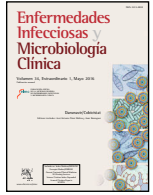




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Darunavir en situaciones especiales

M. José Galindo Puerto

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Darunavir
Coinfección
Hepatopatía
Mujer
Insuficiencia renal
VIH

La infección por VIH se ha convertido en una infección crónica gracias al tratamiento antirretroviral. Darunavir/ritonavir constituye uno de los inhibidores de la proteasa más utilizados, está incluido en la mayoría de guías de tratamiento dentro de las pautas de inicio de elección y, además, es el eje de los tratamientos de rescate. Con la indicación reciente de administrar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con VIH, es fundamental conocer el comportamiento de los antirretrovirales en distintos escenarios, teniendo en cuenta las comorbilidades y las características de los pacientes.

Darunavir/ritonavir se metaboliza a nivel hepático y se excreta sobre todo a través de las heces. Pese a que se han comunicado casos de toxicidad hepática grave, en general es seguro. Se observa mayor elevación de transaminasas en pacientes coinfectados, por lo que se recomienda una mayor monitorización. Solo está contraindicado en situaciones de insuficiencia hepática grave. No precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluso en diálisis.

En mujeres se dispone de los datos de subestudios de los ensayos clínicos POWER y ARTEMIS y el estudio GRACE, el primero diseñado para detectar diferencias de eficacia y seguridad entre sexos. Además se han generado múltiples datos de farmacocinética en embarazadas que han permitido que sea el inhibidor de la proteasa de elección en las guías de transmisión perinatal DHHS. También se utiliza ampliamente en pediatría, donde es el fármaco de elección a partir de los 12 años. Solo faltarían datos en población de edad avanzada, que se están generando en estos momentos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Darunavir in special situations

ABSTRACT

Keywords:

Darunavir
Coinfection
Liver disease
Women
Renal insufficiency
HIV

HIV infection has become a chronic infection due to antiretroviral therapy. Darunavir/ritonavir is one of the most widely used protease inhibitors, is included in most treatment guidelines within the preferred initiation regimens and, moreover, is the cornerstone of rescue therapy. With the recent indication of antiretroviral therapy administration in all HIV-positive patients, it is essential to determine the behaviour of antiretroviral agents in distinct scenarios, bearing in mind comorbidities and patient characteristics.

Darunavir/ritonavir is metabolized in the liver and is excreted mainly in faeces. Although there have been reports of severe liver toxicity, the combination is generally safe. There is higher transaminase elevation in coinfecting patients, who should consequently be monitored more closely. Darunavir/ritonavir is only contraindicated in severe liver failure. Dosage adjustment is not required in patients with renal insufficiency, even in those under dialysis.

In women, data are available from the substudies of the POWER and ARTEMIS clinical trials and the GRACE study, the first study designed to detect differences in efficacy and safety between men and women. In addition, multiple data on pharmacokinetics have been obtained in pregnant women, which have allowed darunavir to become the protease inhibitor of choice recommended in Department of Health and Human Services guidelines on perinatal transmission. Darunavir is widely used in paediatrics, where it is the preferred drug in patients aged 12 years and older. Data are still required in the population of advanced age, which are currently being generated.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una infección crónica gracias al tratamiento antirretroviral (TAR). Darunavir (DRV) potenciado con ritonavir (DRV/r) constituye uno de los inhibidores de la proteasa (IP) más utilizados, está incluido en la mayoría de guías de tratamiento dentro de las pautas de inicio de elección y además es el eje de los tratamientos de rescate¹⁻³.

En estos momentos en que el TAR está indicado en todos los pacientes con VIH, independientemente de la cifra de CD4 y de que su administración es de por vida, se hace necesario adaptarlo a cada paciente. De ahí la importancia de conocer el comportamiento de los antirretrovirales en distintos escenarios, no relacionados con la infección por VIH, sino con las comorbilidades y las características de los pacientes¹⁻³.

En este artículo se revisarán los datos existentes sobre DRV/r en pacientes con hepatopatía, patología renal, mujeres y otras situaciones como personas de edad avanzada y niños.

Pacientes con hepatopatía

Los datos de seguridad hepática de los distintos fármacos antirretrovirales obtenidos de los ensayos clínicos son limitados, ya que el número de pacientes con hepatopatía crónica incluidos suele ser habitualmente escaso. Por este motivo, para ver la toxicidad farmacológica real que se produce en pacientes en alto riesgo de padecerla, hay que recurrir a los estudios de cohortes en los que sí se incluyen. La forma de valorarla habitualmente consiste en la determinación del valor de las transaminasas plasmáticas y los incrementos observados sobre las cifras basales^{1,2}.

DRV/r se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva por la isoenzima CYP3A4. La semivida de eliminación terminal de DRV/r es de aproximadamente 15 h. La eliminación del fármaco se produce fundamentalmente a través de las heces³.

Su perfil de seguridad hepática se analizó en los estudios ARTEMIS, DUET, TITAN y POWER. Durante su programa de desarrollo clínico (n = 3.063) se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo TAR en combinación con DRV/r. Pero el porcentaje de pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B (VHB) y/o C (VHC) incluidos era bajo, entre un 13 y un 18%. De 1.968 pacientes previamente tratados que estaban recibiendo DRV/r administrado a dosis de 600/100 mg 2 veces al día, 236 estaban coinfectados. Los pacientes coinfectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los valores de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento que los que no tenían hepatitis viral crónica⁴⁻⁸.

