21:367–9.
 372. 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;19:917–25.
 373. Martinez E, Gatell JM. Considerations on the effectiveness of nevirapine in protease inhibitor-based regimen simplification. *AIDS*. 2007;21:1829–30.
 374. 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 (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1484–92.
 375. 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.
 376. Rubio R, Serrano O, Carmena J, Asensi V, Echevarria S, Flores J, et al. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir-based regimens in real-life conditions. *HIV Med*. 2010;11:545–53.
 377. Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, Antinori A, Salvato P, Bogner JR, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir

- versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther*. 2012;17:689–700.
378. Sension M, Andrade Neto JL, Grinsztajn B, Molina JM, Zavala I, Gonzalez-Garcia 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.
 379. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:484–8.
 380. 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.
 381. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther*. 2004;9:335–42.
 382. Barrios A, Rendon A, Negredo E, Barreiro P, Garcia-Benayas T, Labarga P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005;19:569–75.
 383. 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.
 384. Ribera E, Larrousse M, Curran A, Negredo E, Clotet B, Estrada V, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipotrophy: the RECOMB study. *HIV Med*. 2013;14:327–66.
 385. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, et al. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:556–61.
 386. Martinez 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.
 387. Saumoy M, Ordoñez-Llanos J, Martínez E, Barragán P, Ribera E, Bonet R, et al. Low-density lipoprotein size and lipoprotein-associated phospholipase A2 in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir. *Antivir Ther*. 2011;16:459–68.
 388. Martínez E, Larrousse M, Podzamczar D, Pérez I, Gutiérrez F, Lonca M, et al. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS*. 2010;24:F1–9.
 389. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: A randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1591–601.
 390. Martin A, Amin J, Cooper DA, Carr A, Kelleher AD, Bloch M, et al. Abacavir does not affect circulating levels of inflammatory or coagulopathic biomarkers in suppressed HIV: A randomized clinical trial. *AIDS*. 2010;24:2657–63.
 391. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez 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.
 392. Hodder SL, Mounzer K, DeJesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24:87–96.
 393. Podzamczar D, Olmo M, Sanz J, Boix V, Negredo 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.
 394. Palella F, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Shablauw D, Flamm J, et al. Switching boosted PI to rilpivirine in combination with truvada as a single-tablet regimen week 24 results. The SPIRIT Study. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference; July 22–27. 2012. Abstract TUAB0104.
 395. 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.
 396. Harris M, Larsen G, Montaner JSG. Outcomes of patients switched from raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS*. 2008;22:1224–6.
 397. 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 trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1259–67.
 398. Gatti F, Matti A, Nasta P, Cologni G, Costarelli S, Carosi G. Switch from enfuvirtide to raltegravir: A simplification option for heavily pretreated patients. En: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2008. Abstract P52.
 399. 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.
 400. Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Molto J, et al. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. *HIV Clin Trials*. 2009;10:432–8.
 401. Loutfy M, Ribera E, Florence E, de Wit S, Castagna A, Ryan R, et al. Sustained HIV RNA suppression after switching from enfuvirtide to etravirine in the early access programme. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1341–4.
 402. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375:396–407.
 403. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: The SPIRAL study. *AIDS*. 2010;24:1697–707.
 404. Martínez E, d'Albuquerque PM, Llibre JM, Gutiérrez F, Podzamczar D, Antela A, et al. Changes of cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012;26:2315–26.
 405. Masiá M, Martínez E, Padilla S, Gatell JM, Gutiérrez F. Endothelial function in HIV-infected patients switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to raltegravir: A substudy of the SPIRAL study. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:409–13.
 406. Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Martínez E, Llibre JM, Ribera E, Knobel H, et al. LDL subclasses and lipoprotein-phospholipase A2 activity in suppressed HIV-infected patients switching to raltegravir: Spiral substudy. *Atherosclerosis*. 2012;225:200–7.
 407. Vispo E, Barreiro P, Maida I, Mena A, Blanco F, Rodriguez-Novoa S, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: The ODIS trial. *HIV Clin Trials*. 2010;11:197–204.
 408. Kilby JM. Switching HIV therapies: Competing host and viral factors. *Lancet*. 2010;375:352–4.
 409. Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, Pena A, Pasquau J, López-Ruz MA, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistente bajos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2009;27:75–80.
 410. Lima V, Harrigan R, Montaner JS. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:3–6.
 411. Ribaudo H, Lennox J, Currier J, Kuritzkes DR, Gulick R, Haubrich R, et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL. An analysis of ACTG studies. En: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 580.
 412. Doyle T, Smith C, Vitiello P, Cambiano V, Johnson M, Owen A, et al. Detection below 50 copies/mL and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:729–37.
 413. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaudo H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis*. 2011;204:515–20.
 414. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16:759–69.
 415. De Mendoza C, Garrido C, Rodriguez C, Aguilera A, Gutierrez F, LaPaz M, et al. Trends in HIV-1 non-B subtypes and drug resistance among Individuals with primary HIV infection in Spain since year 1997. *Antivir Ther*. 2011;16 Suppl 1:A158.
 416. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Larrouy L, Storto A, Landman R, Tonelli D, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations prevalence in HIV-1-infected patients experiencing virologic failure between 2005 and 2010. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5–8. 2012. Abstract 726.
 417. Blanco JL, Montaner J, Branstetter D, Santoro MM, Campos-Loza AE, Perez I, et al. Drug resistance prevalence after failing antiretroviral therapy (ART) with Tenofovir (TDF) + Emtricitabine/Lamivudine (3TC/FTC) + Efavirenz (EFV) vs the single tablet regimen (STR) Atripla: The ATRES study. *Antivir Ther*. 2012;17 Suppl 1:A115.
 418. Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med*. 2011;365:637–46.
 419. Waters L, Bansi L, Asboe D, Pozniak A, Smit E, Orkin C, et al. Second line protease inhibitor (PI/r) based antiretroviral therapy (ART) after non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) failure: Impact of nucleoside (NRTI) backbone. *Antivir Ther*. 2013;18:213–9.
 420. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: Pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23:2289–300.
 421. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50:872–81.
 422. Palella Jr FJ, Armon C, Buchacz K, Cole SR, Chmiel JS, Novak RM, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151:73–84.
 423. Garcia F, Alvarez M, Fox Z, Garcia-Diaz A, Guillot V, Johnson M, et al. Predicting antiretroviral drug resistance from the latest or the cumulative genotype. *Antivir Ther*. 2011;16:373–82.
