

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 de 2012)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida[◇]

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2012

Aceptado el 19 de marzo de 2012

On-line el 23 de mayo de 2012

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral

Infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana

Sida

Guía

Recomendación

Fármacos antirretrovirales

Efectos adversos

Gesida

Secretaría Plan Nacional sobre el Sida

(SPNS)

R E S U M E N

Este documento de consenso ha sido elaborado por un panel de expertos de Gesida y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Para ello se han revisado los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas o presentados en congresos. Gesida ha elaborado un método de evaluación objetiva y estructurada para priorizar los esquemas terapéuticos del tratamiento de inicio. La fuerza de cada recomendación (A, B, C) y la gradación de la evidencia que la sustentan (I, II, III) se basan en una modificación de los criterios de la Infectious Diseases Society of America.

El tratamiento antirretroviral (TAR) con la combinación de 3 fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. El TAR se recomienda siempre en los pacientes sintomáticos, en las embarazadas, en las parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la hepatitis B que requiera tratamiento y en la nefropatía relacionada con el VIH. Se incluyen directrices sobre el inicio del TAR en enfermos con diagnóstico simultáneo de infección VIH y un episodio definitorio de sida. En los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4, la carga viral plasmática, la edad y las comorbilidades del paciente: 1) si los linfocitos CD4 son inferiores a 350 células/ μ L se recomienda TAR; 2) igualmente se recomienda si la cifra de linfocitos CD4 se encuentra entre 350 y 500 células/ μ L, y solo podría diferirse en caso de poca disposición del paciente cuando los CD4 se mantienen estables y la CVP es baja; 3) si los linfocitos CD4 son superiores a 500 células/ μ L se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, riesgo cardiovascular elevado, CVP $> 10^5$ copias/ml, proporción de CD4 inferior a 14% y edad superior a 55 años. El esquema terapéutico debe incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, inhibidor de la proteasa potenciado o inhibidor de la integrasa). Se han seleccionado por consenso y priorizado según el método elaborado por Gesida combinaciones concretas de fármacos, algunas de ellas coformuladas. El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable. La adherencia al TAR juega un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas tras el fracaso virológico son limitadas, pero actualmente puede conseguirse el objetivo de CVP indetectable. La toxicidad es un factor cada vez menos limitante del tratamiento. Se comentan igualmente los criterios de TAR en la infección aguda, en la mujer, en el embarazo y la prevención de la transmisión materno-fetal, así como la profilaxis pre y postexposición (laboral o no), el manejo de la coinfección con los virus de la hepatitis B y C y otras comorbilidades. Se indican las características del TAR en la infección por el VIH-2.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2012)

A B S T R A C T

This consensus document has been prepared by a panel consisting of members of the AIDS Study Group (Gesida) and the Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) after reviewing the efficacy

Keywords:

Antiretroviral treatment

[◇] El listado de los autores y miembros del Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida se presenta en el anexo 1.

Human immunodeficiency virus infection
AIDS
Guideline
Recommendations
Antiretroviral drugs
Adverse events
Gesida
Spanish Government AIDS Plan (SPNS)

and safety results of clinical trials, cohort and pharmacokinetic studies published in medical journals, or presented in medical scientific meetings. Gesida has prepared an objective and structured method to prioritise combined antiretroviral treatment (cART) in naïve patients. Recommendations strength (A, B, C) and the evidence which supports them (I, II, III) are based on a modification of the Infectious Diseases Society of America criteria.

The current antiretroviral treatment (ART) of choice for chronic HIV infection is the combination of three drugs. ART is recommended in patients with symptomatic HIV infection, in pregnancy, in serodiscordant couples with high transmission risk, hepatitis B fulfilling treatment criteria, and HIV nephropathy. Guidelines on ART treatment in patients with concurrent diagnosis of HIV infection and an opportunistic type C infection are included. In asymptomatic patients ART is recommended on the basis of CD4 lymphocyte counts, plasma viral load and patient co-morbidities, as follows: 1) therapy should be started in patients with CD4 counts <350 cells/ μ L; 2) when CD4 counts are between 350 and 500 cells/ μ L, therapy will be recommended and only delayed if patient is reluctant to take it, the CD4 are stabilised, and the plasma viral load is low; 3) therapy could be deferred when CD4 counts are above 500 cells/ μ L, but should be considered in cases of cirrhosis, chronic hepatitis C, high cardiovascular risk, plasma viral load >10⁵ copies/mL, proportion of CD4 cells <14%, and in people aged >55 years. ART should include 2 reverse transcriptase inhibitors nucleoside analogues and a third drug (non-analogue reverse transcriptase inhibitor, ritonavir boosted protease inhibitor or integrase inhibitor). The panel has consensually selected and given priority to using the Gesida score for some drug combinations, some of them co-formulated. The objective of ART is to achieve an undetectable viral load. Adherence to therapy plays an essential role in maintaining antiviral response. Therapeutic options are limited after ART failures, but an undetectable viral load may be possible nowadays. Adverse events are a fading problem of ART. Guidelines in acute HIV infection, in women, in pregnancy, and to prevent mother-to-child transmission and pre- and post-exposition prophylaxis are commented upon. Management of hepatitis B or C co-infection, other co-morbidities, and the characteristics of ART in HIV-2 infection are included.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Nota de interés

Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

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 de la cuestión 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 uno como redactor general.

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 de octubre de 2011). 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 el documento en el que se resaltan en amarillo las novedades. El documento se consensúa en una reunión presencial de los coordinadores y redactores. Si con posterioridad se publicara información considerada relevante, se incluiría.

A fin de priorizar los esquemas terapéuticos se ha generado una escala de puntuación obtenida por consenso entre los 24 miembros del panel que colaboraron en las recomendaciones publicadas en enero de 2011. Esta «Metodología para la evaluación objetiva y estructurada de los regímenes de TAR en pacientes sin exposición previa a fármacos antirretrovirales» (pendiente de publicación) ha consistido en evaluar pautas concretas de TAR (o sus componentes individuales cuando esto no ha sido posible) usadas en ensayos clínicos controlados o, en su defecto, estudios de cohortes. Se ha utilizado el máximo de parámetros objetivos, y en caso de parámetros no cuantificables o difícilmente cuantificables, se han utilizado criterios de evaluación con el máximo rigor. La puntuación final obtenida con esta metodología por un determinado régimen de TAR puede oscilar entre 0 y 100 puntos.

Cada una de las magnitudes de la pauta de TAR que se estudian se puntuó igualmente entre 0 y 100 puntos. Estas magnitudes son:

Abreviaturas utilizadas

ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
AZT, ZDV	Zidovudina
BID	Pauta de tratamiento administrada 2 veces al día
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ERC	Enfermedad renal crónica
ETR	Etravirina
FAR	Fármacos antirretrovirales
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
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
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
RTV	Ritonavir
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SQV	Saquinavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TPV	Tipranavir
3TC	Lamivudina
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
ZDV, AZT	Zidovudina

eficacia virológica, toxicidad a corto plazo (tolerabilidad), toxicidad a largo plazo, resistencias en caso de fallo virológico, comorbilidades, interacciones farmacológicas y comodidad. La proporción que cada parámetro aporta a la puntuación global del esquema evaluado es: eficacia virológica, 50%; toxicidad a corto plazo (tolerabilidad), 15%; toxicidad a largo plazo, 15%; resistencias, 5%; comorbilidades e interacciones, 5%; comodidad, 10%.

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 sugerir 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 la duración de la respuesta antiviral⁷. Por ello es imprescindible que cada centro hospitalario disponga de 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 relacionados 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 diciembre de 2011 disponemos de 23 FAR comercializados pertenecientes a 6 familias, lo que posibilita múltiples estrategias terapéuticas individualizadas.
8. La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral¹¹.

9. Hay diversas pautas de TAR que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como la tolerabilidad y la seguridad, la adherencia, los tratamientos previos, las resistencias cruzadas, las interacciones farmacológicas, la disponibilidad y el coste, así como las preferencias del médico o del paciente.
10. La recomendación de iniciar el TAR cuando la cifra de CD4 desciende por debajo de un determinado nivel se debe fundamentalmente al temor a los efectos secundarios¹¹, a las dificultades de adherencia⁷ y al 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 correr a cargo de 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 control del seguimiento y 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 de necesidad de TAR. Un objetivo del TAR es la restauración inmunológica, y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los CD4, que es evidente en las primeras semanas de tratamiento^{18–20}. Además del número de linfocitos CD4 se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria, pudiendo retirar las profilaxis de infecciones oportunistas^{19–22}. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4, hay una disminución de los CD8 y otros marcadores de activación del sistema inmune^{19,21}.

El aumento de la cifra de 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 CD4/ μ l²³. No es raro observar una discordancia entre respuesta virológica e inmunológica: pacientes que mantienen una cifra de CD4 estable o que disminuye a pesar de tener una CVP no detectable^{24–27}. En esta situación puede existir carga viral

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

<p>Valoración inicial</p> <p><i>Exploración física completa</i></p> <p>Presión arterial</p> <p>Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)</p> <p>Hematimetría</p> <p>Bioquímica (incluyendo glucemia, perfil hepático y lipídico)</p> <p>Rutinario de orina y sedimento</p> <p>Serología: VHB, VHC, VHA, lúes, CMV y Toxoplasma</p> <p>Serología Trypanosoma cruzi (si inmigrante de país endémico)</p> <p>Estudio de poblaciones linfoides</p> <p>Carga viral VIH-1</p> <p>Estudio genotípico de resistencias</p> <p>HLA B*5701</p> <p>Mantoux (o quantiferón) y radiografía de tórax</p> <p>Citología cervical (en la mujer)</p> <p>Citología anal (considerar)</p> <p>Valoración de la fibrosis hepática*</p>
<p>Previo al inicio del TAR</p> <p>Estudio de resistencias</p> <p>Subtipos</p> <p>Tropismo viral (si se prevé utilizar maraviroc en primera línea)</p>
<p>Seguimiento (4 semanas del inicio y c/3-6 meses)</p> <p>Hematimetría y bioquímica de rutina (con perfil lipídico)</p> <p>Carga viral VIH-1 y estudio de poblaciones linfoides</p> <p>Estudio de resistencias, si fracaso virológico</p> <p>Tropismo viral (si fracaso virológico)</p>

* Si hay hepatitis crónica (optativo).

detectable en 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 CD4 para la toma de decisiones^{28,29}, aunque también en estos pacientes el número de 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 CD4/ μ l si la CVP está suprimida, lo que orienta a que la supresión viral continuada debe ser necesaria para la reconstitución de la función 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 VIH-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 respuesta^{34–37}. Los pacientes con CVP muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles <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 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 vuelven espontáneamente a ser indetectables 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 virológico^{43–46}, 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 log 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-glicoproteína y las variaciones en las isoformas del citocromo P450, las interacciones medicamentosas, el embarazo y la insuficiencia hepática o 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 en los que se utilizaron en monoterapia⁵². Los estudios en regímenes de combinación han mostrado resultados dispares, variando según la línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), los fármacos acompañantes (otros IP o ITINN) o la potenciación con RTV^{53–59}. En cuanto a toxicidad, se ha demostrado una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios, como alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestias (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 efavirenz (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.

Recomendación

- 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, insuficiencia hepática o renal) (C-III).

Resistencia del VIH-1 a fármacos antirretrovirales

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

Las mutaciones que confieren resistencia pueden existir en estas cuasi especies, pero representan una proporción mínima de la población viral hasta que se ve sometida a la presión selectiva del 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 viral^{74–76}.

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

Detección de resistencias del VIH-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 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 puede 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 tenía mutaciones primarias⁸⁴, pero datos posteriores muestran una reducción de la prevalencia en los diagnósticos nuevos hasta el 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. En pacientes en seguimiento durante años se debería considerar repetir el genotipado antes de iniciar el TAR ante la posibilidad de haber presentado 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.

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^{88–95}. Sin embargo, las últimas Guías europeas sobre uso de pruebas de resistencias 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 resueltos⁹⁶. 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 incluyen EFV⁹⁷.

Tabla 2

Indicaciones de las pruebas de resistencia en la práctica clínica

- En el momento del diagnóstico de la infección por VIH-1*
- Inicio del TAR*
- Mujeres embarazadas
- En cada fracaso del TAR
- Otros: profilaxis post-exposición (caso fuente)

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

Significado clínico de las resistencias del VIH-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 y los ITINN pero existen datos contradictorios con los IP, con los que se ha constatado fracaso virológico sin evidencia de mutaciones⁹⁸. 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 ITIAN⁹⁹. 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^{100–108}. 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 meses¹⁰⁹. Estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon los métodos fenotípicos frente al manejo estándar¹⁰⁹. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se han comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{107,108}. Se requieren pues más datos para aclarar el papel de las pruebas fenotípicas.

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).
- Se debe considerar la determinación de los subtipos virales en pacientes inmigrantes o en caso de evolución clínica rápida (nivel CIII).

Determinación del HLA 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, y puede 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 discontinuación¹¹⁰. 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 se da en 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%), con un valor predictivo negativo de esta prueba del 100%¹¹¹. Se ha validado esta prueba en población negra, confirmando los resultados¹¹².

El ABC no debe utilizarse en personas portadores 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 debe 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 VIH-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 célula¹¹³.

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 virulentas¹¹⁴. 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 $< 100 \text{ CD4}/\mu\text{l}$ ^{115,116}.

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)¹¹⁷. 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-trópicas¹¹⁸. Posteriormente, la introducción de mejoras en la interpretación de algunos algoritmos genotípicos y de estrategias de combinación de los mismos¹¹⁸⁻¹²¹ ha conseguido mejorar notablemente la sensibilidad de estos para detectar variantes X4-trópicas 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^{122,123}. 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 clínica¹²⁴, y también recientemente se han publicado las guías europeas para la realización del tropismo¹²⁵. 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 FPR (*false positive rate*), ha de estar disponible rutinariamente junto con el estudio de resistencias con el fin de facilitar la selección del mejor tratamiento de rescate. En el caso que se plantee 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.

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) ha de 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 VIH-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 común¹²⁶⁻¹³². El cuadro clínico es similar a la mononucleosis o a una meningoencefalitis viral¹³⁰⁻¹³². Los síntomas y signos más comunes son fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias¹³³. 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 CVP¹³⁴ 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 inferior a 10.000 copias/ml puede ser un falso positivo). La CVP en la infección aguda suele estar muy elevada ($> 6 \log_{10}$) y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. La seroconversión se detecta 1-2 semanas más tarde¹³³. La técnica de Western blot con la que se confirma el diagnóstico puede ser negativa o indeterminada y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su

positivización. La presencia o ausencia de la banda p31 indica que la infección lleva más o menos 90 días de evolución¹³¹. El término infección aguda (diagnóstico antes de la seroconversión, < 30 días) no debe confundirse con infección reciente, que es la que tiene menos de 6 meses de evolución (< 180 días)^{130–132}.

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 asociaba a factores iniciales de la infección como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda¹³⁵ (mayor riesgo a mayor número de síntomas), descenso inicial de CD4 (mayor riesgo si < 500)¹³⁶, nivel de CVP basal¹³⁷ o a partir del 4.º mes (mayor progresión si *setpoint* > 100.000 copias/ml)¹³⁵, al ADN proviral inicial (mayor progresión si es > 3,4 log₁₀ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica)¹³⁶, a la infección por virus X4 o con tropismo D/M^{138–141}, a las infecciones por más de un virus VIH-1¹⁴² y al perfil genético de los individuos infectados^{143,144}. De todos estos factores, las características de la infección sintomática, la CVP, la cifra de 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^{130,145}. 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)^{127,146–148}, 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+)^{126,149–153}, 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 humoral¹⁵⁴. Por el contrario, las principales desventajas del TAR en esta fase son la exposición a los antirretrovirales 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 infección¹²⁶ ni se restaura el tejido linfático asociado a mucosas¹⁵⁵), el riesgo de efectos secundarios y de resistencias, la posible reducción de la calidad de vida y el tratamiento innecesario de los no progresores.

En la actualidad el inicio del TAR durante la infección aguda o reciente aún es controvertido^{156,157}, 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 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 muerte¹⁵⁶, aunque en algún estudio se ha visto una mejor evolución inmunológica y virológica en pacientes tratados^{158–161} si se inicia el TAR en la infección aguda por el VIH-1.

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^{159,162–164}. Sin embargo, en este escenario se podría considerar una pauta con 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC) y raltegravir (RAL) por su mayor concentración en las secreciones genitales¹⁵⁴ y la reducción más rápida de la CVP durante las primeras 4–8 semanas de TAR en comparación con los IP o ITINN^{165,166}, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH¹⁶⁵. Estudios preliminares con 4 o 5 FAR, incluyendo inhibidores de la entrada y/o de la integrasa, no parecen demostrar que sean ser más efectivos a las 48 semanas en este escenario^{166,167}. Como en la infección crónica, siempre debe efectuarse una prueba de resistencias, 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 RAL en pacientes con infección aguda o reciente^{84,168,169}, si se decide iniciar TAR y todavía no está disponible el resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en IP. Con las pautas de TAR clásicas se ha observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia y otros efectos adversos asociados al TAR es similar a la de los pacientes con infección crónica^{164,170–172}.

Para evitar el TAR indefinido y conseguir los objetivos mencionados previamente, se han planteado diversas estrategias^{130,145}: 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 FAR; c) combinar el TAR con inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina A, ácido micofenólico) o citocinas (IL-2), 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 elite o los no progresores, por lo que en la actualidad si se inicia el tratamiento durante la infección aguda probablemente se deba mantener de forma indefinida.

La eficacia del 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 tratamiento, mientras que en otros, solo una pequeña proporción de los pacientes tratados mostraban un *setpoint* de CVP más bajo, mejores cifras de CD4 o mantenían la respuesta inmunoespecífica frente al VIH-1^{162,173–185}. Recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico SPARTAC¹⁸⁶, ensayo multicéntrico y multinacional que aleatorizó 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 CD4 < 350 células/μl) 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 los 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, desarrollo de resistencias ni comprometió la restauración inmunológica cuando los pacientes reiniciaron el TAR indefinido. Por otra parte, recientemente se ha publicado el estudio *Setpoint* (ACTG A5217)¹⁸⁷, un ensayo clínico aleatorizado en el que pacientes con infección reciente (< 180 días) fueron asignados a recibir un TAR de forma inmediata de 36 semanas de duración con TDF/FTC y LPV/r (rama inmediata) o no 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 (CD4 < 350 células/μl) 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) \log_{10}/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, 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 inmunoespecífica para controlar la replicación viral no ha conseguido buenos resultados, siendo testimonial la proporción de pacientes que mantenía la respuesta inmune y el control de la replicación viral sin TAR a las 96 semanas^{153,188}. Además, esta estrategia de interrupción estructurada no está exenta de la aparición de resistencias^{189,190}.