Sin embargo, en la práctica clínica y fuera de los ensayos clínicos, se han comunicado casos de daño hepático grave, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada, polimedicación y comorbilidades, especialmente coinfección por VHB y/o VHC. Los pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática, incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. Por este motivo, la Food and Drug Administration (FDA) publicó una alerta sobre el riesgo de toxicidad hepática asociado a DRV/r⁹.

Quizás esto se explique porque el DRV/r, como ya se ha mencionado, se metaboliza a nivel hepático. En un ensayo de dosis múltiple con DRV/r 600/100 mg 2 veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de DRV en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, n = 8) y moderada (Child-Pugh clase B, n = 8) fueron comparables con las de los sujetos sanos. Sin embargo, las concentraciones libres de DRV fueron aproximadamente el 55% (Child-Pugh clase A) y el 100% (Child-Pugh clase B) más altas, respectivamente. La importancia clínica de este incremento se desconoce,

por lo que hay que usar DRV/r con precaución en este escenario. En la ficha técnica no se recomienda ajuste de dosis de DRV/r en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B), pero sí usarlo con precaución^{3,4}.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave, pero dado que puede causar un aumento de la exposición de DRV y un empeoramiento de su perfil de seguridad, no se recomienda su uso en esta circunstancia (Child-Pugh clase C)^{1,2,4}.

En la ficha técnica⁴ se recogen así los efectos adversos hepatobiliares:

- Frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa.
- Poco frecuentes: hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de las transaminasas, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa.

Para valorar si esto es así en la vida real, se dispone de varios estudios de cohortes, de los que se revisarán 2. El primero es un estudio observacional pequeño, que recoge los datos de 18 pacientes coinfectados VIH-VHC y 29 pacientes VIH no coinfectados, seguidos de forma retrospectiva durante 72 semanas. Durante este tiempo, los valores de las enzimas hepáticas fueron superiores en los pacientes coinfectados, pero la mediana no superaba $1,6 \times \text{ULN}$. Los autores concluyen que el DRV/r es seguro en pacientes, tanto mono como coinfectados a largo plazo¹⁰.

El segundo es la cohorte ICONA, en la que se incluye a 703 pacientes que inician tratamiento con DRV/r entre enero de 2008 y mayo de 2013. Para investigar las diferencias existentes entre los pacientes con VIH con y sin VHC se clasificaron en 3 grupos: mono infectados, coinfectados con VHC con ARN de VHC positiva (n = 68) y coinfectados pero con ARN de VHC negativa (n = 23). En un seguimiento de 879 personas-año se observaron 101 elevaciones de transaminasas (por intención de tratar [ITT]), ninguna de ellas grave. La coinfección por VHC fue un factor predictor de aparición de elevación de transaminasas en la población total: (OT [en tratamiento, por sus siglas en inglés on *treatment*]: ratio de incidencia ajustada [IRR], 2,25; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,70-7,24; p = 0,17; ITT: IRR ajustada, 3,62; IC del 95%, 1,67-7,83; p < 0,001) y en pacientes *naïve* (OT: IRR ajustada, 6,29; IC del 95%, 2,54-15,55; p = 0,00; ITT: IRR ajustada, 3,87; IC del 95%, 0,99-15,16; p = 0,05). Con estos datos, los autores concluyen que el DRV/r es seguro en pacientes coinfectados, ya que no objetivan elevaciones de enzimas grado 3-4 y recomiendan la monitorización de enzimas hepáticas más frecuente que en pacientes mono infectados¹¹.

Para finalizar, se puede decir que el TAR es seguro en líneas generales en pacientes coinfectados, además de ralentizar la progresión de la enfermedad hepática. Con los datos revisados, el DRV/r es eficaz y seguro en los pacientes coinfectados, sobre todo en hepatopatía leve-moderada, con una tolerabilidad similar a la de los otros IP. No está indicada su administración en hepatopatía grave-insuficiencia hepática¹⁻³.

Mujeres y embarazo

El número de mujeres con VIH ha ido aumentando de forma importante en los últimos años, coincidiendo con que la vía de transmisión más frecuente es la sexual¹²⁻¹⁴.

Aunque en los países occidentales, entre los que se incluye el nuestro, la epidemia sigue siendo predominantemente masculina, hasta un tercio de los nuevos diagnósticos se dan en mujeres. A esto hay que añadir que un 30% de las mujeres que viven con VIH tienen más de 50 años^{13,14}.

En África subsahariana, la situación es muy distinta. Hay países africanos en los que las mujeres llegan a ser > 60% de la población

que vive con VIH. Esto se traduce en una elevada tasa de transmisión vertical^{13,14}.

Actualmente, la pandemia de VIH impacta desproporcionadamente en las mujeres que tienen entre 15 y 24 años, con tasas de infección que duplican las de los varones jóvenes, llegando a constituir casi la cuarta parte de todas las nuevas infecciones. Esta elevada incidencia pone de manifiesto la importancia de las desigualdades económicas y sociales en los cambios de la epidemia. En muchos casos, la propia infección por VIH se asocia con una mayor desigualdad social y económica, una mayor exposición a violencia de género, así como un mayor estigma relacionado con la enfermedad y un mayor riesgo de depresión. A esto se añade que las mujeres en general tienen más barreras para acceder al sistema sanitario y suelen ser las cuidadoras de otros miembros de la familia, con lo que disminuye su autocuidado, lo que hace que uno de los puntos fundamentales invocados en las estrategias de salud global para controlar la epidemia sea mejorar las desigualdades de género^{13,14}.