 424. Cane PA, Kaye S, Smit E, Tilston P, Kirk S, Shepherd J, et al. Genotypic antiretroviral drug resistance testing at low viral loads in the UK. *HIV Med*. 2008;9:673–6.

425. Llibre JM. Do we need genotypic weighted resistance scores for antiretrovirals? The curious case of tipranavir. *Antivir Ther*. 2010;15:959–61.
426. Goodman DD, Zhou Y, Margot NA, McColl DJ, Zhong L, Borroto-Esoda K, et al. Low level of the K103N HIV-1 above a threshold is associated with virological failure in treatment-naïve individuals undergoing efavirenz-containing therapy. *AIDS*. 2011;25:325–33.
427. Lataillade M, Chiarella J, Yang R, Schnittman S, Wirtz V, Uy J, et al. Prevalence and clinical significance of HIV drug resistance mutations by Ultra-deep sequencing in antiretroviral-naïve subjects in the CASTLE Study. *PLoS One*. 2010;5:e10952.
428. Ross L, Squires K, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, et al. Pre-therapy detection of transmitted low-abundance HIV-1 resistance mutation-containing variants in antiretroviral-naïve subjects and implications for subsequent clinical therapy response. En: Program and abstracts of the 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2011. Abstract H2-796.
429. 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.
430. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavet S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: The HIV STAR study. *Antivir Ther*. 2012;17:1351–61.
431. Bartlett J, Ribaud HJ, Wallis CL, Aga E, Katzenstein DA, Stevens WS, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy after virologic failure of first-line antiretroviral therapy in resource limited settings. *AIDS*. 2012;26:1345–54.
432. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175–85.
433. 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.
434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. Schapiro JM, Scherer J, Boucher CA, Baxter JD, Tilke C, Perno CF, et al. Improving the prediction of virological response to tipranavir: The development and validation of a tipranavir-weighted mutation score. *Antivir Ther*. 2010;15:1011–9.
440. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, et al. Resistance profile of etravirine: Combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503–14.
441. Varghese V, Shahriar R, Rhee SY, Liu T, Simen BB, Egholm M, et al. Minority variants associated with transmitted and acquired HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance: Implications for the use of second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:309–15.
442. 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.
443. 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.
444. Poveda E, Paredes R, Moreno S, Alcami J, Cordoba J, Delgado R, et al. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determination of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists. *AIDS Rev*. 2012;14:208–17.
445. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Wan H, Zhao H, et al. Exploratory analysis in the BENCHMRK studies at week 192: Late outcomes based on early virologic responses. En: Program and abstracts of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract MOPE225.
446. Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: Randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:27–35.
447. Underwood M, Johns B, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T, et al. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:297–301.
448. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382–6.
449. 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.
450. 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.
451. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:529–36.
452. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105–10.
453. 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 Syst Rev Issue 3*. Art. No.: CD001442. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001442.pub2>
454. 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 One*. 2006;3:e438.
455. Grierson J, Koelmeyer R, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: Factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med*. 2011;12:562–9.
456. 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.
457. 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.
458. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492–501.
459. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
460. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Kacawicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81.
461. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: Lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis*. 2001;33:865–72.
462. 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.
463. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605–13.
464. 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.
465. Deschamps AE, Graeve VD, van Wijngaerden E, de Saer V, 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.
466. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squire C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21–30.
467. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006;43:939–41.
468. 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.
469. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials*. 2007;8:19–23.
470. Knobel H, Urbina O, Gonzalez 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.
471. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007;146:564–73.
472. Nelson M, Girard PM, DeMasi R, Chen L, Smets E, Sekar V, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared

- with lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1505–9.
473. Parienti JJ, das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, et al. Not all missed doses are the same: Sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS One.* 2008;3: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. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 3:S272–8.
 476. 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.
 477. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS.* 2010;24:2835–40.
 478. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: A simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010;13:115–25.
 479. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose combinations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS.* 2011;25:1683–90.
 480. Houston E, McKirnan DJ, Cervone D, Johnson MS, Sandfort TG. Assessing treatment motivation among patients receiving antiretroviral therapy: A multidimensional approach. *Psychol Health.* 2012;27:674–87.
 481. 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.
 482. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: Translating research findings to the real world clinic. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:44–51.
 483. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: A meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54:167–79.
 484. Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsen JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:936–43.
 485. Kleeberger C, 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.
 486. 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.
 487. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodystrophy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:999–1014.
 488. 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.
 489. Morsica G, Bianchi G, Bagaglio S, Conte C, Salpietro S, Porrino L, et al. Hepatic safety profile of darunavir with low-dose ritonavir (DRV/r) in HIV/HCV coinfecting and HIV mono-infected patients. *New Microbiol.* 2011;34:317–21.
 490. 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;57:1016–7.
 491. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macías 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.
 492. Vispo E, Mena A, Maida I, Blanco F, Córdoba M, Labarga P, et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:543–7.
 493. Ayoub A, Alston S, Goodrich J, Heera J, Hoepelman AI, Lalezari J, et al. Hepatic safety and tolerability in the maraviroc clinical development program. *AIDS.* 2010;24:2743–50.
 494. 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.
 495. 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.
 496. 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.
 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. 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.
 500. 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 lipodystrophy. *AIDS.* 2006;20:2043–50.
 501. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P, de Luca A, Antinori A, Colangeli V, et al. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med.* 2011;12:4–13.
 502. Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:78–81.
 503. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45 Suppl 1:S19–26.
 504. 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.
 505. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, Dejesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS.* 2005;19:153–62.
 506. 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.
 507. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS.* 2006;20:1407–14.
 508. 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.
 509. 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.
 510. 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.
 511. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:111–9.
 512. 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.
 513. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141–55.
 514. Masía M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguez J, López M, Segura F, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España, Cohorte CoRIS, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:517–27.
 515. 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.
 516. 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.
 517. 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.
 518. 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.
 519. 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.
 520. 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.
 521. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201:318–30.
 522. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: A Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS.* 2011;25:1637–46.
 523. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:435–47.
 524. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2011;53:84–91.
 525. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60 Suppl 1:S1–18.

526. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2012;20:101–5.
527. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:501–6.
528. 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.
529. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis.* 2011;53:185–96.