La estrategia de asociar al TAR citocinas como interferón pegilado o IL-2, a fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria^{191,192}, tampoco ha conseguido sus objetivos. Se han efectuado estudios con interferón pegilado¹⁹³ o inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) para reducir la activación del sistema inmune y controlar la replicación viral^{190,194–197}. 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 inmunoespecífica frente al VIH-1 tampoco han mostrado mejores resultados. Se sabía que en modelos animales algunas vacunas habían sido satisfactorias^{198,199}, pero los resultados de ensayos clínicos doble ciego en humanos han sido desalentadores^{200–202}. Tanto el estudio QUEST²⁰⁰ (TAR frente a TAR más vacuna ALVAC-HIV, y frente a TAR más 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 insertados²⁰¹, como en el estudio ACTG A5187 (TAR frente a TAR más vacuna HIV DNA)²⁰², las respuestas virológica e inmunoespecífica fueron similares al grupo placebo.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar TAR 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 eventos clínicos relacionados con la inmunodepresión, o d) se acompañe de una inmunodepresión celular avanzada (linfocitos CD4 < 350/ μl (B-II)).
- Se debe considerar iniciar el tratamiento en los casos en los que exista un alto riesgo de transmisión del VIH-1 (A-II).
- 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 se decide iniciar TAR, las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica, aunque estaría indicada una pauta con 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC) y RAL por su mayor concentración en las secreciones genitales y la reducción más rápida de 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).
- 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).

- El TAR debe ser indefinido (A-I).
- En los pacientes con infección aguda o reciente no tratados se recomienda evaluar los criterios de TAR a partir de los 6 meses, cuando la infección se considera crónica (A-I).

Tratamiento antirretroviral inicial

Los principales motivos para iniciar el tratamiento son la reducción de la morbilidad y de la mortalidad asociadas a la infección por VIH-1, la mejora 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 inmunológico^{203–205}. 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 5 años²⁰⁶. Además, debido fundamentalmente al uso de IP/r, el problema de la resistencia a múltiples clases de antirretrovirales 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^{8,207}. Sin embargo, en los pacientes que han recibido TAR durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 > 500 células/ μl , la supervivencia podría ser similar a la de la población general²⁰⁸.

El aumento de la eficacia, la seguridad y 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, han 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^{209,210}.

Los resultados de diferentes ensayos clínicos demuestran claramente el beneficio del inicio del TAR en pacientes cuya cifra de linfocitos CD4 es inferior a 350 células/ μl ^{211,212}.

El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con cifras de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ μl . Los datos que sustentan este debate provienen de cohortes de pacientes en las que se ha evaluado la mortalidad, la progresión a sida, la incidencia de enfermedades no definitivas 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/ μ l.

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/ μ l (HR: 1,28; IC 95% entre 1,04 y 1,57) que en los que lo empezaron entre 351-450. Igualmente, en el primer grupo se observó una mayor mortalidad e incluso mayor diferencia cuando se analizaba conjuntamente sida o muerte (HR: 1,13; IC 95% entre 0,80 y 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/ μ l que en los que empezaron entre 200-350 CD4/ μ l (HR: 1,85; IC 95%, 1,03 a 3,33), o $<$ 200 CD4/ μ l (HR: 2,97; IC 95%, 1,91 a 4,63)¹⁰.

En un subanálisis de los pacientes con $>$ 350 CD4/ μ l del ensayo SMART que no estaban recibiendo TAR al inicio del estudio, los aleatorizados a demorar el TAR hasta alcanzar la cifra de 250 CD4/ μ l 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/ μ l²¹¹.

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 ($>$ 351 a 500 células/ μ l o $>$ 500 células/ μ l) 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 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 CD4 cayó por debajo de dichos puntos de corte (tratamiento diferido). El primer análisis incluyó 8.362 pacientes: 2.084 (25%) iniciaron tratamiento entre 351 y 500 células/ μ l, y 6.278 (75%) 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 a 2,26; $p <$ 0,001). En un segundo análisis con 9.155 pacientes, en el que 2.220 (24%) iniciaron TAR precozmente ($>$ 500 células/ μ l) 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 a 2,79; $p <$ 0,001)²¹³.

Por último, en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y 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/ μ l o diferirlo hasta 2 semanas después del diagnóstico clínico de sida o que su cifra de CD4 descendiera por debajo de 200 células/ μ l. El estudio fue interrumpido prematuramente tras un análisis interino planeado, que mostró 6 muertes en el grupo de 200 a 350 células/ μ l 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 inmediato²¹².

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 CD4 entre 350 y 550 células/ μ l. 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/ μ l 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 de cerca del 40% en el grupo de TAR precoz (HR: 0,40; IC 95%, 0,40 a 0,88; $p = 0,01$)¹⁴⁷.

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 inferiores a 350 células/ μ l que cuando se inicia con cifras superiores.

Incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH-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 definitorios de sida.

Hay que resaltar que los pacientes que empiezan TAR con más de 200 CD4/ μ l tienen la misma probabilidad de tener una enfermedad no relacionada con el VIH-1 que una entidad definitiva de sida²¹⁴. 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 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:D²¹⁵ y en la cohorte CASCADE²¹⁶ 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 definitorias de sida son los que mantienen una cifra de CD4 mayor de 350 células/ μ l.

En el ensayo clínico SMART²¹⁷ la incidencia de enfermedades no relacionadas con sida aumentó significativamente en el grupo de pacientes que suspendieron el TAR cuando la cifra de CD4 era menor de 350 células/ μ l. En el ensayo clínico FIRST²¹⁴ también se ha puesto de manifiesto una relación entre la cifra de CD4 y el riesgo de desarrollar enfermedades no definitorias de sida, siendo menor el riesgo en los pacientes que mantuvieron la cifra de CD4 por encima de 350 células/ μ l.

Subgrupos con mayor riesgo de progresión

En diferentes estudios se ha observado que determinados subgrupos de pacientes, como los usuarios de drogas por vía parenteral, los coinfectados por virus de la hepatitis C, los varones y los de edad avanzada, tienen mayor riesgo de mortalidad y/o progresión a sida independientemente de la cifra de CD4 al iniciar el TAR^{10,218-220}. Aunque no se ha establecido claramente un corte de edad a partir del cual sea más beneficioso iniciar TAR, los estudios observacionales sugieren que el riesgo de progresión está aumentado por encima de los 55-60 años de edad²²¹.

En un estudio con pacientes con CD4 entre 200 y 350 células/ μ l se observó una relación independiente entre el porcentaje de CD4 al inicio del TAR y la supervivencia²²²; tomando como referencia a los pacientes cuya proporción de CD4 era \geq 15%, la supervivencia fue más corta en los que tenían porcentajes $<$ 5% (HR: 4,46) y entre 5-14% (HR: 2,43). Sin embargo, en la cohorte PISCIS el porcentaje de 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^{222,223}, 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 de CD4 normales depende de la cifra de partida. En estas 2 cohortes, solo los pacientes que iniciaron TAR con un cifra de CD4 > 350 células/ μ l se aproximaron a la normalización cuantitativa de CD4; sin embargo, los datos de la cohorte EuroSIDA sugieren que se puede normalizar el número de CD4, independientemente del nadir alcanzado, si la replicación viral persiste suprimida por debajo de 50 copias/ml de forma prolongada²²⁴. En el ensayo clínico HPTN 052 comentado anteriormente, la media de CD4 en la visita basal del estudio fue de 449 células/ μ l en ambos brazos de tratamiento; sin embargo, en la visita de seguimiento del mes 45 (casi 4 años de seguimiento) la media de CD4 era de 742 células/ μ l en el grupo de TAR precoz (entre 350 y 550 CD4/ μ l) y 400 células/ μ l en el grupo de TAR diferido (< 250 CD4/ μ l)¹⁴⁷.

Toxicidad del tratamiento antirretroviral

Un argumento para diferir el TAR es evitar la toxicidad asociada al empleo de antirretrovirales. 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 pacientes que iniciaron el TAR con cifras de CD4 > 350 CD4/ μ l que en los que lo empezaron entre 200 y 350 CD4/ μ l²²⁵.

Tratamiento antirretroviral para reducir la transmisión del VIH-1

Estos aspectos se tratan en el capítulo «Prevención de la transmisión del VIH-1».

Recomendaciones

- El inicio del TAR debe basarse en los siguientes elementos: las manifestaciones clínicas, el número de CD4, la CVP y la presencia de comorbilidades (A-II).
 - En caso de infección sintomática (episodios B o C, clasificación CDC 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 CD4, la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente (tabla 3):
- Si linfocitos CD4 < 350 células/ μ l se recomienda iniciar el TAR (A-I).
 - Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μ l se recomienda el TAR, aunque se puede diferir en determinadas situaciones, como la presencia de una cifra estable de CD4, la CVP baja o poca predisposición del paciente (B-II).
 - Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 células/ μ l se desconoce actualmente si es mejor iniciar el TAR o diferirlo; sin embargo, debe recomendarse en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, CVP > 10⁵ copias/ml, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo

cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos, entre otras) (C-III).

- En pacientes asintomáticos e independientemente del número de 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 CD4 y de CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, 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 asociado a un IP/r, un ITINN o un InInt (tabla 4). Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CVP < 50 copias/ml en > 70% de los casos a las 48 semanas²²⁶.

Consideraciones sobre la elección de un ITINN, un IP/r o un InInt

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; c) menor coste (ITINN); además el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial, ya que en pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR).

Recomendación

- Puede utilizarse la combinación de 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 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 tabla 5^{4,227,228}.

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, ddI + FTC, AZT + ddI. No se recomiendan las combinaciones d4T + ddI por toxicidad, TDF + ddI por toxicidad y menor eficacia^{229–231}, AZT + d4T por antagonismo, FTC + 3TC por tener similar perfil de resistencias y pocos beneficios clínicos.

Tabla 3

Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por VIH^a

Linfocitos CD4	Indicación	Nivel de evidencia
≤ 350	Recomendar	A-I
350–500	Recomendar ^b	B-II
> 500	Diferir ^c	B-III

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

^b Podría diferirse en pacientes poco predispuestos a iniciar el tratamiento con una cifra estable de CD4 y carga viral plasmática baja.

^c Recomendarlo 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, trastornos neurocognitivos.

Tabla 4
Combinaciones preferentes de tratamiento antirretroviral de inicio^a

3.º fármaco	Pauta ^b	Ensayos clínicos que la sustentan
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 5202, GILEAD 934
	ABC/3TC + EFV ^{c,1,2,4,5}	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC + NVP ^{c,2,3,6}	ARTEN, VERXVE
IP/r	TDF/FTC + ATV/r ^{3,7}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN
	TDF/FTC + DRV/r ³	ARTEMIS
	TDF/FTC + LPV/r ^{c,3,8}	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC + ATV/r ^{c,4,5,7}	ACTG 5202
	ABC/3TC + LPV/r ^{c,5,8}	KLEAN, HEAT
InInt	TDF/FTC + RAL ³	STARTMRK, QDMRK

^a Ordenado por tercer fármaco y por preferencia según método de evaluación objetiva y estructurada elaborado por Gesida. 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 Estas pautas no han sido respaldadas como preferentes por la totalidad del panel.

¹ 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.

² Es preciso realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

³ Usar con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal. Contraindicado si IFG < 30 ml/min).

⁴ Es preciso realizar previamente determinación de HLA-B*5701. No utilizar si HLA-B*5701 positivo.

⁵ Mayor riesgo de fracaso virológico que con TDF/FTC/EFV en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml.

⁶ No iniciar en mujeres con CD4 > 250 células/ μ l ni en varones con CD4 > 400 células/ μ l.

⁷ Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones.

⁸ Usar con precaución en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado.

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

Combinaciones de ITIAN de elección

Combinaciones con tenofovir/emtricitabina (o lamivudina). En el estudio Gilead 903 con EFV como tercer fármaco, la combinación de TDF/FTC fue más eficaz y menos tóxica (toxicidad mitocondrial, neuropatía periférica, lipoatrofia, dislipemia) que 3TC + d4T²³². En el estudio Gilead 934, con EFV como tercer fármaco, la combinación de TDF/FTC también resultó más eficaz, menos tóxica (anemia, dislipemia, lipoatrofia) y se asoció con mayor ganancia de CD4 que AZT/3TC²³³.

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 CD4 fue mayor con ABC + 3TC²³⁴. En el estudio CNA30021 con EFV como tercer fármaco se demostró la equivalencia de ABC QD frente a ABC BID en combinación con 3TC QD²³⁵. En el estudio ABCDE con EFV como tercer fármaco, ABC/3TC fue más eficaz y produjo menos lipoatrofia que 3TC + d4T²³⁶.

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 mg/300 mg QD con TDF/FTC 300 mg/200 mg QD, ambos en combinación con LPV/r en cápsulas 800 mg/200 mg QD²³⁷. La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 fue 68% en el grupo ABC/3TC y 67% en el grupo TDF/FTC, y la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 96 fue de 60 y 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 \geq 100.000 copias/ml o con cifra de CD4 < 50 células/ μ l. 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 de incremento de CD4 fue 250 células/ μ l en el grupo de ABC/3TC y 247 células/ μ l en el grupo de TDF/FTC.

El estudio ACTG 5202 fue un ensayo clínico factorial que comparó ABC/3TC y TDF/FTC (doble ciego) en 1.857 pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados además a recibir ATV/r o EFV (de forma abierta)²³⁸. En este estudio, la variable principal de eficacia fue el tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso virológico definido como: a) una CVP \geq 1.000 copias/ml en la semana 16 o entre las semanas 16 y 24, o b) una CVP \geq 200 copias/ml en o después de la semana 24. El comité de seguridad decidió abrir el ciego para los pacientes con CVP basal \geq 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 \geq 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; IC95%, 1,46 a 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 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 CD4 en la semana 48. El estudio ACTG 5202 demostró, por tanto, que entre los pacientes con CVP basal \geq 100.000 copias/ml tanto el tiempo hasta el fracaso virológico como el tiempo hasta el primer efecto adverso 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^{239,240}.

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, a las 48 semanas lograron CVP < 50 copias/ml más pacientes aleatorizados a TDF/FTC (137 de 193, 71%) que los aleatorizados a ABC/3TC (114 de 192, 59%), con una diferencia del 11,6% (IC 95%, 2,2 a 21,1)²⁴¹.

Recientemente 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 FAPV/r como tercer fármaco, la frecuencia de supresión virológica a 48 semanas fue significativamente inferior para ABC/3TC que para TDF/FTC (68,8% frente a 76,1%, p = 0,0015). En pacientes con CVP < 100.000 copias/ml la eficacia fue menor para ABC/3TC que para TDF/FTC (70,1% frente a 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 a 71,5%, p = 0,0523)²⁴².

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 que afectaba al 5-8% de los

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

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddi	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF
Nombre comercial	Retrovir® Zidovudina Combino pharm® Combivir® ^a Trizivir® ^b	Videx®	Zerit®	Epivir® Lamivudina Normon® Combivir® ^a Trizivir® ^b Kivexa® ^c	Emtriva® Truvada® ^d Atripla® ^e	Ziagen® Trizivir® ^b Kivexa® ^c	Viread® Truvada® ^d Atripla® ^e
Dosis recomendada	250-300 mg BID	< 60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID > 60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	< 60 kg: 30 mg BID > 60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
Presentaciones comerciales	caps. 100, 250 mg y comp./cáps. 300 mg sol. oral 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	Comp., 50, 100 y 150 mg, cáps. entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg y polvo no tamponado para sol. oral (5 o 10 mg/ml según el volumen añadido)	cáps. 20, 30 y 40 mg sol. oral 1 mg/ml	comp. 150 mg comp. 300 mg sol. oral 10 mg/ml	cáps 200 mg sol. oral 10 mg/ml	comp. 300 mg sol. oral 20 mg/ml	comp. 300 mg
Biodisponibilidad oral	64 ± 10% ^f	42 (±12)% ^{f,h} (comp. tamponados)	86 ± 18% ^{f,g}	80-85% ^g	93% (cáps) ^g 75% (sol oral) ^g	83% ^g	25% en ayunas ^h
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 3TC 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 ^h
Semivida plasmática	0,5-3 h ⁱ	1,19 ± 0,21 h ^{f,h}	1,3 a 2,3 h ^g	5-7 h ^g	10 h ^g	1,5 h ^g	12-18 h ^g
Semivida intracelular	3 h ⁱ	25-40 h ⁱ	3,5 h ^g	16-19 h ^g	39 h ^g	20,6 h ^g (carbovir trifosfato)	PBMCs: 10 h (en células activadas); 50 h (en células en reposo) ^g 326 nanog/ml ^g
C _{max}	-	0,9 µg/ml (3,8 µM) ^j	536 ± 146 nanog/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^{f,g}	2,0 µg/ml (300 mg/24 h) ^g	1,8 ± 0,7 µg/ml ^g	4,26 µg/ml (600 mg/24 h) ^g	326 nanog/ml ^g
C _{min}	-	-	8 ± 9 nanog/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^h	0,04 µg/ml (300 mg/24 h) ^g	0,09 ± 0,07 µg/ml ^g	-	64,4 nanog/ml ^g
AUC	1.400 ± 200 nanog.h/ml ^{f,g}	2,65 ± 1,07 µg.h/ml ^{f,h}	AUC _{0-12h} : 1.284 ± 227 nanog.h/ml (con 40 mg/12 h) (VIH-1+) ^{f,g}	AUC _{0-24h} : 8,9 µg.h/ml (300 mg/24 h) ^g	10,0 ± 3,1 µg.h/ml ^g	11,95 µg.h/ml (600 mg/24 h) ^g	3324 nanog.h/ml ^g

Tabla 5 (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF
Cl ₅₀ frente a VIH-1 in vitro	Cl ₅₀ : 0,01-0,49 μM ^{g,i} (0,00267-0,13 μg/ml)	Cl ₅₀ : 0,01-0,1 μM ^{g,i} (0,00236-0,0236 μg/ml)	Cl ₅₀ : 0,002-0,9 μg/ml (0,0089-4 μM) ^h	Cl ₅₀ : 0,003-15 μM (1 μM=0,23 μg/ml) ^h	Cl ₅₀ : 0,00032-0,124 μg/ml (0,0013-0,5 μM) VHB: 0,01-0,04 μM ^g	Cl ₅₀ : 0,08 μg/ml (0,26 μM) ^g	Cl ₅₀ : VIH-1 _{III} : 1-6 μM (0,635-3,81 μg/ml) (células linfoides) ^g 1,1 μM (0,698 μg/ml) (HIV-1 subtipo B en PBMCs) ^g VIH-1,2 ^g VHB ^g
Actividad	VIH-1,2 ^g	VIH-1,2 ^g	VIH-1,2 ^j	VIH-1,2 ^g VHB ^g	VIH-1,2 ^g VHB ^g	VIH-1,2 ^g	VIH-1,2 ^g VHB ^g
Penetración en LCR (LCR:plasma)	0,6 [0,04-2,62] ^{g,k} 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)% ^f (tras admin. i.v.) ^h 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 ^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)	0,12 ^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)	No se dispone de datos ^g 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% ^g 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)	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 ^l	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 ^l	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^l	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^l	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^l	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ^l		
Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF ^m
Interacciones Asociaciones no recomendables o Contraindicadas ⁿ	Estavudina Evitar la asociación con TPV/r por disminución de los niveles de zidovudina, a no ser que no se disponga de otros análogos	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. aminoglicósidos, anfotericina B, fosfarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si fuera inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal

Tabla 5 (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir TDF ^m
	Terapia con 3 análogos: didanosina + estavudina + abacavir, abacavir + lamivudina + tenofovir y didanosina + lamivudina + tenofovir (aumento del riesgo de fracaso virológico)						

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; LCR: líquido cefalorraquídeo; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día.