En las mujeres con VIH hay que tener especialmente en cuenta aspectos como la posibilidad de embarazo, la anticoncepción o la menopausia. Como la mayoría está en edad fértil, el principal foco de atención y estudio siempre ha sido el embarazo y la prevención de la transmisión vertical y los aspectos ginecológicos, sobre todo las displasias-neoplasias de cérvix. Con la mayor supervivencia y los cambios en el perfil de las mujeres infectadas hay otros aspectos que van adquiriendo una importancia creciente, como los cuidados durante la menopausia o la prevención de distintos tumores u otros aspectos destinados a mejorar la calidad de vida¹².

En cuanto al TAR, lo que se ha hecho tradicionalmente ha sido extrapolar los resultados globales de los ensayos, asimilando varones y mujeres. Hasta ahora se disponía de datos muy limitados sobre seguridad y eficacia en mujeres, basados en subestudios de los grandes ensayos clínicos o en metaanálisis de estos, ya que el número de mujeres incluidas en los distintos ensayos era escaso. Todo ello, a pesar de que hay diferencias fundamentales entre sexos: índice de masa corporal, composición corporal, peso, perfil hormonal, etc., que hacen suponer que probablemente las mujeres necesiten menos dosis de fármaco y que puedan tener más efectos adversos. Pero esta situación está cambiando, porque ya se dispone de varios ensayos clínicos cuyo objetivo es conocer diferencias entre varones y mujeres o directamente eficacia de distintas pautas en las mujeres^{12,15-17}. El estudio GRACE fue el primero diseñado para explorar la existencia de diferencias en cuanto a sexo y que cambió la forma de incluir a las mujeres en los ensayos clínicos¹⁷.

A continuación se revisa la experiencia existente con DRV/r en mujeres considerando los datos publicados de los distintos ensayos clínicos y los relacionados con el embarazo.

Darunavir potenciado con ritonavir en mujeres. Ensayos clínicos

Se dispone de los subestudios por sexo de 2 grandes ensayos clínicos pivotaes: ARTEMIS¹⁶ y POWER¹⁵, y del primer gran ensayo clínico cuyo objetivo primario era detectar diferencias entre sexos, el estudio GRACE¹⁷⁻¹⁹, ya mencionado.

ARTEMIS

ARTEMIS¹⁶ fue el ensayo clínico pivotal que permitió la inclusión de DRV/r en las distintas guías terapéuticas como IP de elección en los pacientes *naïve*. En este estudio se incluyeron 239 varones y 104 mujeres (70-30%), lo que refleja la distribución por sexos de nuestras consultas. Se comparaba DRV/r con lopinavir (LPV)/r, y la base de análogos acompañante fue tenofovir/emtricitabina. A las 96 semanas, la eficacia observada fue similar en ambos sexos, el 79%, que además es la misma que se observa globalmente en el estudio. Asimismo, esta eficacia aumentaba con la edad. La incidencia de efectos adversos grado 2-4 fue baja (< 5%) y las diferencias en cuanto a sexo fueron escasas: las mujeres presentaban más náuseas y los varones

más dolor abdominal y flatulencia. Las alteraciones de laboratorio fueron también muy escasas, la mayoría grado 1-2, y similares en ambos sexos¹⁶.

POWER

Los POWER fueron los ensayos clínicos pivotaes que permitieron la aprobación de DRV/r por parte de las autoridades reguladoras. Se realizaron en pacientes pretratados; POWER-1 y 2 permitieron elegir la dosis más adecuada de fármaco y POWER-3 confirmarla. En este caso se revisará el subestudio en el que se recogen los datos de los 3 y en el que se analizan también las diferencias por sexo, edad y raza, tras 24 semanas de tratamiento¹⁵.

Se incluyó a 815 varones y 109 mujeres. Las características basales fueron similares en ambos salvo por la resistencia a DRV/r, que fue mayor en varones (*fold change* = 4,3 [0,0-552] frente a 1,7 [0,0-263]). Los efectos secundarios observados fueron similares, la mayoría leves-moderados, y no requirieron suspensión. En general, las mujeres presentaban más náuseas y cefalea y los varones más diarrea y astenia. El exantema cutáneo se observó en un 5% de las mujeres frente a un 8% de los varones. La prevalencia de efectos adversos fue de un 17,8% en los varones y un 16,5% en las mujeres. Tuvieron que suspender el tratamiento por este motivo un 5,9% de los varones y un 7,3% de las mujeres.

La eficacia del tratamiento fue similar en varones y mujeres cuando se ajustaba la respuesta al nivel de resistencias a DRV observado en el test de resistencias.

Además se realizó un subestudio de farmacocinética, en el que no se observaron diferencias significativas en los distintos subgrupos por sexo y raza. En los datos integrados de los POWER-1 y 2 se objetivó una mayor exposición a TMC 114 (DRV) (16,8%) en las mujeres (n = 68) al compararlo con los varones.

Las conclusiones de los autores fueron que eficacia y seguridad eran similares en varones y mujeres pretratados a los que se administró DRV/r a las 24 semanas, pero que el número de mujeres incluido limitaba la validez de los datos.