530. Kolta S, Flandre P, Van PN, Cohen-Codar I, Valantin MA, Pintado C, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV Res.* 2011;9:31–9.
531. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis.* 2011;53:807–16.
532. Falutz J, Mamputu JC, Potvin D, Moyle G, Soulbán G, Loughrey H, et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: A pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4291–304.
533. 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.
534. 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.
535. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibbain 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.
536. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010;51:937–46.
537. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20:2165–74.
538. Haskelberg H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease. *AIDS Rev.* 2011;13:240–50.
539. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:205–10.
540. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Lahad NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203:1791–801.
541. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, van Wijngaarden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:963–72.
542. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, Ramirez-Cardich ME, Liu A, Namwongprom S, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA Results of the global iPReX study. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract No 94LB.
543. Liu A, Vittinghoff E, Sellmeyer D, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density loss in HIV-men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis clinical trial in San Francisco. *PLoS One.* 2011;6:e23688.
544. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Gesida. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:515–23.
545. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J, editores. Guía de interacciones farmacológicas en VIH [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.interaccionesvih.com
546. Evans-Jones JC, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1419–21.
547. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: An update. *Antiviral Res.* 2010;85:176–89.
548. Back D, Gibbons S, Wilkins E, Burger D, Shapiro J, Marzolini C, et al. HIV Drug Interactions website [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.hiv-druginteractions.org
549. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:235–9.
550. Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: Focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. *J Intern Med.* 2010;268:530–9.
551. Jiménez-Nacher I, Alvarez E, Morello J, Rodríguez-Nóvoa S, de Andrés S, Soriano V. Approaches for understanding and predicting drug interactions in human immunodeficiency virus-infected patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:457–77.
552. Cohen C, Shamblaw D, Ruane P, Lion R, DeJesus E, Liu H, et al. Single-tablet, fixed-dose regimen of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 achieves a high rate of virologic suppression and GS-9350 is an effective booster. En: Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010. Abstract 58LB.
553. German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:323–9.
554. Mathias A, Liu HC, Warren D, Sekar V, Kearney BP. Relative bioavailability and pharmacokinetics of darunavir when boosted with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 28.
555. Mathias AA, German P, Murray BP, Wei L, Jain A, West S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: A novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:322–9.
556. Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B. Pharmacokinetic boosting of atazanavir with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. En: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Abstract A1-130.
557. Stribild® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir, emtricitabine) Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA. Issued: August 2012 [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.gilead.com/pdf/stribild.pi.pdf>
558. Ray AS, Tong L, Robinson LK, Kearney B, Rhodes GR. Role of intestinal absorption in increased tenofovir exposure when tenofovir disoproxil fumarate is co-administered with atazanavir or lopinavir/ritonavir. En: Program and abstracts of the 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 49.
559. Ray AS, Cihlar T, Robinson LK, Tong L, Vela JE, Wieman ML, et al. Mechanism of active tubular secretion of tenofovir and potential for a renal drug-drug interactions with HIV protease inhibitors. En: Program and abstracts of the 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 39.
560. Crane H, Harrington R, van Rompaey SE, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. En: Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2006. Abstract 780.
561. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: Adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:72–82.
562. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006;42:283–90.
563. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:278–83.
564. Fux C, Opravil M, Cavassini M, Calmy A, Flepp M, Gurtner-Delafronte V, et al. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV cohort study. En: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 743.
565. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettratat N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Curr HIV Res.* 2010;8:504–9.
566. Lee L, Soon GH, Shen P, Young EL, Flexner C, Pham P. Effect of efavirenz and darunavir/ritonavir on bilirubin levels in healthy adult volunteers: role of induction of UGT1A1 and bile efflux transporters. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 27.
567. Michaud V, Ogburn E, Thong N, Aregbe AO, Quigg TC, Flockhart DA, et al. Induction of CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of efavirenz in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:475–82.
568. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetic evaluation of etravirine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1575–85.
569. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, de Smedt G, Hoetelmans RM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:561–74.
570. Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:25–39.
571. Rilpivirina (Edurant®) Gilead Sciences. Última revisión RxList 27/8/2012 [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/edurant-drug/side-effects-interactions.htm>
572. 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.
573. 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.
574. 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. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 52.
575. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs.* 2007;67:2277–88.
576. 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.

577. Yost R, Pasquale TR, Sahloff EG. Maraviroc: A coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:715–26.
578. Perry CM. Maraviroc: A review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs.* 2010;70:1189–213.
579. Raltegravir. Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire, Reino Unido. Septiembre 2010 [consultado 15 Dic 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu
580. Burger DM. Raltegravir: A review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1151–60.
581. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs.* 2008;68:131–8.
582. Evering TH, Markowitz M. Raltegravir (MK-0518): an integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs Today (Barc).* 2007;43:865–77.
583. Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:1376–402.
584. 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. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 8.
585. 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. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 2.
586. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, Martin-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2007;195:973–9.
587. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Calvez V, Bricaire F, Costagliola D, et al. High indinavir plasma concentrations in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C virus treated with low doses of indinavir and ritonavir (400/100 mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2003;17:1108–10.
588. 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. En: Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 946.
589. 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.
590. 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.
591. Dominguez S, Benhamou Y, Katlama C, Peytavin G. Nevirapine plasma concentrations in HIV/HCV and HIV infected patients, a case control study: NEVADOSE. En: Program and abstracts of the 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 21.
592. Dragovic G, Smith CJ, Jevtic D, Grbovic L, Ypole M. The impact of HCV/HIV co-infection on nevirapine plasma concentration in a cohort of patients in Belgrade. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 4.
593. Gatti F, Nasta P, Matti A, Lorigian A, Pagni S, Prestini K, et al. Pharmacokinetics of atazanavir in HIV-1-HCV co-infected patients. En: Program and abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract WEPEB008.
594. Gatti F, Pagni S, Nasta P, Boldrin C, Matti A, Lorigian A, et al. Potential role of TDM in dosing protease inhibitors in HIV-HCV co-infected patients with or without cirrhosis. En: Program and abstracts of the 25th International Congress of Chemotherapy. 2007. Abstract.
595. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS.* 2000;14:1062–4.
596. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciafffi 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;62:1356–64.
597. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczec 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.
598. Hermida Donate JM, Quereda C, Moreno A, Hernandez B, Rodriguez MA, Dronda F, et al. Efficacy and safety of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis. En: Program and abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract MOPEB060.
599. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duivivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1931–3.
600. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gamberoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21:384–95.
601. 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.
602. 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.
603. King JR, Acosta EP. Tipranavir: A novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:665–82.
604. Mallolas J, Perez-Elias MJ, Ortega E, Gutiérrez F, Felizarta F, Bleiber G, et al. Fosamprenavir/ritonavir dose adjustment for patients with mild and moderate hepatic impairment (APV10017). En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 1.
605. 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.
606. 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.
607. 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. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 9.
608. Morello J, García-Gascó P, Blanco F, Rodriguez-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. En: Program and abstracts of the 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 35.
609. 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.
610. 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.
611. 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;66:551–5.
612. 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.
613. 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. En: Program and abstracts of the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2005. Abstract 61.
614. 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. En: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. Abstract A-1428.
615. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, de Paepe E, Stevens T, Tomaka F, de Pauw M, et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with impaired hepatic function. En: Program and abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract TUPDB05.
616. 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.
617. 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.
618. 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). En: Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 572.
619. 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.
620. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis.* 2005;40:174–81.
621. Crespo M, Pou L, Esteban JL, 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.
622. Vouvahis M, Fang J, Checchio T, Weatherley B, Heera J. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of maraviroc in subjects with various degrees of renal impairment and normal renal function. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 15.
623. McFadyen L, Weatherley B, Vouvahis M. Population modelling of maraviroc pharmacokinetic data when administered with and without saquinavir/ritonavir in subjects with renal dysfunction. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 43.
624. Molto J, Sanz-Moreno J, Valle M, Cedeño S, Bonal J, Bouarich H, et al. Effect of hemodialysis in raltegravir clearance in HIV-infected patients with end stage renal disease. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 7.

625. Tommasi C, Nicastri E, Gallo AL, Tempestilli M, Bellagamba R, Fezza R, et al. Raltegravir and darunavir plasma pharmacokinetics in HIV-1 infected patients with advanced liver disease. En: Program and abstracts of the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 10.
626. Von Hentig N, Khaykin P, Stephan C, Nisius G, Bickel M, Haberl A, et al. Hepatitis/HIV co-infection without hepatic impairment does not alter lopinavir plasma concentrations in HIV-1 infected adults. En: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 57.
627. Chang L, Kreuzer C, Farha R, Abr M, Baher L, Tebas P, et al. Effect of moderate liver impairment on the multiple dose pharmacokinetics of ritonavir-boosted saquinavir in HIV patient. En: 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract WEPE0093.
628. Sekar V, Spinosa-Guzman S, de Paeppe E, Stevens T, Tomaka F, de Pauw M, et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with mild-to-moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:343–50.
629. Perez-Elias MJ, Gatell JM, Flores J, Santos J, Vera-Medez F, Clotet B, et al. Short-term effect of ritonavir-boosted atazanavir in hepatitis B and/or C co-infected, treatment-experienced HIV patients. *HIV Clin Trials*. 2009;10:269–75.
630. Rodriguez JM, Hermida JM, Casado JL, Quereda C, Moreno A, Dronda F, et al. The use of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis: Lack of hepatotoxicity and no significant changes in bilirubin values or model for end-stage liver disease score. *AIDS*. 2011;25:1006–9.
631. Regazzi M, Villani P, Gulminetti R, Cusato M, Brandolini M, Tinelli C, et al. Therapeutic monitoring and variability of atazanavir in HIV-infected patients, with and without HCV coinfection, receiving boosted or unboosted regimens. *Ther Drug Monit*. 2011;33:303–8.
632. Calza L, Mosca L, Pocaterra D, Piergentili B, Colangeli V, Manfredi R, et al. Assessing the impact of hepatitis C virus coinfection on lopinavir/ritonavir trough concentrations in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:143–9.
633. Crauwels H, Stevens M, Buelens A, Boven K, van Heeswijk R, de la Rosa G. Pharmacokinetics of rilpivirine, a next-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), in patients with mild or moderate hepatic impairment. En: Program and abstracts of the 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PE6. 1/2 (BPD1/2).
634. Hernández-Novoa B, Moreno A, Perez-Elias M, Quereda C, Dronda F, Casado J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of raltegravir in patients co-infected with HIV/HCV with and without advanced (Child-Pugh grade C) hepatic cirrhosis. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2012. Abstract 609.
635. German P, Wei X, Mizuno V, Cheng A, Kearney, Mathias A. Pharmacokinetics of elvitegravir and cobicistat in subjects with severe renal impairment. En: Program and abstracts of the 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2012. Abstract P-38.
636. Ramanathan S, Rhee M, Shen G, Custodio J, Kearney BP. Pharmacokinetics and safety of boosted-elvitegravir in subjects with hepatic impairment. En: Program and abstracts of the 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2012. Abstract P-40.
637. Back D, Khoo S, Seden K, Gibbons S, Burger D, Dietrich D, et al., editorial board. University of Liverpool [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/>
638. Berenguer J, Calleja JL, Esteban R, Fernández MJ, Forns X, González J, et al. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantes de hígado y en población pediátrica. Publicado: 26/7/2012 [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentos-UsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>
639. 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.
640. Macías J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50:1056–63.
641. Macías J, Mira JA, López-Cortes LF, Santos I, Girón-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.
642. Merchante N, Girón-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.
643. 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.
644. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-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.
645. 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.
646. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423–30.
647. 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.
648. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:342–6.
649. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006;44 1 Suppl:S132–9.
650. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S56–64.
651. 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.
652. 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.
653. 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.
654. Pineda JA, Neukam K, Mallolas J, López-Cortés LF, Cartón JA, Domingo P, et al. Hepatic safety of efavirenz in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with advanced liver fibrosis. *J Infect*. 2012;64:204–11.
655. Macías J, Neukam K, Portilla J, Iribarren JA, de los Santos I, Rivero A, et al. Liver tolerance of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1346–50.
656. Neukam K, Mira JA, Ruiz-Morales J, Rivero A, Collado A, Torres-Cornejo A, et al. Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2605–14.
657. Merchante N, López-Cortés LF, Delgado-Fernández M, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, Merino D, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including fosamprenavir plus ritonavir 1400/100 mg once daily in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25:395–402.
658. 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.
659. 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.
660. Pérez-Eliás MJ, Morellón ML, Ortega E, Hernández-Quero J, Rodríguez-Torres M, Clotet B, et al. Pharmacokinetics of fosamprenavir plus ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adult subjects with hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5185–96.