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

^b Trizivir[®]: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg, 3TC 150 mg y abacavir 300 mg.

^c Kivexa[®]: asociación a dosis fijas de 3TC 300 mg y abacavir 600 mg.

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

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

^f Expresado como media \pm DE si no se indica lo contrario.

^g Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports[consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines.landing.page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=>

^h Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc.) [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

ⁱ Expresado como rango.

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

^k Expresado como mediana \pm rango intercuartil.

^l Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

^m 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.

ⁿ 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.

pacientes expuestos al fármaco durante las primeras 6 semanas de tratamiento²⁴³. El ensayo clínico PREDICT ha demostrado que la incidencia de reacción de hipersensibilidad a ABC puede disminuir drásticamente mediante la genotipificación del HLA-B*5701¹¹¹. En este ensayo clínico la prueba de genotipificación del HLA-B*5701 tuvo un valor predictivo negativo del 100% para descartar la reacción de hipersensibilidad a ABC confirmada mediante prueba cutánea.

Seguridad cardiovascular de abacavir. En la cohorte D:A:D se ha comunicado 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 ddI, si bien la magnitud de la asociación fue menor²⁴⁴. 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 basal²⁴⁵. 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, que incluyó a todos los pacientes que recibieron TAR desde 1995 a 2005²⁴⁶. En un estudio de casos y controles llevado a cabo 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 esta asociación desaparecía en los pacientes que no usaban cocaína o drogas por vía intravenosa²⁴⁷.

La FDA ha comunicado los resultados de un metaanálisis de 26 ensayos clínicos aleatorizados realizados 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 a 1,84)²⁴⁸. 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); ambos grupos eran comparables en cuanto a características demográficas y variables relacionadas con el VIH-1, los lípidos y la glucosa. La frecuencia de infarto de miocardio fue similar entre los expuestos ($2,09 \times 1.000$ personas-año) y no expuestos a ABC ($2,57 \times 1.000$ personas-año)²⁴⁹. Tampoco se ha visto que el tratamiento con ABC aumente el riesgo de infarto en un metaanálisis de ensayos clínicos llevado a cabo por investigadores independientes²⁵⁰ ni en una revisión de los ensayos clínicos llevados a cabo en el seno de los ACTG²⁵¹.

Combinaciones de ITIAN alternativas

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 tolerancia de distintas combinaciones de ITIAN cuando se asocian a un tercer fármaco (ITINN o IP). Lamentablemente el diseño factorial se frustró por el hecho de que las combinaciones de ITIAN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. Sin embargo, de los datos de este

estudio se puede hacer alguna observación con respecto a las combinaciones de ITIAN: a) desde el punto de vista de eficacia virológica es mejor empezar con AZT/3TC + EFV que con d4T + ddI + EFV o con AZT/3TC + NFV, y b) d4T + ddI resultó más tóxica que AZT/3TC^{252,253}.

Combinación de didanosina + lamivudina. La combinación de ddI + 3TC ha sido bien evaluada en el estudio Gesida 3903 con EFV como tercer fármaco²⁵⁴. En dicho estudio, la combinación de ddI + 3TC en pauta QD fue no inferior desde el punto de vista de eficacia a AZT/3TC. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ddI + 3TC, así como la toxicidad hematológica. No hubo diferencias entre las pautas en cuanto a la recuperación inmunológica, ni en la prevalencia de lipoatrofia y/o lipoacumulación, valorada por criterio del investigador.

Resumen de los datos de ensayos y cohortes

La pauta TDF/FTC es más eficaz y tiene menos 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/r²⁵⁵⁻²⁵⁷.

La combinación ddI + 3TC asociada a EFV no es inferior a AZT/3TC + EFV²⁵⁴. No hay datos sobre el riesgo de lipoatrofia de la combinación ddI + 3TC medida por DEXA.

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 ITIAN. 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).
- TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (B-II).
- ABC/3TC debe ser empleado con precaución en pacientes con CVP elevadas (> 100.000 copias/ml), especialmente si el tercer fármaco es un ITINN (A-I).

Combinaciones de tratamiento antirretroviral con 3 o 4 ITIAN

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 comparó la eficacia y 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 con 3 ITIAN y 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 EFV²⁵⁸. A los 3 años de seguimiento, la pauta AZT/3TC/ABC + EFV no demostró ser superior a la pauta AZT/3TC + EFV²⁵⁹. 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 era inferior al de IDV para conseguir CVP inferior a 50 copias/ml²⁶⁰.

Combinación de zidovudina/lamivudina/abacavir + tenofovir. En un estudio multicéntrico español no comparativo en el que se inició TAR a pacientes con 4ITIAN (Trizivir® + TDF) y seguido hasta la semana 96, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml era del 63 (ITT) y del 87% (OT). Los resultados fueron mejores si la CVP era < 5 log₁₀ o los CD4 > 250 células/μl²⁶¹. En el estudio TIMS se comparó la combinación de 4ITIAN (Trizivir® + TDF) frente a AZT/3TC + EFV en 113 pacientes. Tras 48 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml era del 67% (ITT) en el grupo de 4ITIAN y del 67% en el grupo de AZT/3TC + EFV²⁶².

Otras pautas basadas en 3 ITIAN. 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: CVP < 50 copias/ml (análisis por intención de tratamiento) 76, 59 y 62%, respectivamente²⁶³.

En el estudio ESS30009, la respuesta virológica de TDF/3TC/ABC administrado QD fue inferior a ABC/3TC + EFV. En el 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 ABC²⁶⁴.

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 tolerancia 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 CD4 de 161 células/μl y 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 (43, 62 y 69%, respectivamente), y los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁶⁵.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

En España hay 3 ITINN comercializados: nevirapina (NVP), EFV y etravirina (ETR). Sus principales características se describen en la tabla 6^{227,228}. Son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450, y pueden 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 European Medicines Agency (EMA) para tratamiento de inicio.

Pautas con nelfinavir

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/FTC²⁶⁶. 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%; IC 95%, 5,9–9,8%). Ninguno de los 28 pacientes con fracaso virológico del brazo ATV/r seleccionó cepas de VIH-1 con mutaciones de Resistencia, mientras que eso 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 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 mayor incremento en HDL y apolipoproteína A1, menor incremento en la cifra de triglicéridos y menor incremento en el índice colesterol total/colesterol HDL.

Los estudios OCTANE comparan el tratamiento con NVP frente a LPV/r, ambas con TDF/FTC, en mujeres con CD4 < 200 células/μl de varios países africanos. El objetivo era el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o fracaso virológico (definido como descenso de CVP < 1 log 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 adversos²⁶⁷.

El OCTANE 2 se designó para buscar equivalencia (definida como IC 95%, HR: 0,5 a 2,0) entre las 2 ramas estudiadas en el OCTANE 1. Se aleatorizaron 500 mujeres (249 a NVP y 251 a LPV/r) que no habían tomado 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 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 a 1,29) cumpliendo criterios 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/r²⁶⁸.

En el ensayo Combine se comparó la eficacia de NVP frente a NFV²⁶⁹. Es de destacar que el ensayo no tenía suficiente poder estadístico para evaluar la equivalencia entre ambas pautas. El número de pacientes incluidos con CVP elevada (> 100.000 copias/ml) fue bajo y no se observaron diferencias entre NVP y NFV. En una recopilación de diversos estudios con NVP en pacientes sin TAR previo, el 83% de los que tenían CVP > 100.000 copias/ml tenían CVP indetectable a los 6 meses²⁷⁰.

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, hallazgos que fueron comunicados en una primera publicación²³⁸. 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)²⁴⁰. 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 de que recibieran ABC/3TC o TDF/FTC (HR para el tiempo hasta el fracaso virológico: 1,13 [IC 95%, 0,82 a 1,56] y 1,01 [IC 95%, 0,70 a 1,46], respectivamente). Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la emergencia de cepas con mutaciones de resistencia fue significativamente menos frecuente en los pacientes tratados con ATV/r que en los tratados con EFV, independientemente de la pareja de ITIAN que estuvieran recibiendo. El tiempo hasta el primer episodio de seguridad y el primer episodio 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

Tabla 6
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva® Atripla®*	Intelence®
Dosis recomendada	200 mg QD × 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD	200 mg BID (dispersable en agua)
Presentaciones comerciales	Comprimidos 200 mg Suspensión 10 mg/ml	Cápsulas 50, 100 y 200 mg y comp. 600 mg	Comprimidos 100 mg
Biodisponibilidad oral	93 ± 9% ^{a,b} (comprimidos) 91 ± 8% ^a (solución oral)	22% (dosis única de 600 mg con comida de alto contenido graso) ^b 17% (dosis única de 600 mg con comida normal) ^b	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^b
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 un 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 30-40 h ^b
Semivida plasmática	25-30 h (tras dosis múltiples) ^b 45 h tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo	40-55 h (tras dosis múltiples) ^b 52-76 h tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ^c	30-40 h ^b
C _{max}	5,74 µg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12 h) ^b	4,07 µg/ml ^c 12,9 ± 3,7 µM (VIH-1+) ^{a,b}	–
C _{min}	3,73 µg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12 h) ^b	5,6 ± 3,2 µM (1,77 µg/ml) (VIH-1+) ^{a,b}	296,74 ± 377,52 nanog/ml (VIH-1+) ^{a,c}
AUC	109,0 µg.h/ml ^b (96,0-143,5) (200 mg/12 h) ^b	184 ± 73 µM.h (58,14 µg.h/ml) ^{a,b}	4.531,53 ± 4.543,69 nanog.h/ml (VIH-1+) ^{a,c}
CI _{50/90} frente a VIH-1 in vitro	CI ₅₀ : 0,063 µM ^b (0,017 µg/ml)	CI ₉₀₋₉₅ : 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM) ^b	CI ₅₀ : 0,9 a 5,5 nanoM (0,39-2,39 nanog/ml) ^b
Actividad Penetración en LCR (LCR:plasma)	VIH-1 ^b 45% ± 5% ^b 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 ^b 0,69% (entre 0,26 y 1,19%) ^b . 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 ^b No disponible ^b 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 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 Exantema
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos	Exantema

Tabla 6 (Continuación)

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Interacciones Asociaciones contraindicadas ^d	Anticonceptivos orales Atazanavir/ritonavir Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Efavirenz Etravirina Fosamprenavir no potenciado Hypericum (hierba de San Juan) Ketoconazol Itraconazol Rifampicina Saquinavir (como único IP) ^e Voriconazol	Anticonceptivos orales Astemizol Atazanavir (considerar ATV/r 400/200 mg c/24 h) Carbamacepina Cisaprida Claritromicina (para tratamiento de MAC, valorar azitromicina) Deriv. ergotamina Etravirina Fosamprenavir no potenciado Hypericum (hierba de San Juan) Itraconazol Ketoconazol Midazolam Nevirapina Pimozida Posaconazol Saquinavir no potenciado 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 Hypericum (hierba de San Juan) Itraconazol Ketoconazol Nevirapina Rifampicina Tipranavir/ritonavir IP no potenciados

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (exposición al fármaco); BID: dos veces al día; LCR: líquido cefalorraquídeo; QD: una vez al día.

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

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

^c Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/inclides/medicines/medicines.landing.page.jsp&mul=menus/medicines/medicines.jsp&mid=>

^d Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

^e 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.

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

autores concluyeron que ATV/r y EFV tienen la misma actividad antiviral cuando se combinan con ABC/3TC o TDF/FTC²⁴⁰. 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 $> 1 \log_{10}$ 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 de 67, 76 y 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 de 86, 93 y 92% para cada rama de tratamiento ($p = 0,041$, LPV frente a EFV), y con CVP < 50 copias/ml fue de 77, 89 y 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 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/r²⁷¹.

En el estudio DMP-006 se ha demostrado que EFV, combinado con AZT/3TC, tiene una mayor eficacia virológica que IDV + AZT/3TC²⁷². 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 + d4T²⁵². 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 (1600/100, QD) + 2 ITIAN²⁷³. 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 el tipo de tubos empleados para el transporte de muestras²⁷⁴. 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)²⁵⁸. En el ensayo clínico CLASS se comparó 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 estudio²⁶³.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y 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.

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% con 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 paciente. Serán necesarios más estudios con un mayor número de pacientes²⁷⁵.

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina

El estudio 2 ITINN fue un ensayo clínico aleatorizado y abierto en el que se compararon la eficacia y la tolerancia de EFV, NVP 400 mg QD, NVP 200 mg BID y EFV + NVP, combinados todos con d4T/3TC²⁷⁶. Se incluyeron 1.216 pacientes con una mediana de CD4 de 190 células/ μ l y 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 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 de 5,9% (IC95%, -0,9 a +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 alta (> 100.000 copias/ml) el fracaso de tratamiento fue de 19,9% en la rama NVP QD, 15,8% en la de NVP BID, 8,2% en la de NVP + EFV y 5,9% en la de EFV (p = 0,004). El incremento de linfocitos CD4 fue el mismo en las 4 ramas. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de NVP + EFV y la toxicidad hepatobiliar fue más frecuente en el de NVP 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 intervalo de confianza del 95% la eficacia de EFV sobre NVP puede superar el 10%. En un análisis de sensibilidad en el que solo se incluyó a los pacientes que tomaron la medicación, la proporción de pacientes con éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo de EFV que en el de NVP BID.

Resumen sobre ensayos de ITINN

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 nelfinavir 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)^{277,278}.
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 embarazadas (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. La 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 2NN.
5. La NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre y síntomas pseudogripales. Se han descrito episodios hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, por lo que 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 primer tratamiento en mujeres con CD4 > 250 células/ μ l (11% frente a 0,9%) o en hombres con CD4 > 400 células/ μ l (6,3% frente a 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 tolerancia de la combinación ABC/3TC + NVP. Además, tanto ABC como NVP pueden presentar reacción de hipersensibilidad.

Recomendaciones sobre ITINN

- En general se recomienda EFV frente a NVP, por el mayor número de estudios y experiencia (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 cifra de CD4 > 250 células/ μ l y en varones con cifras de CD4 > 400 células/ μ l (A-II).

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. Sus principales características se muestran en la [tabla 7a y 7b](#). Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacocinéticas. La elección final del IP se basará en datos de eficacia, tolerancia, interacciones, 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.

Tabla 7a

Inhibidores de la proteasa (1.ª parte): 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	SQV/r 1.000/100 BID	750 mg TID o	FPV/r 700/100 mg c/12 h
Recomendación	IDV/r 800/100 BID Si no potenciado, debe tomarse con estómago vacío (restricción dietética). Ingesta abundante de líquidos no carbónicos	IP: 100 o 200 mg con cada dosis de IP Como IP (600 mg BID) se desaconseja	Tomar con comida grasa	1.250 mg BID Tomar con comida grasa	Con o sin alimentos
Presentación comercial	Cáps. 200 y 400 mg	Sol. oral 80 mg/ml Cáps. 100 mg Comp 100 mg	Comp 200 mg Comp 500 mg	Comp 500 mg Polvo (1 cuch. 1 g = 50 mg de NFV)	Comp 700 mg Suspensión oral 50 mg/ml
Biodisponibilidad oral	65% (IC 90%, 58 a 72%), tras dosis única de 800 mg ^a	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^a	4% (1-9%) ^b en ausencia de RTV ^a No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta de SQV potenciado con RTV en humanos ^a	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^a	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^a
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 ^c	En presencia de alimentos se reduce el AUC entre un 21 y un 23% ^c El sabor amargo de Norvir solución puede enmascararse si se mezcla con un batido de chocolate ^a	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 nelfinavir dentro de las 2 h después de comer ^c	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 ^c	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 ^c
Semivida plasmática	1,8 ± 0,4 h ^{a,d}	5 h (100 mg/24 h) ^a 5 h (100 mg/12 h) ^a 4 h (200 mg/24 h) ^a 8 h (200 mg/12 h) ^a	7 h ^a	3,5-5 h ^a	7,7 h (FPV) ^a 15-23 h (FPV/r) ^a
C _{max}	11.144 (IC 90%, 9.192 a 13512) nanoM (= 7,9 µg/ml) con IDV 800 mg/8 h ^a 19.001 (IC 90%, 17.538 a 20.588) nanoM (= 13,5 µg/ml) con IDV/r 800/100 mg/12 h ^a	En VIH-1+: 0,84 ± 0,39 µg/ml ^d (100 mg/24 h) ^a 0,89 µg/ml (100 mg/12 h) 3,4 ± 1,3 µg/ml ^d (200 mg/24 h) ^a 4,5 ± 1,3 µg/ml ^d (200 mg/12 h) ^a	En VIH-1+: 5.208 nanog/ml (1.536-14.369) ^b (SQV/r 1.000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^a	3,0 ± 1,6 µg/ml (750 mg/8 h) ^a 4,0 ± 0,8 µg/ml (1.250 mg/12 h) ^a	FPV/r 700/100 mg c/12 h: 6,08 µg/ml (IC 95%, 5,38 a 6,86) ^a FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: 7,93 µg/ml (IC 95%, 7,25 a 8,68) ^c FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: 7,24 µg/ml (IC 95%, 6,32 a 8,28) ^c
C _{min}	211 (IC 90%, 163 a 274) nM (0,15 µg/ml), con IDV 800 mg/8 h ^a 2.274 (IC 90%, 1.701 a 3.042) nM (= 1,6 µg/ml), con IDV/r 800/100 mg/12 h ^a	En VIH-1+: 0,08 ± 0,04 µg/ml ^d (100 mg/24 h) ^a 0,22 µg/ml (100 mg/12 h) 0,16 ± 0,10 µg/ml ^d (200 mg/24 h) ^a 0,6 ± 0,2 µg/ml ^d (200 mg/12 h) ^a Las C _{min} descienden con el tiempo, posiblemente debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de 2 semanas ^a	En VIH-1+: 1.179 nanog/ml (334-5.176) ^b (SQV/r 1.000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^a	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) ^a 2,2 ± 1,3 µg/ml con la dosis de la mañana y 0,7 ± 0,4 µg/ml con la de la tarde ^a (1.250 mg/12 h) ^a	FPV/r 700/100 mg c/12 h: 2,12 µg/ml (IC 95%, 1,77 a 2,54) ^a FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: 0,86 µg/ml (IC 95%, 0,74 a 1,01) ^c FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: 1,45 µg/ml (IC 95%, 1,16 a 1,81) ^c