GRACE

En este estudio se incluyó a mujeres y varones pretratados, a los que se cambiaba a un tratamiento optimizado junto con DRV/r. El objetivo primario fue evaluar las diferencias existentes por sexo en cuanto a eficacia y seguridad en la semana 48 tras el inicio de un tratamiento que contenía DRV/r. Se incluyó a 287 mujeres y 142 varones, en un estudio abierto, multicéntrico, fase IIb de no inferioridad, que permitía una diferencia máxima de un 15%. En este caso, al tratarse de un estudio de rescate, la dosis administrada de DRV/r fue de 600/100 mg 2 veces al día, junto con un tratamiento optimizado¹⁷⁻¹⁹.

En este estudio no se observaron diferencias en cuanto a respuesta inmunoviológica entre mujeres y varones (el 50,9 frente al 58,5% por ITT TLOVR [última respuesta virológica observada] y del 73 y el 73,5%, respectivamente, por TLOVR-censurado para pacientes que se retiraron por razones distintas del fallo virológico), ni en cuanto a fracasos virológicos. Lo que sí se observaba es un mayor número de discontinuaciones o suspensiones en mujeres (el 32,8 frente al 23,2%; p = 0,042), pero no por fallo virológico. Los efectos adversos fueron similares. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el fármaco en mujeres y varones fueron náuseas (el 5,25 y el 2,8%, respectivamente), diarrea (el 4,5 y el 4,9%, respectivamente) y exantema (el 2,1 y el 2,8%, respectivamente).

Además se publicaron datos en cuanto a los perfiles metabólico y antropométrico, incluyendo una encuesta de grado de satisfacción con la autopercepción corporal. Los cambios metabólicos fueron leves y únicamente fue significativa la elevación de los triglicéridos en los varones con respecto a la basal (25 frente a 8 mg/dl; p = 0,006). En cuanto a la autopercepción, mejoró tanto en varones (el 56,3 frente al 61,5%; p = 0,317) como en mujeres, en las que fue significativa (el 45,2 frente al 57,8%; p = 0,005).

Las conclusiones de los autores fueron que la eficacia y la seguridad del tratamiento eran similares, pero que el número de abandonos fue mayor en las mujeres, y no precisamente por fallo virológico. Una de las limitaciones del estudio fue la debida a las características basales de varones y mujeres: hay más mujeres de raza negra e hispana, lo que puede matizar los resultados del estudio. Sin embargo, está en línea con los datos aportados en otros estudios como el REAL-MRK o algún metaanálisis en los que las conclusiones son similares, haciendo necesarios esfuerzos adicionales para retener a las pacientes no solo en los ensayos clínicos, sino en las consultas, para mantener así la eficacia del tratamiento.

Darunavir potenciado con ritonavir en mujeres. Datos en embarazadas

DRV/r es un fármaco considerado como de categoría C por la FDA. En las guías del DHHS de prevención de transmisión vertical figura como IP de elección junto con atazanavir/r para el tratamiento de las mujeres embarazadas con VIH *naïve*, por su buena tolerancia digestiva y su eficacia. Recomiendan la dosis de 600/100 mg 2 veces al día por los datos farmacocinéticos disponibles²⁰. Previamente, el tratamiento de elección era el LPV/r, pero su peor tolerancia lo ha relegado a ser fármaco alternativo. En las guías españolas de 2013 figura como alternativa y a la dosis de 800/100 mg 1 vez al día²¹. En las de GESIDA de TAR de 2016, también figura como alternativa, pero a dosis de 600/100 mg 2 veces al día¹.

Estas diferencias entre guías probablemente están relacionadas con el momento de revisión y los datos disponibles. Lo que está claro es que la composición corporal de las mujeres varía a lo largo del embarazo, por lo que algunos fármacos precisan ajuste de dosis, sobre todo los IP^{20,21}. Pese a todo, la determinación de los valores plasmáticos no es algo establecido de forma rutinaria. A esto hay que añadir que no todos los fármacos pasan igual a través de la barrera placentaria^{22,23}.

A continuación se revisan los datos disponibles sobre DRV/r en mujeres embarazadas con VIH.

Farmacocinética de darunavir potenciado con ritonavir en mujeres embarazadas

DRV/r se administra 600/100 mg 2 veces al día u 800/100 mg 1 vez al día, en función de que el paciente sea pretratado o *naïve*. Pero no estaba claro cuál era la mejor pauta en las mujeres embarazadas. Para responder a esta pregunta se han realizado distintos estudios farmacocinéticos, inicialmente con la dosis de 2 veces al día y posteriormente 1 vez al día (tabla 1)^{4,24-31}.

En general, los valores plasmáticos disminuyen durante el embarazo para DRV total, con un descenso en el área bajo la curva (AUC)_{0-tau} y

la concentración valle, que va del 17 al 31%, y con un descenso menos marcado en el DRV libre no unido a proteínas (7-8 y 24%). En todos los casos se observa que el paso de DRV/r a través de la barrera placentaria es bajo (13-24%)²⁴⁻³¹.

En los estudios realizados con la dosis 600/100 mg 2 veces al día se ha observado que, aunque la exposición total a DRV disminuía a lo largo del embarazo, no lo hacía de forma significativa la fracción libre, que es la realmente activa, por lo que no había que realizar ajuste de dosis en este caso²⁴.