661. 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.
662. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438–50.
663. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN- α -2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17:1023–8.
664. 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.
665. 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.
666. 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.
667. EACS guidelines. Version 6.1; November 2012 [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.europeanaidsclinicalsociety.org
668. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients. En: Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the IDSA. 2011. Abstract LB 182a.
669. Sulkowski M, Sherman K, Soriano V, Rockstroh JK, Dieterich DT, Girard PM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/rivabirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. En: Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2012. Abstract 54.
670. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskis 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.
671. 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.
672. 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.
673. Santantonio T, Fasano M. Therapy of acute hepatitis C: A review of literature. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1686–9.

674. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345:1452–7.
675. 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.
676. 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.
677. The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: Recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS*. 2011;25:399–409.
678. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat*. 2006;13:683–9.
679. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280–1.
680. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Eliás MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfecting patients receiving ribavirin. *Antivir Ther*. 2004;9:133–8.
681. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:47–52.
682. Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfecting hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: Does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123–5.
683. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. 2008;13:429–37.
684. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de los Santos Gil I, 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.
685. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15:91–9.
686. Berenguer J, von Wichmann MA, Quereda C, Miralles P, Mallolas J, López-Aldeguer J, et al. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2843–9.
687. 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-coinfecting patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13:953–7.
688. Quereda C, Corral I, Moreno A, Perez-Eliás MJ, Casado JL, Dronda F, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:61–3.
689. 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-coinfecting patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS*. 2008;22:2535–7.
690. Rivero-Juárez A, Mira JA, Santos-Gil I, López-Cortés LF, Girón JA, Márquez M, et al. Atazanavir-based therapy is associated with higher hepatitis C viral load in HIV type 1-infected subjects with untreated hepatitis C. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:223–5.
691. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, Vangeneugden T, de Paepe E, Polo R, et al. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 119.
692. Kakuda T, Leopold L, Nijs S, Vandevoorde A, Crauwels H, Bertelsen K, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: A randomised, two-way crossover trial. En: Program and abstracts of the 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16–18. 2012. Abstract O-18.
693. Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E. Clinical pharmacology of boceprevir: Metabolism, excretion, and drug-drug interactions. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 118.
694. Hulskotte E, Feng HP, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Youngberg S, et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2012. Abstract 771LB.
695. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: End of treatment (week-48) interim results. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2012. Abstract 47.
696. Van Heeswijk R, Garg V, Boogaerts G, Vandeboesch A, Luo D, Witek J, et al. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers. En: Program and abstracts of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011. Abstract A1-1738.
697. De Kanter CTMM, Blonk MI, Colbers APH, Fillekes Q, Shouwenberg BJW, Burger DM. Influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2012. Abstract 772LB.
698. 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.
699. 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.
700. 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;18:2325–7.
701. 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.
702. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1032–305.
703. 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-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:557–61.
704. 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.
705. Matthews GV, Manzini P, Hu Z, Khabo P, Maja P, Matchaba G, et al. Impact of lamivudine on HIV and hepatitis B virus-related outcomes in HIV/hepatitis B virus individuals in a randomized clinical trial of antiretroviral therapy in southern Africa. *AIDS*. 2011;25:1727–35.
706. Thio CL, Locarnini S. Treatment of HIV/HBV coinfection: clinical and virologic issues. *AIDS Rev*. 2007;9:40–53.
707. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2412–20.
708. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21:1119–27.
709. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: An urban epidemic. *AIDS*. 2007;21:2101–3.
710. Lozano F. Tratamiento antirretroviral en pacientes con insuficiencia renal. En: Rivero A, editor. Tratamiento antirretroviral en situaciones especiales. 4.ª ed. Táncs SL: Málaga; 2011. p. 231–47.
711. Choi AI, Rodríguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2968–74.
712. Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy KE. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009;10:343–50.
713. Campbell LJ, Ibrahim F, Fisher M, Holt SG, Hendry BM, Post FA, et al. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2009;10:329–36.
714. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, de Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667–78.
715. Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS*. 2007;21:409–21.
716. Bagnis CI, Deray G. Renal consequences of HIV and HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2:314–7.
717. Szczech LA, Kalayjian R, Rodriguez R, Gupta S, Coladonato J, Winston J. The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney Int*. 2003;63:2295–301.
718. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:933–8.
719. Phillips RB, Belperio P, Mole I, Katseva V. Comparison of package-insert recommendations for renal dosing and prescribed dosing of products containing tenofovir: The VA experience. En: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011. Abstract 757.
720. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137–47.
721. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
722. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
723. Panel de Expertos de Gesida-SEIMC y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013) [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>

724. Hirsch VM, Dapolito G, Goeken R, Campbell BJ. Phylogeny and natural history of the primate lentiviruses, SIV and HIV. *Curr Opin Genet Dev*. 1995;5:798–806.
725. Tuailon E, Gueudin M, Lemee V, Gueit I, Roques P, Corrigan GE, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1543–9.
726. Boyer PL, Sarafianos SG, Clark PK, Arnold E, Hughes SH. Why do HIV-1 and HIV-2 use different pathways to develop AZT resistance? *PLoS Pathog*. 2006;2:e10.
727. 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.
728. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004;9:3–12.
729. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Benard A, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1545–8.
730. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008;71:298–305.
731. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:709–13.
732. Roquebert B, Damond F, Collin G, Matheron S, Peytavin G, Benard A, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:914–20.
733. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, Wiktor S, Michel P, Grieco MH, et al. Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. *J Virol*. 1998;72:5425–32.
734. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:347–8.
735. D'Arminio MA, González L, Haberl A, Sherr L, Ssanyu-Sseruma W, Walmsley SL. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS*. 2010;24:1091–4.
736. Pérez-Molina JA, Mora-Rillo M, Suárez-Lozano I, Casado-Orsorio JL, Teira-Cobo R, Rivas-González P, et al. Response to combined antiretroviral therapy according to gender and origin in a cohort of naive HIV-infected patients: GESIDA-5808 study. *HIV Clin Trials*. 2012;13:131–41.
737. Pérez-Eliás MJ, Muriel A, Moreno A, Arazo P, Leal M, Navarro G, et al. Relevant changes in features at presentation among HIV infected women in the Spanish AIDS research network cohort (CoRis, 1996–2008). En: Program and abstracts of the 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract CDC0280.
738. Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1665–73.