Tabla 7a (Continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
AUC	AUC _{0-8h} de 27.813 nanoM ^a ·h IC 90%, 22.185 a 34.869) (= 19.803 nanog·h/ml) (con IDV 800 mg/8 h ^a 11.6067 nanoM·h (IC90%, 101.680 a 132.490) (= 82.639 nanog·h/ml) (con IDV/r 800/100 mg/12 h ^a)	En VIH-1+: AUC _{24h} 6,6 ± 2,4 μg·h/ml ^d (100 mg/24 h) ^a AUC _{12h} 6,2 μg·h/ml ^d (100 mg/12 h) ^a AUC _{24h} 20,0 ± 5,6 μg·h/ml ^d (200 mg/24 h) ^a AUC _{12h} 21,92 ± 6,48 μg·h/ml ^d (200 mg/12 h) ^a	En VIH-1+: AUC _{0-12h} 34.926 nanog·h/ml (11.826-105.992) ^b (SQV/r 1.000/100 mg/12 h con comida rica en grasa) ^a	AUC _{24 h} 43,6 ± 17,8 μg·h/ml (750 mg/8 h) ^a AUC _{24 h} 52,8 ± 15,7 μg·h/ml 1.250 mg/12 h) ^a	FPV/r 700/100 mg c/12 h: AUC _{0-12h} 39,6 (IC 95%, 34,5 a 45,3) μg·h/ml ^a FPV/r 1.400/100 mg c/24 h: AUC _{0-24h} 66,4 μg·h/ml (IC 95%, 61,1 a 72,1) ^c FPV/r 1.400/200 mg c/24 h: AUC _{0-24h} 69,4 μg·h/ml (IC 95%, 59,7 a 80,8) ^c
CI _{50/90/95} frente a VIH-1 in vitro	CI ₉₅ : 50-100 nanoM ^a (= 35-71 nanog/ml)	-	CI ₅₀ : 1-10 nM ^a (= 0,76-7,6 nanog/ml) CI ₅₀ ajustada al suero (50% suero humano) 25-250 nM (= 19,2-192 nanog/ml) CI ₉₀ : 5-50 nM ^a (= 3,8-38 nanog/ml)	CI ₉₅ : 58 nM (7-111 nM) ^{a,b} (= 38,5 nanog/ml)	CI ₅₀ entre 0,012 a 0,08 μM en células con infección aguda y 0,41 μM en células con infección crónica ^a
Actividad	VIH-1, 2 ^a	VIH-1, 2, aunque en la actualidad se utiliza como potenciador farmacocinético ^a	VIH-1, 2 ^a	VIH-1, 2 ^a	VIH-1, 2 ^{a,c}
Penetración en LCR (LCR:plasma)	No hay datos ^a 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)	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)	Insignificante con Invirase 600 mg/8 h ^a 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 ^a 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 GI Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 (En dosis reducidas la prevalencia de los efectos adversos es muy baja) Intolerancia GI (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Intolerancia GI (diarrea) Cefalea ↑ transaminasas Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Diarrea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Intolerancia GI (diarrea) Exantema autolimitado (usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas) Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Tabla 7a (Continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Interacciones					
Asociaciones contraíndicadas ^e	Alfuzosina (IDV/r) Alprazolam (IDV ± RTV) Amiodarona (IDV ± RTV) Astemizol Atazanavir Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Cloracepato (IDV/r) Clozapina (IDV/r) Deriv. ergotamina (IDV ± RTV) Dextropropoxifeno (IDV/r) Diacepam (IDV/r) Encainida (IDV/r) Estazolam (IDV/r) Fluracepam (IDV/r) Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lovastatina (IDV ± RTV) Lumefantrina Meperidina (IDV/r) Midazolam oral (IDV ± RTV) Pimozida (IDV ± RTV) Piroxicam (IDV/r) Propafenona (IDV/r) Quinidina (IDV/r) Rifampicina (IDV ± RTV) Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina (IDV ± RTV) Terfenadina Triazolam (IDV ± RTV)	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Cloracepato Clozapina Colchicina (si insuf. renal o hepática) Dextropropoxifeno Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram Encainida Estazolam Éxtasis Flecainida Fluracepam Fluticasona Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Juan) Lovastatina Lumefantrina Meperidina Metanfetamina Midazolam oral Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Triazolam Voriconazol Zolpidem	Ajo, suplementos (utilizar SQV/r) Alfentanilo Alfuzosina Amiodarona Amitriptilina Astemizol Atazanavir/ritonavir Carbamacepina Cisaprida Claritromicina Clozapina Colchicina (si insuf. renal o hepática) Dapsona Dexametasona Deriv. ergotamina Disopiramida Efavirenz Eritromicina Fenitoína Fenobarbital Fenotiazinas Fentanilo Flecainida Fluticasona Halofantrina Haloperidol Hypericum (hierba de San Juan) Imipramina Lidocaina (sistémica) Lopinavir/ritonavir Lovastatina Lumefantrina Metadona Midazolam oral Nevirapina Omeprazol y afines Pentamidina Pimozida Propafenona	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Carbamazepina Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Deriv. ergotamina Fenobarbital Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lovastatina Lumefantrina Midazolam oral Omeprazol y afines Pimozida Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Triazolam	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Deriv. ergotamina Flecainida (FPV/r) Halofantrina Hypericum (hierba de San Juan) Lumefantrina Lopinavir/r Lovastatina Midazolam oral Pimozida Propafenona (FPV/r) Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Triazolam Voriconazol (FPV/r)

Tabla 7a (Continuación)

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
			Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil Simvastatina Sotalol Tadalafilo Terfenadina Tioridazina Trazodona Triazolam Vardenafilo Voriconazol Ziprasidona Medicamentos que prolonguen el intervalo QT o PR		

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; LCR: líquido cefalorraquídeo.

^a Información procedente de la ficha técnica europea. EPARs: European Public Assessment Reports [consultado 5 Dic 2010]. 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 Expresado como rango.

^c Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc) [consultado 15 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

^d Expresado como media \pm DE si no se indica lo contrario.

^e 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.

Tabla 7b
Inhibidores de la proteasa (2.ª parte): 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 ó 400 mg c/24 h	800/100 mg/24 horas	TPV/r 500/200 mg c/12h
Recomendación	800/200 mg/24 h Tomar con o sin comida	<i>Nota:</i> En un estudio se observó que tan sólo un 38% de los pacientes tratados con ATV no potenciado alcanzaron una Cmin>150 ng/mL. Tomar con comida	600/100 mg c/12 h (en pacientes pretratados). Tomar con comida	Tomar con comida
Presentación comercial	comp 200/50 mg comp 100/25 mg sol. oral 80/20 mg/ml	cáps 150, 200 y 300 mg	Comp 75, 150, 400 y 600 mg	cáps 250 mg
Biodisponibilidad Oral	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos. ^ω	68% (57–80%) ^Ω	37% (DRV solo, dosis única 600 mg) 82% (DRV/r 600/100 mg/12 h). ^ω	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos. ^Ω
Efecto de los alimentos	Solución: debe administrarse con alimentos. ^ω 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%. ^Ω Comprimidos: pueden administrarse con o sin alimentos. ^ω	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%. ^Ω 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. ^Ω	Se recomienda administrarlo con alimentos. Los alimentos aumentaron un 30% el AUC, sin que influyera el tipo de alimento. ^Ω	Los alimentos mejoran la tolerabilidad, por lo que TPV/r debe administrarse con alimentos. ^ω
Semivida plasmática	5–6 horas ^ω	6,5 horas (ATV 400 mg/24 h) (VIH-1+) ^Ω 12 horas (ATV/r 300/100 mg/24 h) (VIH-1+) ^ω	15 horas (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^ω	5,5 horas en mujeres y 6,0 horas en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω
C _{max}	12,3 ± 5,4 µg/ml (400/100 mg/12 h) ^ω 9,8 ± 3,7 µg/mL (400/100 mg/12 h) (VIH-1+) ^{ω,Ω} 11,8 ± 3,7 µg/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{ω,Ω}	En VIH-1+: 4466 ng/ml (ATV/r 300/100 mg/24h) ^ω 3152 ± 2231 ng/ml (ATV 400 mg/24 h) ^Ω	–	En VIH-1+: 94,8 ± 22,8 µM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω 77,6 ± 16,6 µM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω
C _{min}	8,1 ± 5,7 µg/ml (400/100 mg/12 h) ^ω 7,1 ± 2,9 µg/mL(400/100 mg/12) (VIH-1+) ^{ω,Ω} 3,2 ± 2,1 µg/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{ω,Ω}	En VIH-1+: 654 ng/ml (ATV/r 300/100 mg/24 h) ^ω 273 ± 298 ^ω ng/ml (ATV 400 mg/24 h) ^Ω	En VIH-1+: 2282 ± 1168 ^ω ng/ml (DRV/r 800/100 mg/24 h) ^Ω 3578 ± 1151 ^ω ng/ml (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^Ω	En VIH-1+: 41,6 ± 24,3 µM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω 35,6 ± 16,7 µM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω
AUC	AUC0-12 h: 113,2 ± 60,5 µg h/ml (400/100 mg/12 h) ^ω AUC0-12 h: 92,6 ± 36,7 µg h/mL (400/100 mg/12) (VIH-1+) ^{ω,Ω} AUC0-24 h: 154,1 ± 61,4 µg h/ml (800/200 mg/24 h) (VIH-1+) ^{ω,Ω}	En VIH-1+: AUC0-24 h: 44185 ng h/ml (ATV/r 300/100 mg/24 h) ^ω AUC0-24 h: 22262 ± 20159 ^ω ng h/ml (ATV 400 mg/24 h) ^Ω	En VIH-1+: 93026 ± 27050 ^ω ng h/ml (DRV/r 800/100 mg/24 h) ^Ω 124698 ± 32286 ^ω ng h/ml (DRV/r 600/100 mg/12 h) ^Ω	En VIH-1+: AUC0-12 h: 851 ± 309 µM h en mujeres y 710 ± 207 µM h en hombres (TPV/r 500/200 mg/12 h) ^ω
CI _{50/90} frente a VIH-1 (in vitro)	CI50 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. ^ω CI50 frente a varios aislados clínicos de VIH-1 en ausencia de suero 6,5 nM (4,6 µg/mL). ^ω	CI50:0.002–0.004 µg/mL (2,6–5,3 nM) ^Ω	CI ₅₀ : 1,2–8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml) ^ω	CI ₅₀ : 0,03 a 0,07 µM (18–42 ng/ml) ^ω CI ₉₀ : 0,07 a 0,18 µM (42–108 ng/ml) (La actividad antiviral de tipranavir disminuye 3,75 veces de media en presencia de suero humano). ^ω

Tabla 7b (Continuación)

Nombre genérico	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
Actividad frente a VIH-1 Penetración en LCR (LCR: plasma)	VIH-1,2 ^o 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-1,2 ^o LCR/plasma: 0,0021 a 0,0226 ^{c,Ω} 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) ^b en comparación con 1278 (525–2265 ng/mL) ^b ATV: LCR 7,9 (6,6–22 ng/mL) ^b con ATV, en comparación con 523 (283–1344 ng/mL). Concentraciones en LCR bajas (<1%) y muy variables. (Best BM. AIDS 2009;23(1):83–87).	VIH-1,2 ^o 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-1,2 ^o No hay estudios ^o 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 Efectos Adversos	CYP3A4 Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Hiperbilirrubinemia Intolerancia GI (diarrea) Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes ATV/r: Dislipemia leve Posible aumento del sangrado en hemofílicos	CYP3A4 Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Dislipemia 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	CYP3A4 Intolerancia GI (diarrea) Alteraciones 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 6840 pacientes incluidos en ensayos clínicos. La mayoría tenían factores de riesgo. Abacavir (evitar a menos que no se disponga de otros análogos) Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Atazanavir/ritonavir Bosentan Cisaprida Colchicina Deriv. ergotamina Encainida Éxtasis Flecaína Fluticasona inh. Fosamprenavir Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Irinotecan Lovastatina Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Tipranavir/ritonavir Triazolam Vardenafilo Voriconazol
Asociaciones contraindicadas [#]	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Deriv. ergotamina Encainida Éxtasis Flecaína Fluticasona inh. Fosamprenavir Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lovastatina Lumefantrina Metanfetamina Midazolam oral Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Tipranavir/ritonavir Triazolam Vardenafilo Voriconazol	En general, los inductores del CYP3A4 (ATV +/- RTV) Alfuzosina Astemizol Bosentan con ATV no potenciado Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Deriv. Ergotamina Efavirenz (considerar ATV/r 400/200 mg c/24 h em nive; evitar en pretratados) Fluticasona inh (ATV/r) Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Indinavir Irinotecan Lovastatina Lumefantrina Midazolam oral Nevirapina Omeprazol y afines Pimozida Quinidina Rifampicina Salmeterol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Triazolam Voriconazol (ATV/r) Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT.	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Budesonida inh. Cisaprida Colchicina (si insuf. renal o hepática) Deriv. Ergotamina Extasis Fenobarbital fenitoina Fluticasona inh. Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lidocaína sistémica Lopinavir/ritonavir Lovastatina Metanfetamina Midazolam oral Pimozida Quinidina Rifampicina Salmeterol Saquinavir Sertindol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Tadalafil (hipertensión pulmonar) Terfenadina Triazolam Voriconazol	Alfuzosina Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Atazanavir/ritonavir Bosentan Cisaprida Colchicina Deriv. ergotamina Encainida Estatinas Etravirina Éxtasis Flecaína Fluticasona inh Fosamprenavir/ritonavir Halofantrina Hypericum (Hierba de San Juan) Lopinavir/ritonavir Lovastatina Lumefantrina Metanfetamina Metoprolol Midazolam oral Omeprazol y afines (reducción de eficacia de omeprazol; si imprescindible, aumentar dosis). Pimozida Propafenona

Tabla 7b (Continuación)

Nombre genérico	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir
				Quinidina Rifampicina Salmeterol Saquinavir/ritonavir Sertindol Sildenafil (hipertensión pulmonar) Simvastatina Terfenadina Tolterodina Triazolam Voriconazol Zidovudina (evitar a menos que no se disponga de otros análogos)

AUC: área bajo la curva; LCR: líquido cefalorraquídeo.

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 \pm DE si no se indica lo contrario.

^b Expresado como mediana \pm rango intercuartil.

^c Expresado como rango.

^o Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines.landing_page.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=Con acceso [14.12.2011].

^o Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc). Disponible en: http://www.rxlist.com/drugs/alpha_a.htm. Con acceso [14.12.2011].

^s Guardiola JM, Soriano V (Eds). Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Décima Edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer 2007.

Combinaciones de tratamientos antirretrovirales que incluyan inhibidores de la proteasa potenciados

Se entiende por IP potenciado la coadministración de un IP con dosis reducidas de RTV. El RTV tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450 que inhibe el metabolismo del segundo IP mejorando su perfil farmacocinético y el cociente C_{min}/CI_{50} , 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, lo que favorece la adherencia. En la [tabla 7a](#) están 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 aleatorizado, doble ciego y 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, $p=0,001$)²⁷⁹.

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 \log_{10} 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)²⁸⁰.

KLEAN. El estudio KLEAN comparó FPV/r (700/100 mg BID) con LPV/r (300/100 mg BID, 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 diferencias significativas en cuanto a tolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) ni alteraciones lipídicas²⁵⁵.

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 (> 1 00.000 copias/ml) la proporción fue del 67 y del 35%, respectivamente ($p < 0,05$)²⁸¹.

APV30002 - SOLO. El SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó a 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, 4,8 \log_{10} . 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%)²⁸².

COL100758. El estudio COL100758 comparó 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 RTV²⁸³. 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 RTV²⁸⁴.

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: 77% recibieron el LPV/r BID, 15% QD y, además, el 7% cambió de BID a QD durante el estudio. El 15% recibió LPV/r en cápsulas, el 2% en comprimidos y el 83% cambió de cápsulas a comprimidos durante el estudio. A las 48 semanas la proporción 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 a +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 grado 2-4 que los tratados con LPV/r (4% frente al 10%) y las elevaciones lipídicas fueron menores (triglicéridos y colesterol total)²⁸⁵. 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, lo que confirmaba no solo la no inferioridad (diferencia estimada: 8,4%; IC 95%, 1,9 a 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 asignado²⁸⁶. A las 192 semanas, el 68,8% de los pacientes con DRV/r y el 57,2% de los tratados con LPV/r mostraron CVP <50 copias/ml, corroborando la no inferioridad y superioridad del DRV/r. Se confirma así el buen perfil de tolerabilidad del DRV tras 4 años de tratamiento²⁸⁷.

GEMINI. El estudio GEMINI comparó SQV/r (1000/100 mg BID) frente a LPV/r (300/100 mg BID, cápsulas) en 337 pacientes. Todos recibieron además TDF/FTC coformulados. A las 48 semanas la proporción con CVP <50 copias/ml (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/r²⁸⁸.

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 (ATV/r) y del 70% (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 los 2 brazos. Hubo más fracasos virológicos en la rama de ATV no potenciado (10 frente a 3; p no significativo). Los que fracasaron en la rama de ATV/r no tuvieron mutaciones en el gen de la proteasa, mientras que se detectaron en 3 de los 10 que fracasaron con ATV sin potenciar. También hubo más mutaciones a 3TC en el grupo no potenciado (7 de 10, frente a 1 de 3). Las suspensiones de tratamiento por hiperbilirrubinemia fueron más frecuentes con ATV/r. El estudio pone de manifiesto la mayor eficacia virológica y barrera genética de ATV/r²⁸⁹.