Posteriormente se han presentado datos con 800/100 mg 1 vez al día en 15 mujeres en el tercer trimestre del embarazo y el posparto. Los valores plasmáticos observados en el tercer trimestre eran significativamente menores (37%) que en el posparto. Las concentraciones valle se aproximaban a la C_{min} , por lo que esta dosis podría ser subterapéutica en pacientes pretratadas. Este descenso parece que no queda compensado por la fracción libre, que es más alta durante el embarazo³⁰. En otros trabajos también se ha explorado esta opción, observándose resultados similares: Curran et al²⁷ analizan los datos de 5 pacientes, ninguna de las cuales presenta concentración valle por debajo del 50% de la concentración eficaz máxima (IC50) para el virus *wild type*, y Crauwels et al²⁸ los de 16 pacientes. En este último caso se objetiva un descenso en el último trimestre del AUC del DRV total del 35% y del libre de un 20%, en este caso > 10 veces por encima de la IC50. En estos 2 trabajos, los autores refieren que la dosis 800/100 mg es suficiente y no sería necesario el ajuste a 600/100 mg 2 veces al día.

Hay otros en los que se estudian las 2 opciones. Las conclusiones son similares. El más recientemente publicado incluye a 24 mujeres embarazadas: 6 tratadas con 600/100 mg 2 veces al día, 17 con 800/100 mg y 1 con 600/100 mg 1 vez al día. Los ratios de la media geométrica del tercer trimestre del embarazo frente a posparto (IC del 90%) fueron: 0,78 (0,60-1,00) para el AUC_{0-tau} del DRV total tras 600/100 mg 2 veces al día y 0,67 (0,56-0,82) para el AUC_{0-tau} tras 800/100 mg 1 vez al día. La fracción libre fue similar durante el embarazo (12%) y el posparto (10%). La mediana (rango) del DRV en sangre de cordón/sangre materna fue 0,13 (0,08-0,35). Ninguno de los niños nació infectado ni tuvo malformaciones²⁹.

Las conclusiones de los autores son que aunque el AUC y la C_{max} disminuyen de forma significativa en las mujeres embarazadas para ambos regímenes de tratamiento, este descenso no se traduce en transmisión materno-infantil. En pacientes *naïve* y adherentes, al tomar DRV con comida y no otra medicación que reduzca las concentraciones de DRV, la dosis 800/100 mg es suficiente. Para el resto de pacientes, lo recomendado es la administración de 600/100 mg.

Por estos motivos, en general, algunas guías recomiendan administrar la dosis 800/100 mg 1 vez al día en pacientes *naïve* y 600/100

Tabla 1
Resultados farmacocinéticos de darunavir (DRV) potenciado con ritonavir (DRV/r) durante el embarazo⁴

Resultados farmacocinéticos de DRV total después de la administración de DRV/r a dosis de 600/100 mg 2 veces al día como parte de un tratamiento antirretroviral durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto			
Farmacocinética de DRV total (media ± DE)	Segundo trimestre del embarazo (n = 11) ^a	Tercer trimestre del embarazo (n = 11)	Posparto (6-12 semanas) (n = 11)
C_{max} (ng/ml)	4.601 ± 1.125	5.111 ± 1.517	6.499 ± 2.411
AUC _{12h} (ng/h/ml)	38.950 ± 10.010	43.700 ± 16.400	55.300 ± 27.020
C_{min} (ng/ml) ^b	1.980 ± 839,9	2.498 ± 1.193	2.711 ± 2.268
Resultados farmacocinéticos de DRV total después de la administración de DRV/r a dosis de 800/100 mg 1 vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto			
Farmacocinética de DRV total (media ± DE)	Segundo trimestre del embarazo (n = 16)	Tercer trimestre del embarazo (n = 14)	Posparto (6-12 semanas) (n = 15)
C_{max} (ng/ml)	4.988 ± 1.551	5.138 ± 1.243	7.445 ± 1.674
AUC _{12h} (ng/h/ml)	61.303 ± 16.232	60.439 ± 14.052	94.529 ± 28.572
C_{min} (ng/ml) ^c	1.193 ± 509	1.098 ± 609	1.572 ± 1.108

^an = 10 para AUC_{12h}.

^bExcluyendo el valor de C_{min} por debajo del límite inferior de cuantificación, n = 10 para la referencia.

^cn = 12 para posparto, n = 15 para segundo trimestre y n = 14 para tercer trimestre.

mg 2 veces al día en mujeres pretratadas, y en otras, por seguridad, se recomienda la administración de 600/100 mg 2 veces al día en todos los casos^{1,20,21}.

No hay datos en estos momentos, tanto farmacocinéticos como de seguridad, de DRV con cobicistat (COBI), por lo que no se puede recomendar su administración en mujeres embarazadas^{1,20,21}.

Tampoco hay datos de valores de DRV en leche materna⁴.

Seguridad de darunavir potenciado con ritonavir durante el embarazo. APRegistry

Para valorar la seguridad del DRV en mujeres embarazadas, lo mejor es revisar el APRegistry (Antiretroviral Pregnancy Registry), con todas sus limitaciones³².

Los últimos datos publicados llegan hasta julio de 2015. La prevalencia de defectos de nacimiento por 100 nacidos vivos en mujeres que se han expuesto en el primer trimestre del embarazo a antirretrovirales es de 2,9 (IC del 95%, 2,5-3,3). La prevalencia es similar a la de los defectos observados en los niños nacidos de mujeres que se han expuesto durante el segundo y/o el tercer trimestre: 2,8 por 100 nacidos vivos (ratio de prevalencia: 1,02; IC del 95%, 0,86-1,22).