739. Venuto C, Mollan K, Ma Q, Daar E, Sax P, Fischl M, et al. Atazanavir pharmacokinetics and efficacy and safety outcomes by sex in AIDS Clinical Trials Group Study 5202 (A5202). En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference. 2012. Abstract TUPD0101.
740. Hirsch JS. Gender, sexuality, and antiretroviral therapy: Using social science to enhance outcomes and inform secondary prevention strategies. *AIDS*. 2007;21 Suppl 5:S21–9.
741. Nicastri E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:724–32.
742. Millennium Challenge Corporation. Gender Integration Guidelines [consultado 15 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.mcc.gov/documents/guidance/guidance-2011001054001-genderintegration.pdf>
743. Nostlinger C, Niderost S, Woo R, Platteau T, Loos J, Colebunders R. Mirror on the wall: The face of HIV+ women in Europe today. *AIDS Care*. 2010;22:919–26.
744. Dubois-Arber F, Jeannin A, Spencer B, Gervasoni JP, Graz B, Elfjord J, et al. Mapping HIV/STI behavioural surveillance in Europe. *BMC Infect Dis*. 2010;10:290.
745. Doyal L. Challenges in researching life with HIV/AIDS: An intersectional analysis of black African migrants in London. *Cult Health Sex*. 2009;11:173–88.
746. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008–2012. Madrid: Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
747. Panel de expertas y expertos del Plan Nacional sobre el Sida y de GESIDA. Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH (Febrero 2012) [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2012-Documentoconsenso-asistenciaVIHMujeres.pdf>
748. Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21:835–43.
749. Prins M, Meyer L, Hessel NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS*. 2005;19:357–70.
750. Tedaldi EM, Absalon J, Thomas AJ, Shlay JC, van den Berg-Wolf M. Ethnicity, race, and gender. Differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial: results of CPCRA 058 (FIRST Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:441–8.
751. Soon GH, Min M, Struble K, Chan-Tack K, Hammerstrom T, Qi K, et al. Meta-analysis of gender differences in efficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000–2008). *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:444–53.
752. Currier J, Averitt BD, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: A single-groups trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:349–57.
753. Smith K, Tierney C, Daar E, Mollan K, Budhathoki C, Sax P, et al. Association of race/ethnicity and sex on outcomes in ACTG Study A5202. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference, 22–27 July. 2012. Abstract 536.
754. Squires KE, Johnson M, Yang R, Uy J, Sheppard L, Absalon J, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:363–70.
755. Hermes A, Squires KE, Fredrick L, Martínez E, Pasley M, Trinh R, et al. Meta-analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. *HIV Clin Trials*. 2012;13:308–23.
756. Hodder S, Arasteh K, de Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med*. 2012;13:406–15.
757. Kwakwa H, Temme LL, Spencer DE, Evans C, Walker IL, Rawlings MK, et al. Gender differences in virologic outcomes in a systematic review of randomized controlled clinical trials in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference. 2012. Abstract THPE041.
758. Floridia M, Ravizza M, Guaraldi G, Pinnetti C, Martinelli P, Tamburrini E. Use of specific antiretroviral regimens among HIV-infected women in Italy at time of conception: 2001–2011. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:439–43.
759. Santoro N, Fan M, Maslow B, Schoenbaum E. Women and HIV infection: The makings of a midlife crisis. *Maturitas*. 2009;64:160–4.
760. Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Moraes SS, Magalhaes J. Menopause symptoms in women infected with HIV: Prevalence and associated factors. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:198–205.
761. De Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayayi S, Neau D, Geffard S, Farbos S, et al. Menopause and HIV infection: Age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Int J AIDS STD*. 2011;22:67–72.
762. Rosin C, Thurnheer C, Cavassini M, Hirschel B, Vernazza P, Bernasconi E, et al. Antiretroviral therapy in women: Trends over 12 years in the Swiss HIV cohort study. En: Program and abstracts of the 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PS11/4.
763. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two phase III randomised trials. *AIDS*. 2013;27:939–50.
764. 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.
765. Barzon L, Zamboni M, Pacenti M, Milan G, Bosello O, Federspil G, et al. Do oestrogen receptors play a role in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy? *AIDS*. 2005;19:531–3.
766. Mulligan K, Anastos K, Justman J, Freeman R, Wichienkuer P, Robison E, et al. Fat distribution in HIV-infected women in the United States: DEXA substudy in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:18–22.
767. From the Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection. Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:562–71.
768. Jones DL, Ishii OM, Lydston D, Tobin JN, Brondolo E, Weiss SM. Self-efficacy and distress in women with AIDS: The SMART/EST women's project. *AIDS Care*. 2010;22:1499–508.
769. Wagner AC, Hart TA, Mohammed S, Ivanova E, Wong J, Loutfy MR. Correlates of HIV stigma in HIV-positive women. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13:207–14.
770. Luzzi K, Guaraldi G, Murri R, de Paola M, Orlando G, Squillace N, et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. *Antivir Ther*. 2009;14:85–92.
771. Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. *Drug Saf*. 2006;29:865–74.
772. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, Lampe FC, Bhagani S, Madge S, et al. Response to efavirenz-containing regimens in previously antiretroviral-naïve HIV-positive patients: The role of gender. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:62–7.
773. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004;18:475–83.
774. Dolan SE, Carpenter S, Grinspoon S. Effects of weight, body composition, and testosterone on bone mineral density in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:161–7.
775. Yin MT, Shane E. Low bone-mineral density in patients with HIV: Pathogenesis and clinical significance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006;13:497–502.
776. Yin MT, Lu D, Creemers S, Tien PC, Cohen MH, Shi Q, et al. Short-term bone loss in HIV-infected premenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:202–8.
777. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1014–20.
778. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, Ferris DC, Irani D, Colon I, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:554–62.
779. Sharma A, Tian F, Yin MT, Keller MJ, Cohen M, Tien PC. Association of regional body composition with bone mineral density in HIV-infected and

- HIV-uninfected women: Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:469–76.
780. Sharma A, Cohen HW, Freeman R, Santoro N, Schoenbaum EE. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas.* 2011;70:295–301.
 781. Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, Schwenk A, Phillips AN, Bansi L, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther.* 2011;16:805–14.
 782. Kempf MC, Pisu M, Dumcheva A, Westfall AO, Kilby JM, Saag MS. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:336–41.