Estudio 1182.33. El estudio 1182.33 intentó comparar 2 dosis de TPV/r (500/100 BID y 500/200 BID) frente a LPV/r (400/100 BID). El comité de vigilancia decidió parar el estudio por mayor tasa de elevación asintomática de enzimas hepáticas en la rama de TPV/r 500/200 BID y por no alcanzar el criterio de no inferioridad a la semana 60 en la rama de TPV/r 500/100 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 recibieron el primer tratamiento. Este ensayo clínico demuestra la no inferioridad de LPV/r administrado una vez al día frente a LPV/r administrados 2 veces al día. 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. 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 encontraran diferencias entre ambas presentaciones respecto a la incidencia de efectos adversos o a discontinuaciones por toxicidad²⁸⁰.

Estudio CASTLE. Este ensayo compara la combinación TDF/FTC+ATV/rQD con la combinación TDF/FTC+LPV/r (cápsulas) BID en 883 pacientes sin tratamiento previo, demostrando la no inferioridad de ATV/r frente a LPV/r en su forma 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/r²⁹⁰. A las 96 semanas, el 74% frente a 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 confirmaba la no inferioridad de ATV/r con respecto a LPV/r. Los abandonos en ambas ramas fueron del 7%²⁹¹.

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

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

Recomendaciones sobre inhibidores de la proteasa

- Como IP de primera elección se recomienda ATV/r QD, DRV/r QD, LPV/r BID o QD (A-I).
- FPV/r o SAQ/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 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) con EFV (600 mg QD) en pacientes infectados por VIH-1 R5-trópico y sin terapia previa. Los pacientes recibieron además AZT/3TC. El grupo de MVCQD fue interrumpido en 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 intención de tratar) fue del 70,6 y del 73,1% en el grupo de MVC y de EFV (límite inferior del IC 97,5%, $\leq 9,5\%$). El límite inferior del IC al 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 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 144 células/ μ l)^{292,293}. 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 la no inferioridad de MVC frente a EFV²⁹³.

Recomendación

- MVC solo debe emplearse como tratamiento 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 previo²⁹⁴. 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 >1 00.000 copias/ml y el 47% una cifra de CD4 <200 células/ μ l. El objetivo primario del estudio se consiguió en el 86,1% de los pacientes del grupo de RAL y en el 81,9% del grupo de EFV (diferencia, 4,2%; IC95%, -1,9 a +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 a 156 semanas del estudio STARTMRK confirma la eficacia virológica e inmunológica tanto de RAL o EFV combinados con TDF/FTC²⁹⁵.

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 de -10%. En el análisis primario de eficacia a 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% (diferencia, -5,7; IC95%, -10,7 a +0,83). La respuesta virológica fue menor con RAL QD que con RAL BID, independientemente 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/FTC²⁹⁶.

Recomendación

- RAL puede emplearse como tratamiento de inicio en dosificación BID combinado con TDF/FTC (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),

Tabla 8
Antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores de la integrasa

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa
Nombre genérico Nombre comercial Dosis Recomendación	Maraviroc Celsentri® 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	Raltegravir Isentress® 400 mg BID Puede tomarse con o sin alimentos
Presentación comercial Biodisponibilidad oral	Comp. de 150 y de 300 mg 23-33% ^a 23% (dosis única de 100 mg) ^a 33% (estimada para 300 mg) ^a	Comp. de 400 mg No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^a
Efecto de los alimentos	Un desayuno rico en grasa redujo 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 de grasa moderado 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
Semivida plasmática Cmax Cmin AUC	13,2 h ^a 0,618 µg/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b 0,034 µg/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b AUC _{0-12h} : 2,550 µg·h/ml (VIH-1+ asintomáticos con 300 mg/12 h) ^b	9 h ^a 4,5 µM (IC90%, 2,0-10,2) (= 2,17 µg/ml) 0,14 µM ^b (= 0,068 µg/ml) AUC _{0-12h} : 14,3 µM·h ^b (IC90%, 7,6 a 26,6) (= 6,89 µg/ml)
Cl _{50/90} frente a VIH-1 in vitro	Cl ₅₀ : 0,1 a 4,5 nanoM (0,05 to 2,3 nanog/ml) ^b (1 nanoM = 0,5 nanog/ml) ^b Cl ₉₀ : 0,57 (0,06-10,7) nanog/ml ^a	Cl ₉₅ : 31 ± 20 nanoM ^a (= 14,9 nanog/ml)
Actividad Penetración en LCR (LCR:plasma)	VIH-1 tropismo R5 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 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual 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)
Metabolización	CYP3A4 (No inductor, ni inhibidor)	Glucuronidación (UGT1A1) (No inductor, ni inhibidor de CYP3A4 ni de UGT1A1)
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal Parestesia, disgeusia Erupción cutánea Astenia	Diarrea, náuseas Cefalea
Interacciones Asociaciones contraindicadas ^c	<i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan) Combinación de 2 inductores enzimáticos importantes (p. ej.: rifampicina + efavirenz)	No se han descrito

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; LCR: líquido cefalorraquídeo.

^a Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=

^b Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc.) [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/drugs/alpha.a.htm>

^c 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.

neuropatía periférica (d4T y ddl), pancreatitis aguda (ddl 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, podían 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 régimen QD y apenas tienen toxicidad aguda (en ausencia del HLA-B*5701). La toxicidad a medio y largo plazo tanto de FTC/TDF como de 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) del TDF y la asociación entre el uso de ABC y el infarto agudo de miocardio, cada vez más puesto en duda.

Monoterapia con inhibidores de la proteasa

En el estudio MONARK se comparó 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)²⁹⁷.

Combinaciones de inhibidores de la proteasa/ritonavir con ITINN

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 CD4 de 191 células/µl 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 resultó 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 emergencia 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 fracaso²⁷¹.

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 grado 4 en 13 (20,6%) de los pacientes con ATV+RAL y en ninguno de los pacientes del brazo ATV/r+FTC/TDF²⁹⁸.

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 a -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/FTC²⁹⁹.

El estudio ACTGA5262 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 a 24%) y a 48 semanas en el 26% (IC 95%, 19 a 36%). En un análisis ajustado por sexo y edad, el fracaso virológico se asoció con CPV >100.000 copias/ml (HR: 3,76; IC 95%, 1,52 a 9,31; $p=0,004$) y con CD4+ bajos (0,77 por cada incremento de 100 células/ μ L; IC 95%, 0,61 a 0,98; $p=0,037$). Las mutaciones de resistencia a RAL resultaron frecuentes en los pacientes con fracaso virológico y CPV >1 00.000 copias/ml³⁰⁰.

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 CPV <50 copias/ml 54 de 61 (89%) pacientes aleatorizados a FTC/TDF y 48 de 60 (80%) pacientes aleatorizados a 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. De 5 pacientes con fracaso con muestras disponibles para genotipificación (3 con MVC y 2 con TDF/FTC), en ninguno se documentaron mutaciones de resistencias a fármacos ni tampoco hubo cambio de tropismo en los tratados con MVC³⁰¹.

Se ha comunicado un pequeño estudio piloto en pacientes sin TAR previo en el que 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 los brazos en la semana 24³⁰².

Recomendaciones

- La monoterapia con un IP/r no se recomienda como primer tratamiento.
- No se deben usar pautas libres de ITIAN para el TAR de inicio (A-III). Esta recomendación se base 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 fármacos (p. ej., 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 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 A5164³⁰³ 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). En varios estudios se demuestra un excelente resultado del TAR precoz en pacientes con tuberculosis (véase más adelante) que no se ha podido confirmar en la meningitis tuberculosa y criptocócica. Dos ensayos clínicos efectuados respectivamente en Vietnam y en Uganda demostraron que el TAR precoz no redujo la mortalidad de la meningitis tuberculosa³⁰⁴ y la aumentó en la meningitis criptocócica³⁰⁵. Se desconocen las causas, pero probablemente el peor manejo clínico de estas 2 infecciones oportunistas en países con escasos recursos y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en un compartimento cerrado como el SNC podrían justificarlo.

Con respecto a las neoplasias asociadas al sida (sarcoma de Kaposi, linfoma y carcinoma de cérvix), el TAR debe iniciarse de forma precoz, evitando en lo posible en los pacientes que reciben 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 fármacos en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento, consistente en una primera fase de inducción con 3 o 4 antirretrovirales seguida del mantenimiento con menos de 3 fármacos.

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 incluye a 205 pacientes con CVP indetectable durante al menos 6 meses (mediana de 28) que estaban tomando un TAR que incluía LPV/r asociado a 2 ITIAN. Se trata de 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 reintroducción con 2 ITIAN si aparecía 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 reintroducciones 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)³⁰⁶.

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 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 positiva, 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% a 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% a +13%, p = 0,73). Se objetivaron viremias de bajo nivel en los pacientes en monoterapia. Las alteraciones lipídicas grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo del LPV/r³⁰⁷.

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 KalMo, confirman estos resultados³⁰⁸, pero en el caso del MOST³⁰⁹ tuvo que detenerse precozmente. Se trataba de un ensayo clínico en el que se incluía a pacientes con carga viral indetectable que se aleatorizaban a continuar con el mismo tratamiento o a pasar a monoterapia con LPV/r. El objetivo primario era el fallo virológico en el SNC y/o el tracto genital. El fallo virológico a nivel sanguíneo se definió como la presencia de 2 cargas virales consecutivas superiores a 400 células/μl. Se incluyeron 60 pacientes, y 6 pacientes de la rama de monoterapia presentaron fallo virológico, todos ellos con nadir de CD4 < 200 células/μl y en las primeras 24 semanas de tratamiento. Además, 5 de ellos tenían CVP elevada en el líquido cefalorraquídeo (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 se puede recomendar 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/r³¹⁰ y DRV/r³¹¹⁻³¹⁶.

Se dispone de resultados preliminares de 2 estudios piloto, abiertos, de un solo brazo de simplificación a ATV/r: el ACTG 5201³¹⁰ y el OREY³¹⁷. 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 raro³¹⁷. 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 MONET³¹¹ 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 es 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 confirmaba la no inferioridad de la rama de DRV/r en monoterapia. En el análisis por intención de tratar, considerando 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 (-1; límite 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. A

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 (IC 95%, -14,3% a +5,8%). La tasa de *blips* y discontinuaciones fue ligeramente 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 intensificación³¹⁵. En un análisis multivariante de los factores relacionados con la pérdida de respuesta al tratamiento, el único factor encontrado ha sido la coinfección VIH-1-VHC.

En el estudio MONOI³¹⁶ 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. Consta de 2 fases: en la primera se introducía en el tratamiento DRV/r en la semana -8 y en la segunda se aleatorizaba 1:1 a DRV/r (600/100 mg BID) o a DRV/r (600/100 mg BID) + 2 ITIAN. El objetivo primario era 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% a -0,8%), pero no fue así en el análisis por ITT (87,5% frente a 92%; IC 95%, -11,2% a +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 pacientes en monoterapia con DRV/r fueron la presencia de un *blip* inicial, menor tiempo en TAR antes de la monoterapia y una adherencia subóptima durante la monoterapia³¹⁸.

En la semana 96, en el análisis por ITT, 91 de los 103 pacientes en el brazo de la monoterapia (88%; IC 95%, 81 a 94) y 87 de 104 en el brazo de la triple terapia (84%; IC 95%, 75 a 90) presentaron carga viral 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 análogos hizo recuperar la carga viral indetectable. No se produjeron mutaciones de resistencia a DRV ni acumulación de mutaciones a análogos en los pacientes que fracasaron³¹⁹.

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 era 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 estudios³²⁰.

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 frente a la triterapia en pacientes suprimidos³²¹. Se analizaron los datos de 10 ensayos clínicos en los que se incluyó a 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 a la triterapia en el análisis por ITT fue de 0,94 (IC 95%, 0,89 a 1,00) y en el análisis PP, de 0,93 (IC 95%, 0,90 a 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 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 el RTV con el fin de evitar los efectos secundarios que produce el RTV incluso a dosis bajas. Los estudios más significativos son el INDUMA y el ARIES. El INDUMA³²² es un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de no inferioridad, en el que se incluyeron 252 pacientes sin tratamiento previo que iniciaron tratamiento de inducción con 2AN + ATV/r. En la semana 26-30, los que tenían CVP < 50 copias/ml y seguían con el tratamiento (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. El objetivo primario era la proporción de pacientes que mantenían CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas. La mitad de los pacientes llevaban como pareja de ITIAN, ABC/3TC. 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 del 75% en la rama de ATV/r [n = 85] y del 78% en la rama de ATV [n = 87], con una diferencia de 2,9 y un IC 95% de -9,8 a +15,5). En cuanto al perfil de seguridad, se produjeron menos casos de hiperbilirrubinemia y de dislipemia en la rama de ATV. Los autores concluyen que esta es una opción en pacientes que no toman TDF. No se detectaron resistencias frente a IP en ninguno de los brazos entre los pacientes que presentaron fracaso virológico.

El estudio ARIES^{323,324} es un trabajo similar. Se trata de un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de no inferioridad, en el que se incluye a pacientes sin tratamiento previo a los que se pauta ABC/3TC + ATV/r y posteriormente, en la semana 36, se aleatorizan (1:1) a seguir con el mismo tratamiento o a suspender el RTV durante 48 semanas si su CVP es < 50 copias/ml y no han presentado fallo virológico previo. Se aleatorizaron 419 pacientes, incluyéndose en el análisis a los 379 (90%) que completaron las 84 semanas de seguimiento. El objetivo primario era la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 84 (TLOVR). Los autores observan 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% a +12,48%), siendo infrecuente el fallo virológico (2%). La eficacia se mantuvo en el análisis a las 144 semanas, y tanto el perfil lipídico como los valores de bilirrubina fueron más favorables en el grupo simplificado³²⁵.

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 fármaco 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 para evaluar esta estrategia, muchos 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 a la pauta comparadora con IP no potenciados de primera generación^{326–329}.

En un estudio más reciente que incluyó 262 pacientes en TAR basado en IP/r y con CVP < 50 copias/ml, se cambió el TAR a EFV en una pauta QD (EFV + ddi + 3TC) o BID (EFV con los ITIAN de base). El estudio era abierto, aleatorizado y de no inferioridad, y su objetivo primario era el mantenimiento de supresión virológica en la semana 48. La pauta QD no era inferior a la BID. En general, ambas pautas se asociaban con baja tasa de fallo virológico y con una mejora importante en la satisfacción de los pacientes, en la adherencia y en la calidad de vida. Los autores concluyeron que el cambio de un IP/r a EFV es seguro y bien tolerado³³⁰.

Simplificación con nelfinavir

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^{331–333}. En uno de los estudios la eficacia virológica fue mayor en el grupo de simplificación³³⁴. En un estudio español reciente (MULTINEKA) se aleatorizó a 67 pacientes en tratamiento 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 con NVP³³⁵.

La NVP está contraindicada en mujeres con > 250 CD4/μl y en varones con > 400 por riesgo de hepatotoxicidad grave. Sin embargo, varios estudios independientes^{336–342} coinciden en señalar que cuando se introduce NVP como estrategia de simplificación en pacientes pretratados con CD4 por encima de esos límites, el riesgo de toxicidad es mucho menor que en los pacientes que no han iniciado tratamiento 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 los riesgos de fracaso virológico asociados.

En el estudio TRIZAL y en otros, la eficacia fue similar, pero se observó una mayor incidencia de fracasos en pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos^{329,343,344}.

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 CVP < 50 copias/ml en ambos brazos continuaron con ZDV/3TC/ABC. A las 72 semanas, en el análisis por intención de tratar solo el 31 y el 43% mantuvieron la CVP indetectable; el 34 y el 25% de ellos cambiaron la pauta por toxicidad³⁴⁵.

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 + TDF³⁴⁶ y 3TC + ddi + TDF, por lo que se desaconsejan como estrategia de simplificación pese a su sencillez.

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación

En el ensayo NEFA se aleatorizaron 460 pacientes en tratamiento con 2 ITIAN más un IP, con CVP < 200 copias/ml durante ≥ 6 meses³⁴⁷ 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 tratamientos previos subóptimos con uno o 2 ITIAN. La eficacia terapéutica (ITT) a las 48 semanas (CVP < 200 copias/ml) fue similar

en los 3 grupos (77, 72 y 77%; p = NS). Se produjeron más fracasos virológicos con ABC (6, 4 y 12%; p < 0,05), sobre todo en los pacientes que habían recibido previamente tratamientos subóptimos. Estos resultados se han confirmado a los 3 años³⁴⁸. El análisis genotípico de las cepas de los pacientes con fracaso virológico evidenció un número mayor de mutaciones de resistencias a ITIAN en los que recibieron ABC⁴⁴⁴. El número de pacientes que suspendió el tratamiento por efectos adversos fue menor en el grupo de ABC (17, 17 y 6%; p < 0,01). La simplificación a cualquiera de los ITIAN, 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^{349,350}.

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 continuar con el IP (n = 141). A la semana 48 el fracaso virológico fue menor en los que simplificaron a pautas con ATV (7% frente a 16%; p < 0,01)³⁵¹. 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 a 34%; p < 0,01) y el perfil lipídico fue mejor en el grupo que simplificó a ATV. Los datos de los estudios ATAZIP y SIMPATAZ confirman la seguridad y la eficacia de esta estrategia de simplificación, en este caso cambiando LPV/r por ATV/r^{352,353}.

El estudio REAL, del que se han presentado datos preliminares a las 48 semanas, es un ensayo clínico en el que se incluyó a 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 inmunoviroológico se mantuvo, se observó una mejoría del perfil lipídico en la rama de ATV pero no se objetivaron diferencias en cuanto a la composición corporal³⁵⁴.

Otra estrategia es la evaluada en el estudio AI424-067³⁵⁵, un ensayo abierto en el que se incluyeron 246 pacientes en tratamiento con 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%; p < 0,0001). Los 2 grupos presentaron 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 concluyen que el cambio inmediato o diferido de un IP potenciado a ATV no potenciado en pacientes con hiperlipemia 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. Esta estrategia se ha evaluado en varios ensayos clínicos.

En un ensayo 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 (ddi + FTC + EFV). A la semana 48, seguían con CVP indetectable el 87% de la rama QD y el 79% de los que no habían cambiado

($p < 0,05$)³⁵⁶. En un estudio español no aleatorizado se analizó a 169 pacientes suprimidos con TAR de los que 84 siguieron su TAR y 85 cambiaron a una pauta con ddI+TDF+NVP QD; la eficacia virológica de la pauta QD fue buena (86% frente al 76%; ITT), pero los linfocitos CD4 disminuyeron en la rama QD con un decremento medio de 95 células/ μl ³⁵⁷.