Cuando se revisa más específicamente lo relacionado con DRV, ya se dispone de suficientes pacientes expuestos durante el primer trimestre para detectar si existe, al menos, el doble del riesgo de aparición de defectos de nacimiento que en la población general, lo que no se ha objetivado. Se han comunicado 9 casos de 333 niños nacidos sanos en mujeres expuestas en el primer trimestre: 2,7 por 100 nacidos vivos (ratio de prevalencia: 2,7; IC del 95%, 1,2-5,1), y 3 casos de 199 nacidos vivos cuyas madres han tomado tratamiento durante el segundo y/o tercer trimestre, 1,5 por 100 nacidos vivos (ratio de prevalencia: 1,5; IC del 95%, 0,3-4,4). Con estos datos se puede concluir que no hay evidencia de teratogenicidad en humanos.

Seguridad de darunavir potenciado con ritonavir durante el embarazo. Estudios clínicos

No existen apenas datos, salvo la comunicación de 8 casos de embarazo en mujeres con virus multirresistente, en 7 mujeres que se infectaron por transmisión vertical. Llevaron regímenes complejos que contenían DRV/r, etravirina, raltegravir e incluso T20, con muy buena tolerancia y buen control inmunoviroológico. Solo un bebé falleció por complicaciones relacionadas con la prematuridad; el resto no se infectaron. Es una serie pequeña pero ilustrativa del cambio que ha supuesto la disponibilidad de fármacos eficaces y seguros incluso en circunstancias complicadas³³.

También hay otra pequeña serie publicada de 14 mujeres embarazadas que recibieron un tratamiento que contenía DRV/r y no presentaron ningún problema³⁴.

Insuficiencia renal

El DRV/r se metaboliza básicamente a nivel hepático. Después de una dosis de 400/100 mg de 14C-DRV/r, aproximadamente el 79,5 y el 13,9% de la cantidad administrada se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. Aproximadamente el 41,2 y el 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina, respectivamente, correspondieron a DRV intacto^{3,4}.

Aunque no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de DRV no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, 30-60 ml/min; n = 20)⁴.

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología en pacientes con insuficiencia renal, ni siquiera en pacientes en hemodiálisis. DRV presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas (95%), al igual que ritonavir, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Datos recientes publicados plantean la necesidad

de determinar valores plasmáticos, e incluso administrar dosis suplementarias antes de la diálisis para evitar valores subóptimos y, por consiguiente, fracaso virológico^{1-4,35}.

En las distintas guías no se recomienda ajuste de dosis ni dosis suplementarias en pacientes con insuficiencia renal, incluso en diálisis^{1,2}.

En la actualidad podemos administrar DRV/r o en un comprimido junto con COBI como potenciador. Aunque en ficha técnica figura que solo se puede administrar COBI a los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 70 ml/min, cada vez hay más evidencias de que es un fármaco seguro en pacientes con aclaramientos más bajos. COBI interfiere con la secreción de la creatinina a nivel tubular renal, lo que puede conducir a confusión si se evalúa la función renal utilizando las distintas fórmulas disponibles. La realidad es que si se utilizan otros métodos para valorar la función renal, esta no se altera con COBI.

Cada vez tenemos más información, obtenida en distintos ensayos clínicos en los que se evalúa la seguridad de administrar COBI en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, y más concretamente con aclaramientos de creatinina entre 50 y 89 ml/min. De hecho, disponemos específicamente de un ensayo clínico abierto multicéntrico en el que se incluyó a 73 pacientes estables y controlados desde el punto de vista inmunoviroológico en tratamiento con triple terapia que contenía atazanavir/r o DRV/r, con un aclaramiento de creatinina entre 50 y 89 ml/min, en los que, manteniendo la base de análogos, se sustituyó el ritonavir por COBI. En la semana 48 se mantuvo el control virológico y solo suspendieron el tratamiento 2 pacientes por alteraciones renales, ninguno por tubulopatía. Las conclusiones del estudio fueron que, al igual que en otros estudios de desarrollo clínico de COBI, este es un fármaco seguro desde el punto de vista renal, también en pacientes que lo utilizan como potenciador de los IP^{36,37}.

Otros

Pacientes de edad avanzada

En esta población, la información disponible es limitada y, por lo tanto, en este grupo de edad DRV/r se debe usar con cuidado⁴.

El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de DRV no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años) estudiado (n = 12 pacientes, edad ≥ 65 años)⁴. Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años estaban disponibles solo datos limitados. Los datos proceden de los estudios POWER¹⁵, en el que no se observan diferencias en cuanto a eficacia ni seguridad, y del estudio ARTEMIS¹⁶, en el que se objetiva una mayor respuesta virológica con la edad en el análisis realizado en la semana 96.

Pacientes pediátricos

Existe una amplia experiencia en el uso de DRV/r en edad pediátrica. Está autorizado para su utilización en mayores de 3 años. Se ha estudiado también en menores. Asimismo, la posología depende de que el paciente sea *naïve* o pretratado. Se dispone de formulación oral y distintos comprimidos para adecuar la posología^{4,38,39}.

En las guías pediátricas españolas recientemente publicadas, el DRV/r figura como alternativa en niños de 6 a 12 años, y como elección en mayores de 12 años (tabla 2)³⁸.