 783. Pérez-Elías MJ, Muriel A, Moreno A, Casado JL, Iribarren JA, Segura F, et al. Women antiretroviral use: Durability, tolerance and virologic response when first attended for clinical care in the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS, 1996–2008). En: Program and abstracts of the 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract THPE0088.
 784. Kang SY, Deren S, Colón HM. Differential gender effects of depression on use of HIV medications among HIV-positive Puerto Rican drug users. *AIDS Care.* 2011;23:1467–71.
 785. Turner BJ, Laine C, Cosler L, Hauck WW. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med.* 2003;18:248–57.
 786. Lazarus L, Deering KN, Nabess R, Gibson K, Tyndall MW, Shannon K. Occupational stigma as a primary barrier to health care for street-based sex workers in Canada. *Cult Health Sex.* 2012;14:139–50.
 787. Aziz M, Smith K. Treating women with HIV: Is it different than treating men? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:171–8.
 788. Pérez-Elías M, Muriel A, Moreno A, Martínez-Colubi M, Blanco JR, Rubio R, et al. Gender differences in the pattern of use and durability of initial ART: Spain, CoRIS, 1996 to 2008. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2012. Abstract 1043.
 789. Cetin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:709–39.
 790. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: A systematic review. *AIDS.* 2009;23 Suppl 1:S55–67.
 791. Waters L, Barton S. Contraception and HIV: What do we know and what needs to be done? *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006;32:10–4.
 792. Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update.* 2009;15:165–76.
 793. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park JG, Watts H, Aweeka F, et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:473–82.
 794. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Aho I, Ristola M, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in human immunodeficiency virus-infected women: A 5-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:e121–126 e124.
 795. Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception.* 2012;85:425–7.
 796. Ngure K, Heffron R, Mugo NR, Celum C, Cohen CR, Odoyo J, et al. Contraceptive method and pregnancy incidence among women in HIV-1-serodiscordant partnerships. *AIDS.* 2012;26:513–8.
 797. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, Jin B, Biebertorf FA, Kost JT, et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:616–20.
 798. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cetin H, Bacon M, et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2005;161:881–90.
 799. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13:123–32.
 800. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:471–7.
 801. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:111–6.
 802. Sevinsky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther.* 2011;16:149–56.
 803. Zhang J, Chung E, Yones C, Persson A, Mahnke L, Eley T, et al. The effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy women. *Antivir Ther.* 2011;16:157–64.
 804. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: A review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:890160.
 805. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:137192.
 806. Watts DH, Park JG, Cohn SE, Yu S, Hitti J, Stek A, et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception.* 2008;77:84–90.
 807. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MA, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril.* 2008;90:965–71.
 808. Beksinska ME, Smit JA, Ramkissoon A. Progestogen-only injectable hormonal contraceptive use should be considered in analysis of studies addressing the loss of bone mineral density in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54:e5.
 809. Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:19–26.
 810. Morrison CS, Nanda K. Hormonal contraception and HIV: An unanswered question. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:2–3.
 811. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, Wald A, Were EO, Rees H, et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: A prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS.* 2011;25:1887–95.
 812. Morrison CS, Skoler-Karpoof S, Kwok C, Chen PL, van de Wijgert J, Gehret-Plagianos M, et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition among women in South Africa. *AIDS.* 2012;26:497–504.
 813. Stringer EM, Levy J, Sinkala M, Chi BH, Matongo I, Chintu N, et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: Secondary analysis of a randomized trial. *AIDS.* 2009;23:1377–82.
 814. Morrison CS, Chen PL, Kwok C, Richardson BA, Chipato T, Mugerwa R, et al. Hormonal contraception and HIV acquisition: Reanalysis using marginal structural modeling. *AIDS.* 2010;24:1778–81.
 815. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1–207. [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
 816. Senise JF, Castelo A, Martinez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Rev.* 2011;13:198–213.
 817. Linas BS, Minkoff H, Cohen MH, Karim R, Cohan D, Wright RL, et al. Relative time to pregnancy among HIV-infected and uninfected women in the Women's Interagency HIV Study, 2002–2009. *AIDS.* 2011;25:707–11.
 818. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GESIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía práctica para el seguimiento de la infección por VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto (2013) [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/scientifica/dconsensos.asp?apnv0=pcientifica&apnvA=dcconsensosyrc&appag=dcconsensos.txt.htm>
 819. 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.
 820. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med.* 1994;331:1173–80.
 821. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gillece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med.* 2012;13 Suppl 2:87–157.
 822. Read PJ, Mandalia S, Khan P, Harrison U, Naftalin C, Gillece Y, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS.* 2012;26:1095–103.
 823. Schwartz S, Taha TE, Venter WD, Mehta S, Rees H, Black V. Efavirenz conceptions and regimen management in a prospective cohort of women on antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:723096.
 824. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2011;25:2301–4.
 825. Samuel M, Bradshaw D, Perry M, Byrne L, Dhairyawan R, Naftalin C, et al. Atazanavir in pregnancy: A retrospective review of 155 cases to assess tolerability, toxicity, efficacy and the proportion of exposed neonates delivered preterm. En: Program and abstracts of the 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PE 14.9/1.
 826. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011;12:570–9.
 827. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193:1195–201.
 828. López M, Figueras F, Hernández S, Lonca M, García R, Palacio M, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: Effect of HAART. *AIDS.* 2012;26:37–43.
 829. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: Role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis.* 2012;54:1348–60.
 830. Garrido C, Soriano V, de Mendoza C. New therapeutic strategies for raltegravir. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:218–23.

831. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, Sharland M, Holt DW, Cormack I, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS*. 2010;24:2416–8.
832. Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, et al. Raltegravir in pregnancy: A case series presentation. *Int J STD AIDS*. 2011;22:358–60.
833. Kuhn L, Bulterys M. Does maternal use of tenofovir during pregnancy affect growth of HIV-exposed uninfected infants? *AIDS*. 2012;26:1167–9.
834. Ransom C, Huo Y, Patel K, Scott G, Watts H, Williams P, et al. P1025 Team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. Association of tenofovir disoproxil fumarate with neonatal growth. En: Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference; July 22–27. 2012. Abstract MOPE062.
835. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage 3rd GR, Jacobson DL, Hazra R, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: Early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26:1151–9.
836. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2012 [Issued June 2012] [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.apregistry.com
837. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, González-García A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: Results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:772–6.
838. 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.