Otros ensayos han confirmado que la combinación ddI+TDF es eficaz virológicamente pero la recuperación de linfocitos CD4 es menor o incluso se produce una caída de CD4 aunque la CVP esté suprimida. Este descenso era más patente cuando se administraban las dosis estándar (plenas) de ddI³⁵⁸. Los regímenes de administración QD que contengan la combinación ddI+TDF deben evitarse. De hacerlo, se debe reducir la dosis de ddI a 250 mg/día en pacientes con más de 60 kg de peso y a 200 mg/día en pacientes por debajo de 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 terapia 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 (coformulados)+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 semanas³⁵⁹ 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 significativas entre las 2 ramas (85% de los pacientes que continuaron el tratamiento frente al 88% de los que cambiaron tenían CVP <50 copias/ml; ITT). En un subestudio de 100 pacientes a los que se realizó DEXA del tejido graso, se observó que la 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 a 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 (+IP o 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 presentaban CVP <50 copias/ml, frente al 80% con ZDV/3TC ($p=0,77$)³⁶⁰. Se observó además un incremento significativo de grasa en las extremidades en los pacientes cuya masa grasa era <7,2 kg basalmente. Por último, mejoraron las cifras de colesterol LDL en la rama de TDF/FTC. A las 72 semanas³⁶¹, el 90% de los pacientes que recibieron TDF/FTC frente al 83% de los tratados con AZT/3TC presentaban CVP <50 copias/ml ($p=0,52$); la mediana de incremento de la cifra de 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 >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 dislipemia, a los que se aleatorizó a seguir con los mismos ITIAN (>50% 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 semanas³⁶².

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 ≥ 6 meses y que fueron aleatorizados a sustituir los ITIAN por las combinaciones coformuladas de ABC/3TC ($n=167$) o TDF/FTC ($n=168$)³⁶³. El estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad de ambas combinaciones respecto a fracaso terapéutico o virológico. En el grupo de TDF+FTC, el fracaso terapéutico fue del 13,3%, frente al 19,2% en el de ABC+3TC, sin que se demostrara la no inferioridad de ABC+3TC frente a TDF+FTC (IC 95%, -2 a +14%). Sin embargo, ABC+3TC demostró la no inferioridad frente a TDF+FTC en el objetivo de fracaso virológico (2,4% frente a 0%; IC 95%, 0,05 a 6%). Las suspensiones por episodios adversos fueron del 10% del grupo de ABC+3TC frente al 5% del grupo TDF+FTC ($p=0,004$). En cuanto al perfil lipídico, las reducciones en el colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron mayores en la rama de TDF+FTC, y en el subestudio metabólico los pacientes que recibieron ABC+3TC presentaron un perfil lipídico más aterogénico³⁶⁴. No se encontraron diferencias entre las 2 ramas en las concentraciones de los biomarcadores de riesgo cardiovascular³⁶⁵.

El incremento en la grasa periférica y las alteraciones en la función renal o la densidad mineral ósea fueron similares. La toxicidad hepática fue muy baja en ambos grupos. La determinación previa del HLA B*5701 podría haber modificado estos resultados.

El diseño del estudio STEAL era 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 base de análogos por los combos ABC/3TC o TDF/FTC. El objetivo primario era el fallo virológico (2 determinaciones consecutivas >400 copias/ml en ITT). Los objetivos secundarios incluían sida, muerte, efectos adversos, eventos serios no sida, alteraciones metabólicas y composición corporal. El fallo virológico fue muy poco frecuente (5,6% en pacientes con ABC/3TC y 3,9% con TDF/FTC; IC 95%, -2,8% a +6,1%; $p=0,62$). La combinación TDF/FTC se asoció con menos episodios no sida que ABC/3TC (1,2 frente a 4,8 episodios por 100 pacientes-año; HR: 0,24; IC 95%, 0,08 a 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 a 0,23; $p < 0,001$), aunque no hubo mayor incidencia de fracturas³⁶⁶. Se realizó también un estudio exhaustivo de biomarcadores de riesgo cardiovascular de forma similar al estudio BICOMBO y no se encontraron diferencias entre los 2 grupos³⁶⁷.

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 controlados³⁶⁸. Se incluyeron pacientes que presentaban CVP <200 copias/ml durante ≥ 3 meses. Se estaficaron según estuvieran tomando ITINN o IP y se aleatorizaron 2:1 a simplificar el tratamiento a TDF/FTC/EFV coformulados (una tableta única diaria) o seguir con su 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 valoraron la calidad de vida y las preferencias de los pacientes en cuanto a los fármacos. De los 300 pacientes incluidos, 97 continuaron con el mismo tratamiento. A las 48 semanas, el 89% de los pacientes con TDF/FTC/EFV frente al 88% de los que continuaron con el mismo tratamiento presentaban CVP <200 copias/ml (TLOVR; IC 95%, -6,7% a +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 CVP <50 copias/ml (IC 95%, -5,9% a +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 vida³⁶⁹, los pacientes que simplificaron referían mejoría en muchos de los síntomas relacionados con el VIH-1, encontraban el nuevo tratamiento más fácil de tomar y seguir, y lo preferían frente a los tratamientos previos.

En el estudio NODY³⁷⁰ se evaluaron la eficacia y la seguridad de la simplificación de NVP desde una pauta convencional de 2 veces al día a una vez al día. Se trata 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 CVP < 50 copias/ml. Estos pacientes se aleatorizaron a continuar con el mismo tratamiento o a tomar NVP QD. El objetivo primario era la seguridad hepática del tratamiento QD, analizando la proporción de pacientes con ALT/AST grado 3-4, y los objetivos secundarios eran el desarrollo de hepatitis clínica y la eficacia inmunoviroológica 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.

Otros tipos de simplificación

Con el desarrollo de fármacos de nuevas familias, en los últimos años se han realizado ensayos de simplificación en pacientes multitratados, en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la sustitución de enfuvirtida (ENF) (parenteral) por fármacos de administración oral. En la mayoría de los estudios se ha sustituido ENF por RAL, manteniéndose la eficacia del tratamiento³⁷¹⁻³⁷⁶. Aunque la mayoría son trabajos observacionales, se han comunicado los resultados de un ensayo clínico³⁷³ en el que se incluyó a 170 pacientes con VIH-1 resistente a las 3 familias clásicas de fármacos que tenían una CVP < 400 copias/ml durante al menos 3 meses en tratamiento con ENF. Se les aleatorizó 1:1 a seguir con ENF o cambiar a RAL. El objetivo primario era 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 es 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 con ENF.

También se ha explorado con éxito la sustitución de ENF por otros fármacos, como ETR³⁷⁷.

La simplificación de pautas con IP a RAL fue evaluada en los estudios SWITCHMRK 1 y 2³⁷⁸ y en el SPIRAL³⁷⁹. En los estudios SWITCHMRK, 2 ensayos clínicos paralelos, multicéntricos y doble ciego, se incluyó a pacientes virológicamente controlados y estables con 2 ITIAN y LPV/r. No se excluyó a pacientes que habían fracasado con otros regímenes terapéuticos, siempre que en el momento de inclusión presentaran CVP < 50 copias/ml durante al menos 3 meses. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a mantener LPV/r o cambiar a RAL, con la misma base de análogos. Los objetivos primarios eran: 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). Tras el cambio, el RAL fue bien tolerado y se produjo una mejoría significativa de los parámetros lipídicos, pero no demostró no inferioridad desde el punto de vista virológico en la semana 24: 293 de 347 pacientes (84,4%) frente a 319 de 352 (90,6%) tenían CVP < 50 copias/ml en los grupos de RAL y LPV/r, respectivamente; la diferencia observada entre los 2 tratamientos fue de –6,2% (IC 95%, –11,2 a –1,3; ITT). Probablemente estos resultados son debidos a los criterios de inclusión de los pacientes, y más en concreto a permitir la entrada en el estudio de pacientes con fracaso virológico previo cuando se plantea sustituir el LPV/R por RAL, que tienen distinta barrera genética. La enseñanza

de este estudio es que se debe elegir muy bien a los pacientes cuyo tratamiento se simplifica y la estrategia de simplificación a seguir.

En el estudio SPIRAL los resultados fueron muy distintos³⁷⁹. En este caso se trataba de un ensayo clínico abierto, multicéntrico, a 48 semanas, en el que se incluyó a 273 pacientes en tratamiento con un régimen que contiene IP/r con carga viral < 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. Es un estudio de no inferioridad con un margen de –12,5%. En este caso sí se cumplió el criterio de no inferioridad: a las 48 semanas el 89,2% de pacientes con RAL y el 86,6% de pacientes con IP/r no habían fracasado (diferencia, 2,6%; IC 95%, –5,2 a +10,6). Además, el cambio a RAL supuso una mejoría significativa del perfil lipídico. La diferencia entre los resultados de ambos estudios se ha explicado por el diseño y, sobre todo, 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 el RAL una vez al día como simplificación. Esta estrategia se ha evaluado en el estudio ODIS³⁸⁰, un ensayo clínico en el que se incluyó a 222 pacientes en tratamiento con IP/r + TDF/FTC o ABC/3TC con CVP < 50 copias/ml durante al menos 24 semanas, a los que se aleatorizaba 1:2 a sustituir el IP/r por RAL 400 mg BID (n = 73) o 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 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 1 (2,9%) en BID. La frecuencia de fracaso virológico en pacientes con resistencia a los ITIAN previos fue del 16,2% (12/74) y por debajo del 1% (1/148) en el resto ($p < 0,001$).

Las conclusiones de los autores son que en pacientes estables en tratamiento con IP, la sustitución del IP por RAL se asocia con bajo riesgo de fallo virológico en la semana 24 si no existe historia previa de resistencia a ITIAN. La eficacia y la seguridad de las 2 ramas son similares. Existe mayor riesgo de fallo virológico en la rama QD, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Estos resultados ponen de nuevo de manifiesto la importancia de elegir adecuadamente a los pacientes a los que se va a simplificar. Este mismo análisis es discutido en un editorial que acompaña la publicación del estudio SWITCHMRK³⁸¹.

Recomendaciones

- Es importante seleccionar muy bien a los pacientes a los que se debe simplificar 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 o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico (A-I).
- Los pacientes con supresión vírica prolongada (\geq 6 meses) y buena adherencia (>90%) son los mejores candidatos a simplificación (B-II).
- Los pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable \geq 6 meses, adherencia excelente y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN, pueden simplificarse a monoterapia con LPV/r (BID) o DRV/r (QD) (B-I).
- En pacientes en tratamiento con un IP/r + 2 ITIAN que no han tenido fracasos previos se puede sustituir el IP por EFV, NVP o ABC. El cambio a un tratamiento en un único comprimido añade ventajas adicionales de adherencia (A-I).
- No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos con ITIAN (A-I).
- Está contraindicada la simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddl (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 y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV + TDF + 3TC (o FTC), EFV + ddl + 3TC (o FTC), o ATV/r + TDF/FTC o ATV + ABC/3TC (B-I).
- La sustitución de ENF por RAL en pacientes suprimidos virológicamente se ha demostrado eficaz y segura (A-I).
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas 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 < 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 tratamiento consiga una mayor recuperación de CD4, por lo que no se recomienda cambiar el TAR, salvo cuando incluya combinaciones que se asocian específicamente a un descenso de CD4 (p. ej., ZDV, ZDV/3TC o TDF + ddl).

En este capítulo se analiza solo el fracaso virológico.

Se define la supresión virológica como el mantenimiento de la CVP por debajo de los límites detectables, habitualmente < 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 > 50 pero < 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 menor. La concentración de las muestras mediante 3 ciclos de ultracentrifugación y la utilización de mayor volumen de partida (3 ml) ha demostrado que puede conseguir una elevada tasa de resultados válidos en los genotipos³⁸². 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 TAR³⁸³. Por todo ello, algunos autores han propuesto definir fracaso virológico como dos valores consecutivos de CVP > 200 copias/ml⁴. De hecho, un análisis retrospectivo de 2 estudios de los ACTG realizados en 1.479 sujetos sin tratamiento previo concluyó que situar el umbral de fracaso virológico en > 200 en lugar de > 50 copias/ml era más útil en la práctica, puesto que la mayoría de sujetos con CVP 50–200 copias/ml quedaron nuevamente indetectables sin cambio alguno en su TAR³⁸⁴.

Al contrario, un estudio reciente demuestra una mayor probabilidad de fracaso en los pacientes con CVP muy baja pero que no consiguen la indetectabilidad total³⁸⁵. Así, tras 12 meses de seguimiento, el 34,2 y el 13,0% de los pacientes con CVP 40–49 copias/ml en el momento basal, versus el 11,3 y el 3,8% con CVP 0–40 copias/ml, y el 7,0 y el 1,2% con CVP indetectable, presentaban fracaso virológico confirmado con > 50 o > 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 a 7; $p < 0,0001$) y la CVP entre 0–40 copias/ml (HR: 1,97; IC %, 1,25 a 3,11; $p < 0,0001$) fueron predictores independientes de tener CVP detectable (> 50 copias/ml) tras 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 fracasos virológicos³⁸⁶.

La incidencia de fracaso virológico, sus causas y el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han cambiado radicalmente desde el inicio del TAR, paralelamente 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 el tipo de mutaciones emergentes. Se ha observado una reducción de las TAMs (mutaciones asociadas a timina) 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 tratamiento son inferiores al 15% (6–14,5%) con las pautas actualmente consideradas como preferentes (ITIAN coformulados no timidínicos y ITINN, IP/r o RAL), aunque al menos en una cuarta parte de ellos no se consigue amplificar el estudio genotípico de resistencias debido a que se trata de cargas virales bajas (< 500 copias/ml)^{165,240,266,285,290,387}.

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 en este escenario no excluye que puedan existir en poblaciones virales minoritarias no detectables por las pruebas de resistencia genotípicas convencionales, especialmente frente a fármacos de baja barrera genética (3TC, FTC, ITINN de primera generación e inhibidores de la integrasa). Asimismo, 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 niveles 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 antirretrovirales 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 el área o el 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 entre el 9 y el 12% las infecciones recientes por VIH-1 tienen mutaciones de resistencia³⁸⁸.

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 una mayor tasa de fracaso virológico solo en los sujetos con mutaciones minoritarias frente a ITINN que inician pautas basadas en ITINN (OR: 3,0)⁹⁷, 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 en muy escasas ocasiones puede atribuirse a falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción.

El fenómeno de la inmigración obliga a valorar 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 materno-infantil, el TAR poco potente, la escasa monitorización o problemas de distribución y almacenaje de los fármacos explican el aumento de incidencia de fracaso virológico en determinados países desfavorecidos. Una elevada proporción de estos pacientes son portadores de VIH-1 de subtipos no-B y, por lo 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-B^{285,389}. La prevalencia de subtipos no-B está en incremento en España, y supone el 15% de los seroconvertidores recientes (a partir de 2005)³⁸⁸. 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 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 en pacientes en TAR y con CVP suprimida, que vuelve a reportarse como suprimida en el control posterior sin cambio del TAR. Habitualmente son valores <200 copias/ml. En la mayoría de estudios los *blips* aislados no se asocian a mayor riesgo de fracaso. 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 tratamiento.

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 fármacos plenamente activos siempre que esto sea posible, o sus equivalentes en caso de fármacos con actividad intermedia³. No hay ningún dato respecto a pautas con solo 2 fármacos activos en TAR de rescate, a pesar de que potencialmente podrían ser suficientes en algunos escenarios de rescate precoz con escasa resistencia y siempre que incluyan un IP/r activo. Cuando no pueda disponerse de 3 fármacos activos se contará con otros que conserven la mayor actividad residual (estudio de resistencias) y con la mejor tolerancia posible.

No se debe retrasar el cambio de tratamiento. A partir de datos de los estudios TORO ya se establecieron 4 factores asociados a eficacia virológica del TAR de rescate: recuento de linfocitos CD4 ≥ 100 células/ μ l (OR: 2,1; IC 95%, 1,5 a 3,1), CVP basal <5 log₁₀ (OR: 1,8; IC 95%, 1,2 a 2,6), haber recibido ≤ 10 FAR en sujetos multitratados (OR: 2,4; IC 95%, 1,6 a 3,4) y disponer ≥ 2 fármacos activos en el nuevo TAR (OR: 2,3; IC 95%, 1,6 a 3,3). En todos los estudios de rescate se han identificado como factores de mala respuesta la CVP elevada (habitualmente definida como >1 00.000 copias/ml) y las cifras bajas de células CD4³⁹⁰. Estos sujetos deben tratarse con

pautas especialmente validadas y con la mayor potencia antirretroviral posible, debido a su mayor riesgo de fracaso virológico.

Para conseguir el objetivo de CVP indetectable pueden ser útiles algunas estrategias, 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 tratamiento debe ser lo más cómodo y bien 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 es la 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^{391,392}. Los resultados más útiles se obtienen si esta prueba se realiza mientras el paciente está tomando el tratamiento 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. En los casos en los que se disponga de estudios genotípicos previos es muy importante valorar la suma de todos los genotipos (genotipo acumulado), que ha demostrado mejorar la eficacia en la elección del nuevo régimen antirretroviral^{87,393}. Existen ciertas discordancias según el sistema en el que se realiza la interpretación de 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 motivo³⁹⁴.
- **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 al genotipo estándar.
- **Revisar el historial de tratamiento del paciente.** Identificar fármacos que no fueron tolerados en el pasado, así como identificar fracasos virológicos previos durante el tratamiento con pautas de baja barrera genética. Especialmente en los episodios en que no se realizó 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 (score) 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 fármacos (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 antirretrovirales, 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), y son de gran utilidad en la valoración de la actividad de los fármacos que se plantean incluir en el TAR de rescate³⁹⁵. 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 (CIG) 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, ensayo de ligación de oligonucleótidos, *Ultra-deep-sequencing* o secuenciación de genomas individuales (SGI, *single genome sequencing analysis*) son metodologías actualmente en investigación 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 poblacional⁹⁷. 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 las mutaciones minoritarias condicionan 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^{91,92}. La presencia de variantes con K103N en un nivel superior a 2.000 copias/ml o >2% de la población viral se ha correlacionado con mayores tasas (OR: 47,4) de fracaso virológico a EFV³⁹⁶. Es de esperar que acabe confirmándose asimismo el impacto de las mutaciones minoritarias frente a otros fármacos de baja barrera genética, especialmente los inhibidores de la integrasa y 3TC o FTC. Asimismo, es posible que sean determinantes respecto a fármacos con mayor barrera genética, pero en las situaciones en que, existiendo ya alguna mutación que comporte 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 basadas con IP/r en pacientes sin tratamiento previo.
- **Monitorización plasmática de fármacos.** 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 la variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos. En casos seleccionados, puede ayudar a optimizar el tratamiento mejorando así su eficacia (véase apartado de farmacocinética)³⁹⁷.