Su indicación en rescate depende de las resistencias objetivadas^{38,39}. DRV/r también es una opción segura y eficaz en edad pediátrica, al igual que en la población adulta.

Conclusiones

DRV/r es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con VIH *naïve* y pretratados. Se dispone de una amplia experiencia en distintos esce-

Tabla 2

Tratamiento recomendado de inicio en niños y adolescentes. Guías españolas

Edad	Pautas de elección	Pauta alternativa
14 días a < 3 años	2 ITIAN ^a + LPV/r	2 o 3 ITIAN ^b + NVP (si no tolerabilidad a LPV/r y no expuesto previamente a NVP)
≥ 3 años	2 ITIAN ^a + LPV/r	
	2 ITIAN ^a + EFV	2 ITIAN ^a + NVP
≥ 6 años	2 ITIAN ^a + ATV/r	2 ITIAN ^a + LPV/r o DRV/r ^c
	2 ITIAN ^a + EFV	2 ITIAN ^a + NVP
≥ 12 años	2 ITIAN ^d + ATV/r o DRV/r	2 ITIAN ^d + LPV/r
	2 ITIAN ^d + EFV	2 ITIAN ^d + NVP
		2 ITIAN ^d + DTG ^e o RAL ^e

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; CV: carga viral; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina.

^aITIAN de elección: ABC + 3TC o FTC. Si HLA-B*5701 positivo: ZDV + 3TC o FTC.

^bITIAN: ABC + 3TC o FTC + ZDV si menor de 12 meses o en niños de 1 a 3 años con alta CV (> 100.000 copias/ml) o signos de afectación del sistema nervioso central.

^cDRV/r podría utilizarse en niños de entre 6 y 12 años si tienen resistencias o intolerancia a otros IP.

^dITIAN de elección: TDF + FTC, si CV < 100.000 copias/ml: ABC + 3TC.

^eDTG o RAL solo en circunstancias especiales, incluyendo resistencias transmitidas, toxicidad o posibles interacciones medicamentosas.

narios, que refuerza los datos de eficacia y seguridad. En pacientes coinfectados con afectación hepática leve y moderada se puede utilizar sin problemas, con una monitorización más estricta, ya que se asocia con una mayor probabilidad de elevación de transaminasas. No se recomienda su uso si la insuficiencia hepática es grave. Se puede utilizar sin reducción ni ajuste de dosis en pacientes con patología renal. En cuanto a la experiencia en mujeres, esta es amplia y se puede administrar con seguridad en embarazadas, en este caso la dosificación suele ser de 600/100 mg 2 veces al día. Su única limitación en mujeres en edad fértil es la necesidad de toma de anticonceptivos por las interacciones existentes. La experiencia en edad pediátrica también es amplia. Solo se necesitarían más datos en pacientes de edad avanzada, aunque la farmacocinética sea similar a la de población más joven.

Puntos clave

- DRV/r es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con VIH *naïve* y pretratados y en pacientes con comorbilidades.
- En pacientes coinfectados con afectación hepática leve y moderada se puede utilizar sin problemas, con una monitorización más estricta, ya que se asocia con una mayor probabilidad de elevación de transaminasas. No se recomienda su uso si la insuficiencia hepática es grave.
- En pacientes con patología renal se puede utilizar sin reducción ni ajuste de dosis.
- Su eficacia en varones y mujeres es similar, con muy pocos efectos adversos.
- Es un fármaco considerado de categoría C. En embarazadas se puede administrar con seguridad; en este caso la dosificación suele ser de 600/100 mg 2 veces al día.
- La experiencia en edad pediátrica también es amplia. Hay disponibles distintas formulaciones para poder administrar la dosis adecuada.
- Hay pocos datos en pacientes de edad avanzada.

Conflicto de intereses

La autora declara haber actuado como consultora, haber recibido ayudas para investigación y haber participado en actividades científicas y proyectos educativos que han contado con el patrocinio de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Abbvie, ViiV, Gilead, MSD, Jannsen-Cilag y Pfizer.