839. Achievements in Public Health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:592–7.
840. Font United Nations Programme on HIV/AIDS (2011). World AIDS Day report: how to get to zero: faster, smarter, better [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.unaids.org>
841. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:921–9.
842. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD003362.
843. Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, Williams BG. HIV Treatment as prevention: debate and commentary—will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *Plos Med*. 2012;9:e1001232.
844. Padian NS, McCoy SI, Karim SS, Hasen N, Kim J, Bartos M, et al. HIV prevention transformed: The new prevention research agenda. *Lancet*. 2011;378:269–78.
845. Cohen MS, Musseig KE, Smith KM, Powers K, Kashuba DM. Antiviral agents and HIV prevention: Controversies, conflicts and consensus. *AIDS*. 2012;26:1585–98.
846. The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group. The HIV treatment as prevention: Models, data and questions. Towards evidence-based decision-making. *Plos Med*. 2012;9:e1001259.
847. Fauci AS, Folkers GK. Toward an AIDS-free generation. *JAMA*. 2012;308:343–4.
848. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23:1397–404.
849. Donnell D, Baeten JM, Kiari J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: A prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:2092–8.
850. Sullivan P, Kayitenkore K, Chomba E, Karita E, Mwananyanda L, Vwalika C, et al. Is the reduction of HIV transmission risk while prescribed antiretroviral therapy (ARTV) different for men and women? Results from discordant couples in Rwanda and Zambia. En: Program and abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009. Abstract WEAC101.
851. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:473–7.
852. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodríguez C, García S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: Cross sectional and prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2205.
853. Anglemeyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;CD009153. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009153.pub3> [consultado 1 Oct 2013].
854. PEPFAR Scientific Advisory Board. PEPFAR Scientific Advisory Board Recommendations for the Office of the US Global AIDS Coordinator: Implications of HPTN 052 for PEPFAR's Treatment Programs 2011 [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.pepfar.gov>
855. WHO. WHO and US NIH Working Group Meeting on Treatment for HIV Prevention among MSM: What additional evidence is required? Geneva, Switzerland; 2011 Oct. 26–27 [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/msm_meeting_report.pdf
856. Granich RM, Gilks CF, Dye C, de Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: A mathematical model. *Lancet*. 2009;373:48–57.
857. Charlebois ED, Das M, Porco TC, Havlir DV. The effect of expanded antiretroviral treatment strategies on the HIV epidemic among men who have sex with men in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1046–9.
858. Wilson DP. HIV treatment as prevention: Natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. *Plos Med*. 2012;9:e1001231.
859. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *Plos One*. 2010;5:e11068.
860. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: A population-based study. *Lancet*. 2010;376:532–9.
861. CDC. Vital signs: HIV prevention through care and treatment—United States. *MMWR*. 2011;60:1618–23.
862. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Newell ML. Efforts of ART coverage on rate of new infections in a hyperendemic rural population: South Africa. En: Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5–8. 2012. Abstract 163LB.
863. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:793–800.
864. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168–74.
865. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–99.
866. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo RR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;67:399–410.
867. Thiigpen MC, Kebaabetswe PK, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423–34.
868. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411–22.
869. Microbicide Trials Network. VOICE (MTN003) Study [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mnt003>
870. Kashuba ADM, Patterson KB, Dumond JB, Cohen MS. Preexposure prophylaxis for HIV prevention: How to predict success. *Lancet*. 2012;379:2409–11.
871. WHO. Guidance on oral Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects [consultado 1 Oct 2013]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/guidance-prep/en/index.html
872. CDC. Interim guidance: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR*. 2011;60:65–8.
873. CDC. Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR*. 2012;61:586–9.
874. Krakower D, Mayer KH. What primary care providers need to know about preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Ann Intern Med*. 2012;157:490–7.
875. Henderson DK. Management of needlestick injuries. A house officer who has a needlestick. *JAMA*. 2012;307:75–84.
876. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1485–90.
877. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1–17.
878. Luque A, Hulse S, Wang D, Shahzad U, Tanzman E, Antenucci S, et al. Assessment of adverse events associated with antiretroviral regimens for postexposure prophylaxis for occupational and nonoccupational exposures to prevent transmission of human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:695–701.
879. 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 (Enero 2008) [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida.dcyrc200801_profilaxispostexposicion.pdf
880. New York State Department of Health AIDS Institute. HIV prophylaxis following occupational exposure. What's new. October 2012 update [consultado 29 Mar 2013]. Disponible en: www.hivguidelines.org
881. Young T, Arens FJ, Kenndy GE, Laurie JV, Rutherford GW. Antiretroviral post-exposure prophylaxis for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:CD002835. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002835.pub3>.
882. Zenner D, Tomkins S, Charlett A, Wellings K, Ncube F. HIV prone occupational exposures: Epidemiology and factors associated with initiation of post-exposure prophylaxis. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:373–8.
883. Hensic L, Dong B. Non-guideline post-exposure prophylaxis regimens for occupational percutaneous exposures to HIV+ source patients. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 1033.
884. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2009;13, iii, ix–x, 1–iii, ix–x, 60.

885. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54:1–20.
886. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:118–29.
887. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS.* 2010;24:907–13.
888. Roland ME, Neillands TB, Krone MR, Coates TJ, Franes K, Chesney MA, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis.* 2011;53:76–83.
889. Vives N, Almeda J, Contreras CA, García F, Campins M, Casabona J. Demanda y prescripción de la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH en España (2001–2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:546–51.
890. Tisot F, Erard V, Dang T, Cavassini M. Nonoccupational HIV, post-exposure prophylaxis: A 10-year retrospective analysis. *HIV Med.* 2010;11:584–92.
891. Heuker J, Sonder GJB, Stolke I, Geskus R, van der Hoek A. High HIV, incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000–2009: Indications for ongoing sexual risk behaviour. *AIDS.* 2012;26:505–12.
892. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int STD & AIDS.* 2011;22:695–708.
893. Tosini W, Muller P, Prazuck T, Benabdelmoumen G, Peyrouse E, Christian B, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS.* 2010;24:2375–80.
894. Sonder GJ, Prins JM, Regez RM, Brinkman K, Mulder JW, Veenstra J, et al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: Adverse effects do not influence compliance. *Sex Transm Dis.* 2010;37:681–6.
895. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: A clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012;17:337–47.
896. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, tenofovir DF and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: Safety, tolerability and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:354–8.
897. Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, González-García J, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:283–93.