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 fármacos incluso dentro de cada familia. Con los antirretrovirales actualmente disponibles resulta sencillo diseñar un TAR de rescate, aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias y tropismo del VIH-1.

En el caso de pacientes que iniciaron el tratamiento con 3 ITIAN, las mutaciones más frecuentes fueron M184V/I con TAMs si el esquema incluía ITIAN timidínicos o 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 1 ITINN, una única mutación (p. ej., K103N, L100I, Y181C) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP. El patrón de mutaciones es ligeramente distinto según la pauta incluyera 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 1 IP/r. 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 el patrón de mutaciones seleccionado (véase más adelante). Aunque ha existido debate sobre si los fracasos a NVP seleccionan mayor resistencia frente a ETR que los fracasos a EFV, 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 peor respuesta a ETR que los fracasos a EFV³⁹⁰.

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 los fármacos acompañantes. Todos los IP/r tienen una elevada barrera genética y, de hecho, solo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias 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 resistencias cruzadas con otros IP (se consideran mutaciones específicas, *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 ATV, o 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 fármacos 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 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 evita el uso de estos análogos timidínicos, que son sustituidos por fármacos 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.

TITAN. El TITAN es un ensayo 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 experiencia en tratamientos previos que en los estudios POWER. Los criterios de inclusión fueron CVP > 1.000 copias/ml, duración de TAR \geq 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 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 a 17; $p < 0,001$); DRV/r cumplía por tanto 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 a 19; $p = 0,005$). En el análisis de subgrupos respecto a CVP < 50 copias/ml, DRV/r resultó también superior a LPV/r si los CD4 basales eran bajos, CVP > 100.000 copias/ml, presencia de \geq 1 mutaciones primarias 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% con LPV/r. En el análisis de las mutaciones de resistencia, solo el 21% (6/28) de los pacientes que fracasaron con DRV/r desarrollaron mutaciones adicionales en el gen de la proteasa, mientras que sí lo hizo el 36% (20/56) del grupo LPV/r. Las mutaciones frente a ITIAN fueron menos frecuentes en el grupo con DRV/r (14% frente al 27%). La seguridad y tolerancia de DRV/r fue comparable a LPV/r, con menos diarrea de grado 2-4 y mejor perfil lipídico.

ODIN. Es un estudio 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. 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% a +8,5%), cumpliendo la no-inferioridad. La evolución del recuento de células CD4 fue similar entre ambas ramas. Solo 1/294 pacientes desarrolló una mutación de resistencia a DRV en el fracaso (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 los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos fueron significativamente menores en la rama QD. Debe destacarse que en realidad el 46% de los pacientes incluidos no había 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 limitada¹⁰². 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 se aleatorizó a 195 sujetos que habían presentado fracaso virológico a su primer TAR triple basado en ITINN de primera generación (86% NVP, 14% EFV) a recibir un rescate con LPV/r monoterapia (400/100 mg BID) frente a LPV/r asociado a TDF + 3TC³⁹⁸.

Ninguno había sido tratado con IP. El 82% habían seleccionado la mutación M184V frente a 3TC, el 6,7% K65R, y el 29% \geq 3 TAMs. 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 a 4,9; $p = 0,01$), por ITT (pérdidas o adición de ITIAN = fracaso).

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 tratamiento 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 tratamiento previo con ITINN, interrupción de un ITINN o profilaxis de transmisión vertical con ITINN. Se utilizó una dosis de ETR de 800 mg BID de 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 (potenciado en el 96,5%, mayoritariamente 63%), LPV(r) seleccionado por el investigador, siempre junto a 2 ITIAN. Más del 90% de sujetos tenían alguna mutación frente a ITINN (K103N fue la más frecuente), y el 70% tenían \geq 2. Asimismo presentaban una media de 2 mutaciones frente a ITIAN y el 37% de pacientes reciclaron al menos 1 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 fármacos activos y evitar la monoterapia funcional en pacientes pretratados.

Etravirina 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 TAR 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 FAR totalmente activos según estudios de resistencias 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 antes posible tras la suspensión. Si se dispone de tests genotípicos previos, se debe tener en cuenta el conjunto 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 rescate basado en etravirina es inferior al basado en IP, por lo que no constituye una elección preferente (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, siendo el fármaco de elección. Estadísticamente, esta superioridad se muestra especialmente si existen ≥ 1 mutaciones primarias en la proteasa, o bien el *fold-change* de LPV/r es > 1 (A-I). Puede utilizarse la dosificación 800/100 mg QD, especialmente en sujetos que no han recibido previamente IP y/o no presenten mutaciones específicas de DRV (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 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, los tratamientos previos, los criterios de eficacia, el tiempo de seguimiento y el 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 la realización del estudio³⁹⁹⁻⁴⁰⁵.

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 por el resto de IP/r, que utilizan 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 1 o 2 IP. Se incluyeron 300 pacientes que se asignaron a recibir FPV/r 1.400/200 mg QD, FPV/r 700/100 mg BID o LPV/r BID (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 < 50 copias/ml a las 48 semanas fue del 50 y el 37% para FPV/r QD, del 58 y el 46% para FPV/r BID y del 61 y el 50% para LPV/r. FPV/r no es un fármaco de elección en TAR de rescate.

Saquinavir: MaxCmin2. El estudio 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 a 339 pacientes. A las 48 semanas (ITT, interrupción = fracaso) el 25% de los tratados con LPV/r y el 39% de los tratados con SQV/r presentaron fracaso terapéutico definido como CVP ≥ 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: A1424 045. El estudio A1424 045 comparó ATV/r frente a ATV más SQV y frente a LPV/r en pacientes en fracaso virológico. Se requería CVP > 1 .000 copias/ml, que hubieran llevado al menos 2 regímenes previos y experiencia con algún fármaco 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 ($-2,29 \log_{10}$) frente a 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 era ≥ 5 , ningún paciente (0/9) del grupo de ATV/r y 5/18 (28%) de los de LPV/r lograron indetectabilidad. Por otra parte, se identificaron mutaciones asociadas a resistencia a ambos fármacos. Las mutaciones en las posiciones M46, 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 el TAR de rescate avanzado.

Tipranavir: RESIST 1 y 2. Los estudios RESIST son estudios fase III en los que se comparó TPV/r con otro IP/r elegido por cada investigador (IP/rC). Los criterios de inclusión exigían llevar una pauta con IP, estar en fracaso virológico (CVP > 1 .000 copias/ml) y en el estudio genotípico debía haber ≥ 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 (IP/rC). A todos los pacientes se les administró un tratamiento optimizado que solo podía incluir ENF en cuanto a 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/rC 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% del RESIST-1 y el 12% 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 IP/rC, 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 a resistencia a TPV. Según el peso en la respuesta al tratamiento con TPV (si favorecen la respuesta, tienen 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 es ≤ 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 acompañante⁴⁰⁶. 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 no hay experiencia de su utilización con MVC, ETR o RAL, su uso ha quedado 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 ETR (contraindicada con TPV/r) (B-III).

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.

Es el IP/r de elección en un TAR de rescate avanzado, a dosis de 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 (IP/rC), asociados ambos a una selección optimizada de fármacos. Los pacientes incluidos tenían CVP > 1.000 copias/ml, habían sido tratados previamente con fármacos de las 3 familias y tenían ≥ 1 mutaciones primarias a IP. La aleatorización se estratificó por el número de mutaciones, la CVP y el uso de ENF. A las 24 semanas, la dosis de DRV/r se unificó a 600/100 mg 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 del 46%; IC95%, 35 a 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 CVP ≥ 1.000 copias/ml. Todos los pacientes recibieron DRV/r 600/100 mg BID con un tratamiento optimizado que incluía ITIAN e ITINN, incluida ETR. El objetivo principal fue evaluar si había diferencias según el sexo o la raza de los

pacientes respecto a la eficacia (CVP < 50 copias/ml) del tratamiento a las 48 semanas. Se 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 de $-9,6$ (IC95%, $-19,85$ a $+0,68$). En el análisis en ITT-TLOVR en el que se censuraron los pacientes que fracasaron por causas diferentes al fracaso virológico, el 73 de mujeres y el 73,5% de hombres alcanzaron una CVP < 50 copias/ml (diferencia, $-3,9$; IC95%, $-13,89$ a $+6,02$). Los autores resaltan la eficacia y la seguridad de DRV/r en los tratamientos 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. Los porcentajes de respuesta (CVP < 50 copias/ml a 48 semanas) con 0, 1, 2 y 3 mutaciones fue del 72%, 53%, 37% y 29% respectivamente en los estudios POWER (7% con ≥ 4 mutaciones).

Este dato debe ser muy tenido en cuenta para valorar el número de fármacos 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 y doble ciego de ETR frente a placebo. Los criterios de inclusión eran: CVP > 5.000 copias/ml, TAR estable durante ≥ 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 y 62% (DUET 1 y DUET 2) frente a 39 y 44% (en grupos placebo), respectivamente ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). La CVP se redujo en 2,4 y 2,3 \log_{10} en los grupos con ETR y 2,3 y 1,7 \log_{10} en los de placebo (diferencia no significativa). Entre los pacientes que recibieron ETR y ENF en el tratamiento optimizado, el 60 y el 73% alcanzaron CVP < 50 copias/ml, frente al 56 y al 68% en los del grupo placebo. Los resultados conjuntos de ambos estudios a las 48 semanas confirman los datos previos, y el 61% de los pacientes con ETR alcanzaron CVP < 50 copias/ml frente al 40% de los pacientes asignados al grupo placebo ($p < 0,0001$); el descenso de la CVP era de $-2,25 \log_{10}$ y $-1,49 \log_{10}$, respectivamente³⁹⁰. En la semana 96, el análisis combinado de ambos estudios señala que la eficacia de ETR más terapia optimizada fue superior al grupo 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 episodios clínicos asociados a sida o muerte fue menor en el grupo que recibió ETR ($p = 0,06$) y alcanzó diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon exclusivamente los pacientes de ambos grupos que además recibían ENF habiéndola utilizado previamente (5,9% en el grupo 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. Lo manifestaron el 19% de los tratados con ETR, frente al 12% del grupo control ($p < 0,0001$); apareció en las primeras semanas, la mayoría de grado leve-moderado (el 1% se consideró grado 3), y solo en el 2% se retiró el tratamiento. Hubo una incidencia más elevada de exantema en 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 debió suspender ETR por exantema (5% en el grupo DRV/r + ETR frente a 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 ETR³⁹⁰.

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 M230L⁴⁰⁷. 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, y 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 inferior a 4, ETR tiene el 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 otras poblaciones minoritarias con otras mutaciones frente a ITINN. Hasta en el 45% de los casos se encuentran mutaciones específicas frente a ETR⁴⁰⁸. No se ha confirmado aún el impacto en la respuesta a una pauta de rescate con ETR de este fenómeno. Sin embargo, en los 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 > 1 00.000 copias/ml y de CD4 < 100 células/ μ l. A las

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 μ g/ml (VIH-1+)
C _{min}	2,6-3,4 μ g/ml (VIH-1+)
AUC	55,8 \pm 12,1 μ g-h/ml (VIH-1+)
Cl ₅₀	Cl ₅₀ : 0,259 μ 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 los mismos

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.

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 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 (ENF) y $-0,63 \log_{10}$ copias/ml en el 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} 37% frente al 17%; CVP < 400 copias/ml, 30% frente al 12%, y CVP < 50 copias/ml, 18% frente al 8% [$p < 0,0001$]). El tiempo hasta el fracaso del grupo con ENF triplicó al grupo control (32 y 11 semanas, $p < 0,0001$). 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 ENF⁴⁰⁹. 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, desarrollando 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 fármacos pero se permitía el uso de ENF^{401–405,410}.

La inconveniencia de su administración por vía subcutánea 2 veces al día limita su uso.

Un consenso español recomienda su uso en pacientes en los que no se pueda confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos 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, paralelos y doble ciego, donde se aleatorizó a los pacientes incluidos a recibir MVC (QD o BID) frente a placebo y 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 uso de ENF y 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 o 50 copias/ml fue una variable secundaria.

Los resultados combinados de ambos estudios a las 48 semanas muestran que el descenso de CVP fue: 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 fue del 51,7, del 56,1 y del 22,5%, respectivamente (valor p frente a placebo, < 0,0001), y la de CVP < 50 copias/ml fue del 43,2, del 45,5 y del 16,7% (valor p frente a placebo, < 0,001). El incremento 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: 64 y 61% en los grupos que recibieron MVC y 27% en los grupos que recibieron placebo con ENF. En la semana 96, el 41,3% de los pacientes que recibieron 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 mayor tiempo hasta la aparición de episodios diagnósticos de sida en comparación con el placebo ($p = 0,042$); hasta la fecha es 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 entre la selección y el inicio del tratamiento. El cambio de tropismo del R5 a dual o X4 se observó en el 7,5% de los pacientes que fracasaban con MVC y solo el 1,9% del grupo placebo. No se observó cambio de tropismo en el 4% de los fracasos a MVC. En los pacientes que fracasaron en los estudios MOTIVATE, los sujetos que recibieron MVC asociado a ≥ 2 fármacos activos presentaron una tasa de cambio de tropismo R5 a D/M o X4 similar a los tratados con placebo. Tras la retirada del MVC las cepas revertían rápidamente a R5. Todos los pacientes que recibían MVC presentaron un incremento significativo de los 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. Se han redactado unas guías españolas para la determinación del tropismo que favorecen la realización de pruebas genotípicas para su determinación. Esta evaluación debe realizarse en todos los episodios de fracaso virológico (exceptuando aquellos en que ya conste un tropismo previo no R5) simultáneamente al genotipo poblacional estándar de la transcriptasa inversa y la proteasa.

Además, se han identificado mutaciones en la molécula gp120 que permite al virus unirse al receptor R5 en presencia de MVC sin cambiar de tropismo durante el tratamiento⁴⁰⁹. El perfil de mutaciones seleccionadas por MVC en aquellos 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 capítulo 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 el 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 fármaco 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 RAL y del 37,1% en placebo ($p < 0,001$). La CVP < 50 copias/ml fue del 62,1% en el grupo RAL y del 32,9% en placebo ($p < 0,001$). La eficacia de RAL fue superior a placebo independientemente de la CVP, de los 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 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%. La seguridad y la tolerabilidad de RAL resultó comparable 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 observan una mayor incidencia de cáncer en los pacientes que reciben RAL.

El análisis combinado en las semanas 96, 156 y 192 de los estudios BENCHMRK demostró la eficacia duradera de RAL⁴¹¹. 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) del grupo placebo. Este porcentaje se incrementó al 79% cuando los pacientes recibían además otros fármacos activos.

RAL se metaboliza por glucuronización hepática. No es inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450, por lo que su potencial de interacciones farmacológicas es bajo (véase capítulo 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 se pudo realizar estudio de resistencias. En 64/94 (68%) se detectaron mutaciones de resistencia RAL con 3 patrones de resistencia: a) N155H+L74M, E92Q, T97A, V151I, G163R; b) Q148K/R/H+G140S/A, E138K, y c) Y143R/C+L74A/I, T97A, I203M, S230R. RAL es un fármaco de barrera genética baja, y solo son necesarias 2 mutaciones para la resistencia completa. Sin embargo, alguna mutación (Q148K/H e incluso N155H) confiere ya, por sí sola, un nivel de resistencia elevado al fármaco.

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 III⁴¹². Con otros InInt en desarrollo (dolutegravir) el grado de resistencia cruzada es mucho menor, lo que permite su uso en rescates a fracasos con RAL⁴¹³.

Uso combinado de varios de los nuevos fármacos en un tratamiento antirretroviral de rescate.

- **Estudio TRIO.** Estudio abierto no comparativo que tiene 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 tratamiento previo con fármacos en investigación, con historia de fracaso virológico a ITINN, e infección por VIH-1 multiresistente 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 a 96%) y en la semana 48, 89 pacientes (86%; IC95%, 80 a 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 (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 a 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 avanzado⁴¹⁴.

Opciones de tratamiento en pacientes con múltiples fracasos virológicos y sin opciones terapéuticas. Tratamientos con pautas de tratamiento antirretroviral no supresoras. Con los fármacos disponibles actualmente 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 > 1.000 – 20.000 copias/ml.

En un paciente en el que resulte imposible construir un TAR potencialmente eficaz con al menos 2 fármacos activos por problemas de resistencia, toxicidad, comorbilidad grave o problemas de adherencia o tolerancia, 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 tratamiento no supresor (frente a su interrupción completa) en caso infección avanzada multiresistente 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 tratamientos no supresores deben ser tratamientos cómodos, 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 3TC o FTC, y simultáneamente AZT y TDF (por su antagonismo sobre la RT), podrían resultar parcialmente eficaces en algunos pacientes si su recuento de 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 fármacos activos en cuanto sea posible.

La mutación M184V compromete la capacidad replicativa del VIH-1. Un ensayo que incluía pacientes multiresistentes con esta mutación, aleatorizados a continuar solo con 3TC o a suspender el tratamiento, en la semana 48 mostró que el 69% (IC95%, 51 a 83%) del grupo que interrumpió frente al 41% (IC95%, 26 a 59%) de los que continuaron con 3TC, presentaron un episodio clínico o fracaso inmunológico. En los que recibían 3TC 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 3TC 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 tras 6 meses de 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 y 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 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, 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 antirretroviral 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 tratamiento en pacientes multiresistentes 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 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 multiresistencia.

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 antes posible tras la suspensión (A-II).
- Si se dispone de tests genotípicos previos, 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 es el IP de elección en fracaso avanzado (A-I). La dosis habitual debe ser 600/100 mg BID, aunque en casos sin mutaciones frente a DRV puede utilizarse la dosificación 800/100 mg QD, especialmente en sujetos que no presenten mutaciones primarias en la proteasa (A-I).
- El uso de TPV/r queda 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 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 tratamiento 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 (p. ej., 3TC 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, inicio y cumplimiento del tratamiento 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 virológica⁴¹⁵, peor reconstitución inmune⁴¹⁶ y mayor riesgo de mortalidad^{417,418}. 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 evidencia⁴¹⁹. Se han identificado varios factores asociados con mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, el consumo activo de drogas, la enfermedad mental, la edad más joven, el nivel educativo del paciente, el idioma, la falta de apoyo social, la complejidad del tratamiento, los efectos secundarios y, más recientemente, el temor acerca de la aparición de alteraciones metabólicas y morfológicas^{7,420,421}. Un tema controvertido es la relación de la adherencia con la edad; 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 mayores de 65 años²²¹. El uso concomitante de otros fármacos, la mayor prevalencia de efectos adversos y de interacciones, la depresión y las alteraciones de memoria podrían causar menor adherencia en los mayores⁴²². Lo que parece claro es que los trastornos neurocognitivos, más frecuentes en la población de más edad, suponen un factor negativo para la adherencia⁴²³ 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 seguimientos 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 aquellos que presentan enfermedades definitorias de sida³⁰³. En los pacientes con tuberculosis, empezar el TAR dentro de las 2-4 semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculoso se asocia a menor mortalidad, especialmente en los pacientes con < 200 linfocitos CD4/ μ l⁴²⁴⁻⁴²⁶.