Bibliografía

- Panel de expertos de GeSIDA y 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. Disponible en: www.Gesida-seimc.org
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Molina JM, Hill A. Darunavir (TMC 114): a new HIV-1 protease inhibitor. Expert Opin Pharmacother. 2007;12:1951-64.
- Ficha técnica de Prezista consultada en la versión de septiembre 2015. <http://www.ema.europa.eu>
- 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 randomized trials. Lancet. 2007;369:1169-78.
- Ortiz R, Dejesús E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment naïve HIV-infected patients at week 48. AIDS. 2008;22:1389-97.
- Valdez-Madruga J, Berger D, McMurichie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir/ritonavir at 48 weeks in treatment experienced HIV infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet. 2007;370:49-58.
- Ralichs A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC 114) with low dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C coinfecting patients in POWER 1 and 3. HIV Clin Trials. 2007;8:213-20.
- FDA alert-FDA in highlighting the addition of information about hepatotoxicity to the warnings section of the Prezista prescribing information. March 21, 2008.
- 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.
- Di Biagio A, Ambra Nicolini L, Lorenzini P, Puoti M, Antinori A, Cozzi-Lepri A, et al. Liver enzyme elevation during darunavir-based antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients with or without hepatitis C coinfection: data from the ICONA Foundation Cohort. HIV Clin Trials. 2014;15:151-60.
- Documento de consenso de la SPNS y GESIDA sobre la asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH. Marzo 2013. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/.../gesidacyrc2013-Documentoconsenso-asistenciaVIHMujeres.pdf>
- World Health Organisation: Annual rate of newly diagnosed HIV infections in Europe more than doubled. December 2009 [consultado7-2012]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/press-releases/2009/12/annual-rate-of-newly-diagnosed-hiv-infections-in-europe-more-than-doubled>
- World Health Organisation: Gender inequalities and HIV [consultado7-2012]. Disponible en: http://www.who.int/gender/hiv_aids/en/
- Collier AC, Goffard J-C, Katner H, Rozenbaum W, Vangeneugden T, Lefebvre E. Safety and efficacy of TMC114/r (darunavir/ritonavir) by gender, age and race: combined 24-week analysis of POWER 1, 2 and 3. Abstracts of 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, USA; September 27-30, 2006. H1396.
- Fourie J, Flamm J, Rodriguez-French A, Kilby D, Van Baelen B, Sekar V, et al. ARTEMIS: Week 96 safety and efficacy of darunavir/r by gender, age and race. Abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa; 19-22 July 2009. Abstract CDB072.
- Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, Zorrilla C, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir/ritonavir therapy: the GRACE (Gender, Race and Clinical Experience) Study. Ann Intern Med. 2010;153:349-57.
- Falcon R, Averitt Bridge D, Currier J, Squires K, Haggins D, Schaible D, et al. Recruitment and retention of diverse populations in antiretroviral clinical trials: practical applications from the gender, race and clinical experience study. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:1043-50.
- Currier JS, Martorell C, Osiyemi O, Yin MT, Ryan R, De La Rosa MD, et al. Effects of darunavir/ritonavir based therapy on metabolic and anthropometric parameters in women and men over 48 weeks. AIDS Patient Care STDS. 2011;25:333-340.
- HHS Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). 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. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones para el

- seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, marzo 2013. Disponible en: www.Gesida-seimc.org
22. MacCormack S, Best BM. Protecting the fetus against HIV infection: a systematic review of placental transfer of antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:989-1004.
 23. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther.* 2011;16:1139-47.
 24. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, Yasin S, Baugh B, Brown K, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med.* 2014;15:50-6.
 25. Capparelli EV, Best B, Stek A, Rossi S, Burchett SK, Kreitchman R, et al. Pharmacokinetics of darunavir once or twice daily during pregnancy and postpartum. Abstracts of the Third International Workshop on HIV Pediatrics. Rome; 2011. Abstract P72. Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases.
 26. Courbon E, Matheron S, Mandelbrot L, Tubiana R, Marcelino AG, Faucher P, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic of darunavir/ritonavir containing regimen in pregnant HIV-infected women. Abstracts of the Nineteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA; 2012. Abstract 1011.
 27. Curran A, Ocaña I, Deig E, Guiu J, López RM, Pérez M, et al. Darunavir/ritonavir once daily total and unbound plasmatic concentrations in HIV-infected pregnant women. Abstracts of the Fourteenth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam; 2013. Abstract P_19.
 28. Crauwels H, Baugh B, Ryan A, Zorrilla C, Osiyemi O, Yasin S, et al. Total and unbound pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in HIV-1-infected pregnant women. Abstracts of the Fifteenth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy. Washington, DC; 2014. Abstract O_15.
 29. Colbers A, Moltó J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gengelmaier A, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:534-42.
 30. Colbers A, Moltó J, Ivanovic J, Hawkins D, Sadiq S, Kabeya K, et al. Low darunavir exposure during pregnancy with 800/100 mg darunavir/r QD dosing. Abstracts of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2014, March 3-6, 2014. Abstract 680.
 31. Lambert J, Jackson V, Else L, Lawless M, McDonald G, Le Blanc D, et al. Darunavir pharmacokinetics throughout pregnancy and postpartum. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19485.
 32. APRegistry. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 Through 31 July 2015. Disponible en: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
 33. Shust GF, Jao J, Rodriguez-Caprio G, Posada R, Chen KT, Averitt A, et al. Salvage regimens containing darunavir, etravirine, raltegravir, or enfuvirtide in highly treatment-experienced perinatally infected pregnant women. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3:246-50.
 34. Rizzo MG. Safety of boosted-darunavir as part of the HAART prophylaxis regimen during pregnancy. *British HIV Association, HIV Medicine.* 2013;14 Suppl. 2, 12. P77.
 35. Giguère P, La Porte CH, Zhang G, Cameron B. Pharmacokinetics of darunavir, etravirine and raltegravir in an HIV-infected patient on haemodialysis. *AIDS.* 2009;23:740-2.
 36. McDonald C, Martorell C, Ramgopal M, Laplante F, Fisher M, Post F, et al. Cobicistat-boosted protease inhibitors in hiv-infected patients with mild to moderate renal impairment. *HIV Clin Trials.* 2014;15:269-73.
 37. Fisher M, McDonald C, Moyle G, Martorell C, Ramgopal M, Laplante F, et al. Cobicistat-boosted protease inhibitors in hiv-infected patients with mild to moderate renal impairment. *HIV Drug Therapy.* November 2-6, 2014. Glasgow UK. p. 292.
 38. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización septiembre 2015). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/GuiasTAR_octubre2015completasFinal13_10_15.pdf
 39. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.