Antes de iniciar la terapia conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia correcta e intentar corregirlas⁴²⁷. 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

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 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 (p. ej., 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

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^{428,429}), el recuento de 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, aunque no son muy precisos y, en determinadas circunstancias, pueden arrojar resultados no válidos. Los métodos más sofisticados y caros para evaluar la adherencia, como la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos⁴³⁰ o los dispositivos electrónicos que registran la toma de medicación (MEMS: *medication event monitoring system*), se circunscriben al campo de la investigación⁴³¹. Ninguno de ellos dispone de la 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 tratamientos combinados, basados en IP sin potenciar, constataron que la máxima eficacia requería una adherencia prácticamente perfecta, clásicamente >95%⁴³². 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^{433–435}. 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 dosis⁴³⁶. En terapia de inicio, también se ha demostrado una relación lineal entre el nivel de adherencia y la 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 sostenidas⁴³⁷. También pudieron evidenciarse diferencias entre distintos IP/r y su relación entre adherencia y efectividad: la adherencia subóptima a DRV/r tuvo un impacto menor comparado con LPV/r en pacientes sin tratamiento previo⁴³⁸. 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 tratamiento⁴³⁹. 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 genética⁴⁴⁰.

En cualquier caso, ante un paciente con alta sospecha de presentar dificultades para el cumplimiento terapéutico, es mejor evitar las pautas basadas en fármacos de baja barrera genética (como ITINN de primera generación o RAL) 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 correctoras⁴⁴¹. 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 tenía falta de adherencia diferencial —es decir, a alguno de los componentes del tratamiento—, y esta falta de adherencia se relacionó con fracaso virológico⁴⁴². La coformulación de fármacos simplifica el TAR y podría prevenir y corregir

este problema, mejorando la adherencia global^{443,444} e impidiendo la adherencia selectiva en pacientes que reciben tratamiento triple. De este modo se reducen las posibilidades de selección de resistencias 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 psicológicas⁴⁴⁵ 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»⁴⁴⁶, 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 EE. UU. y pacientes con historia previa de alcoholismo) no han logrado mejorar la adherencia al tratamiento⁴¹⁹.

Las intervenciones sencillas de educación y soporte en aspectos prácticos del tratamiento han demostrado ser beneficiosas⁴⁴⁷. 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; IC95%, 1,08 a 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^{448,449}.

La adhesión al tratamiento puede decaer con el tiempo. Por tanto, las estrategias diseñadas para optimizarla deben dirigirse no solo a incrementarla sino a mantenerla constante⁴⁵⁰.

Gesida y la SPNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁷, 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 documento 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 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 lo 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 mortal⁴⁵¹. Las manifestaciones clínicas, subagudas e inespecíficas (astenia, disnea e insuficiencia hepática), o la acidosis, aparecen cuando el lactato es > 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 corporal⁴⁵².

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 antes^{110,243}.

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

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%	Hiperlipemia y resistencia insulínica Exantema (extensión y gravedad variable) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa ^c	Hiperlipemia Resistencia a la insulina (IP clásicos; difícil de separar de los efectos de análogos de timidina) y lipodistrofia	25-50%	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).

CPK: creatinfosfoquinasa; IP: inhibidores de la proteasa.

^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 estudio BENCHMRK, elevación de CPK grado 3-4 (generalmente asintomática), 7%.

su uso en mujeres con >250 CD4/ μ l y varones con >400 CD4/ μ l debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad grave^{340,342}. No obstante, en pacientes pretratados con CVP indetectable, generalmente en el contexto de una simplificación del TAR, ese mayor riesgo no existe^{339,453}, 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 ITINN⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁸ (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 casos⁴⁵⁹ (tabla 12). Se aconseja evitar este fármaco en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores, aunque en un estudio aleatorizado el riesgo de depresión fue similar con EFV que con los IP⁴⁶⁰. 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 cohortes⁴⁶¹ 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^{233,462}. Esta complicación consiste en una disfunción tubular y se manifiesta como un síndrome de Fanconi acompañado de una disminución del filtrado glomerular⁴⁶³. 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 CD4)^{233,236,463-465}. Su incidencia es mayor en combinación con IP/r y ddI⁴⁶⁶. La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco, aunque la reversión puede no ser completa⁴⁶⁷. IDV y ATV, este último con mucha menor frecuencia, producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales (tabla 12).

Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Este grupo de trastornos incluye dislipemia, 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 ITIAN. Asimismo, todas estas anomalías son más comunes en los pacientes con redistribución de la grasa corporal.

La dislipemia 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 dislipemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos. Otros FAR, especialmente los análogos de timidina, también inducen dislipemia^{274,289,401,468,469}. 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^{237,363}. 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 mg BID o 1.500/100 mg QD) y DRV/r (600/100 mg BID u 800/100 mg QD) presentan perfiles intermedios, mientras que FPV/r (1.400/100 mg QD o 700/100 mg BID), LPV/r (400/100 mg BID) y TPV/r (500/200 mg BID) tienen

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 (dosis-dependiente) 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	ddl (13-34%) d4T (15-20%) (dosis-dependiente)	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 citocinas 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 la clínica progresiva es 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
Toxicidad neuropsíquica	EFV (20-50%) (dosis-dependiente; 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	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 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 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 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
Exantema y/o hipersensibilidad	No-nucleósidos (más frecuente NVP) (< 20%) Inhibidores de 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%)	Durante los primeros 2 meses de tratamiento Exantema maculopapular (casos leves) Fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica (casos graves) La hipersensibilidad se manifiesta por afectación multiorgánica, a veces con escaso o nulo exantema, y puede haber eosinofilia	Desconocida Se ha sugerido una reacción antígeno-anticuerpo similar a 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)	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 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 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 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 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)	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TAR Para la diarrea, dietas ricas 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	Toxicidad mitocondrial	Retirar el fármaco potencialmente implicado
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 coadministración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina Suspensión del fármaco si el filtrado glomerular es < 50 ml/min
Nefrolitiasis	IDV ATV	Dolor cólico lumbar. Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica. Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Precipitación de indinavir en orina concentrada (densidad > 1,020) y pH básico (> 5)	Prevención mediante ingesta adecuada de líquido (1.500 ml de agua al día o más si ambiente caluroso o pérdidas extraordinarias de líquidos). Evitar bebidas carbónicas Antiinflamatorios no esteroideos para el dolor Suspensión transitoria del fármaco responsable si dolor intenso Suspensión definitiva del fármaco responsable si episodios repetidos sin desencadenante evidente Ajuste de dosis si posibilidad de estudio farmacocinético

perfiles más desfavorables, sobre todo en lo que respecta a los triglicéridos^{255,286,288,290,351,352,363,402,403,410,470,471}. 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 dislipemia se comenta en la tabla 13^{359,472,473}.

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 insulina⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶, 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 asociación con los IP no es constante en todos los estudios^{474,476}. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddl constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus^{474,477}. Los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5 tienen un perfil metabólico favorable^{165,293}.

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 la activación inmune puede poseer un papel relevante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular de los pacientes con infección VIH-1⁴⁷⁸. 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. 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 isquémica⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹, otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos⁴⁸¹⁻⁴⁸⁴. El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipemia 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 metabólica⁴⁸⁵. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos 6 meses) de ABC o ddl se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado⁴⁸⁵. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio o enfermedad

Tabla 13
Evaluación y tratamiento de la dislipemia

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Descartar otras causas de hiperlipemia secundaria Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave	Objetivo del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 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 la concentración de colesterol LDL Tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 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 puede añadirse ácidos grasos omega-3 • Precaución con la coadministración de fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular)

cerebrovascular es un motivo de controversia, pues aunque ha sido constatada también en el estudio SMART²⁴⁵, en sendos estudios de casos y controles²⁴⁷ y en otros estudios observacionales⁴⁸⁶, ni un análisis conjunto de 52 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un brazo de tratamiento con ABC²⁴⁹ ni otros ensayos clínicos y estudios de cohorte han observado tal asociación^{487,488}, así como tampoco ninguna relación de ABC con potenciales mecanismos patogénicos que pudieran explicarla³⁶⁵. Un reciente metaanálisis ha mostrado que no existe asociación epidemiológica entre el uso de ABC y el riesgo de infarto agudo de miocardio²⁵⁰. 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 pone en duda la contribución causal de los mencionados ITIAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Tabla 14
Evaluación y tratamiento de la diabetes mellitus

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas Diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> • Determinación de la hemoglobina glucosilada • Tolerancia oral a la glucosa (si glucosa basal alterada) 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	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 15
Evaluación 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 lipoacumulaciones 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.

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^{232,233,236,359,401,452,464,473}. 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^{233,236,359,363,401,462,465,472,473} (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^{307,489}. 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, pero hasta el 16,3% tiene una pérdida de grasa igual o superior al 10%, aunque sin diferencias en función del tratamiento⁴⁹⁰. El que no se haya observado lipoatrofia en otros ensayos en los que EFV tampoco se asociaba a análogos de timidina^{233,236,359,363,462} 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 terapia⁴⁹¹. En la mayoría de ensayos clínicos en pacientes que nunca habían

recibido tratamiento llevados a cabo en los últimos años con NRTI no timidínicos 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^{291,492}. En la *tabla 15* se comentan la evaluación y las opciones terapéuticas para las anomalías de la distribución de la grasa corporal⁴⁹³⁻⁴⁹⁶.

Osteoporosis y riesgo de fracturas óseas

La osteoporosis es más frecuente en pacientes con infección por el VIH-1, especialmente si reciben TAR^{497,498}. 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 óseo⁴⁹⁹, 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 CD4⁵⁰⁰ 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 a los que contienen ABC^{501,502} 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^{503,504}. 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 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 VIH-1⁵⁰⁵.

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 nefrototoxicidad 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 los 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 clínica⁵⁰⁶⁻⁵¹². 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, depende de la concentración del inhibidor y los efectos tóxicos de los sustratos pueden aparecer en pocas horas. Dado que ambos mecanismos son diferentes e independientes, algunos fármacos pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, 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 (p. ej., 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 el cobicistat (COB). La potenciación ejercida sobre ATV y DRV por 150 mg c/24 h de cobicistat fue similar a la obtenida con 100 mg c/24 h de RTV. Cobicistat se está desarrollando fundamentalmente como potenciador del nuevo inhibidor de la integrasa elvitegravir (EVT). La formulación QUAD contiene en un solo comprimido EVT 150 mg/COB 150 mg/FTC 200 mg y TDF 300 mg⁵¹³⁻⁵¹⁷.

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)⁵⁰⁶ y www.hiv-druginteractions.org (en inglés)⁵⁰⁹. 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 dispone de información.

- Los ITIAN tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV y ABC se glucuronizan. 3TC, 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 a algunos IP/r^{518–525}.
- En cuanto a los ITINN, NVP se comporta como inductor del CYP3A4 y del CYP2B6; EFV es fundamentalmente un inductor del CYP2B6 y de la UGT1A1⁵²⁶, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de esta y de otras isoenzimas del CYP (CYP2C9, 2C19). ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor débil del CYP2C9 y 2C19^{527–529}.
- Por lo que respecta a los IP, RTV es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2D6 y también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C19)⁵³⁰, así como de la glucuronización; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo. NFV es inhibidor del CYP3A4 y, de forma más débil, de CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. IDV es un inhibidor del CYP3A4. SQV es un inhibidor débil del CYP3A4. FPV es un inhibidor del CYP3A4. LPV/r inhibe el CYP3A4 *in vitro*; *in vivo* induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19⁵³¹ y la glucuronización. ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 (enzima encargada de la glucuronización de la bilirrubina). TPV/r *in vivo* y en estado de equilibrio es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6⁵³². 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 inductor⁵³³. 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 inhibitorio y se administrarán 150 mg BID; 300 mg BID con otros fármacos (incluyendo TPV/r, FPV/r y NVP)^{533–536}.

- 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**)^{537–541}.
- 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 hepática^{542–590}.

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

La ribavirina y ddI producen toxicidad mitocondrial. Su incidencia se multiplicó por 5 en comparación con el uso de ribavirina y otros ITIAN. 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.

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 progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar la hepatotoxicidad del TAR.

Infección VIH, tratamiento antirretroviral e historia natural de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis 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 hepática^{591–597}. Por ello, aun en ausencia de ensayos clínicos que valoren el impacto del TAR en la evolución de la fibrosis hepática en pacientes

Tabla 16
Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal y hepática

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
Inhibidores TI, análogos nucleósido			
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 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
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)	
	< 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)*: 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 Truvada®: no administrar a pacientes con CI < 30 ml/min	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 dosis adecuadamente)	Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis)
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)	≥ 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 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 glucurónido (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 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%, 63% y 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
Inhibidores de la TI, no análogos 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 de SNC IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/monitorizar niveles plasmáticos. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En 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 unas 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 HD: los días de HD, se recomienda administrar la dosis después de la HD o un suplemento de 200 mg post-hemodiálisis	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		IH leve a moderada (Child-Pugh ≤ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos. En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó 41% IH grave: Evitar en lo posible su uso (hepatotoxicidad) En el estudio NEVADOSE 66% de los pacientes con un mayor grado de fibrosis (F4; Fibroscan®) presentaron una 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 unas concentraciones > 8.000 ng/ml, en comparación con un 27% en los coinfectados no cirróticos Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes sin tratamiento previo con CD4 > 250 células/μl (mujeres) o > 400 células/μL (hombres)
Inhibidores de la proteasa 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. 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

Tabla 16 (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
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/12h + RTV 100 mg c/24 h IH moderada (Child Pugh 7-9): FPV 450 mg c/12h + RTV 100 mg c/24 h En IH grave (Child Pugh 10-15): FPV 300 mg c/12h + RTV 100 mg c/24 h (usar solución oral de FPV) En un estudio en 2 pacientes con fibrosis > 1 2 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 la monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Indinavir (IDV)	No requiere ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente). Se elimina mínimamente a través de la HD	IDV (no potenciado): IH leve a moderada: 600 mg c/8 h IH grave: no hay datos Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible IDV/r: Algunos pacientes coinfectados con VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/r 400/100 mg C/12 h o, incluso IDV/r 200/100 mg c/12 h Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible
Lopinavir (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 1250 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 aumenta el AUC de NFV 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

Tabla 16 (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	Insuficiencia hepática
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	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
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
Inhibidores de la Integrasa 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 hay estudios. Utilizar con precaución
Inhibidores correceptor CCR5 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 IPs (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 (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)	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, 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.

*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 concentraciones plasmáticas similares a las alcanzadas con 200 mg en cápsulas.

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 T 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 TDF independientemente de la cifra de linfocitos T CD4 (B-II).
- En pacientes sin necesidad de tratamiento frente al VHB, si se inicia un TAR se recomienda que incluya TDF (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 diferentes^{598–601}. La incidencia real es difícil de estimar por problemas metodológicos⁶⁰². 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 la elevación mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad de ALT y/o AST⁶⁰³. Sin embargo, esta definición está limitada porque no considera el fallo hepático, no tiene en cuenta la hepatotoxicidad colestásica o mixta y es 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 transaminasa basales⁶⁰⁴.

No está completamente aclarado si la presencia de fibrosis significativa (\geq F2), avanzada (F3) o cirrosis aumenta el riesgo de toxicidad hepática por TAR, y es posible que ello dependa de los fármacos 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 avanzada⁶⁰⁵, en otras cohortes y en estudios observacionales específicos con FPV, ATV o RAL este hecho no se ha confirmado^{570,606–608}.

En pacientes coinfectados por VIH-1 y VHC el tratamiento de la hepatitis C reduce de modo notable el riesgo de toxicidad hepática⁶⁰⁹.

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, reacción de hipersensibilidad o hipertransaminemia grado 4 (B-III).
- En caso de hepatitis asintomática con hipertransaminemia 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 la 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 eficacia y seguridad no están comprometidas. Sin embargo, en la insuficiencia hepatocelular se reduce el metabolismo de fármacos vía citocromo P450 y la glucuronooconjugación. Los niveles plasmáticos de EFV aumentan en pacientes cirróticos en mayor medida que los de los inhibidores de la proteasa^{544,610}, por lo que, si se usa EFV en pacientes con insuficiencia hepatocelular, debería hacerse con monitorización de niveles de fármaco, para evitar la sobrexposición al mismo o, al menos, con vigilancia estrecha de efectos adversos.

En el caso de los IP/r, solamente se disponen 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 control para prevenir y evitar efectos adversos o fracaso virológico⁶¹¹. Se estima que esta conducta debe seguirse con otros IP/r.

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 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 inhibidores de la proteasa es superior al de EFV en este escenario (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 en pacientes coinfectados por el VIH-1 es aún la combinación de interferón pegilado y ribavirina^{610,612–616}. No obstante, existe la posibilidad de conseguir inhibidores de la proteasa del VHC por vía del uso compasivo para enfermos infectados por VHC con genotipo 1 muy concretos. Del mismo modo, se están desarrollando varios ensayos clínicos en los que se están analizando la eficacia y la seguridad de la combinación de interferón pegilado, ribavirina y un antiviral directo frente al VHC, en algunos casos con resultados muy prometedores^{617,618}. Por ello, es bastante probable que a medio plazo el estándar de tratamiento frente al VHC, al menos frente a genotipo 1, sea una combinación de 3 fármacos, incluyendo un antiviral directo.

Por otro lado, se han descrito brotes de hepatitis aguda C en homosexuales infectados por VIH-1^{619–621}, para cuyo tratamiento se recomienda interferón pegilado, en caso de que la viremia C persista detectable a las 12 semanas durante un tiempo no bien definido^{621–625}.

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 ZDV⁶²⁶, aumento de la toxicidad mitocondrial con ddI y d4T^{627,628} o pancreatitis, acidosis láctica y descompensación de la cirrosis con ddI^{627–629}. Un segundo mecanismo potencial por el que los ITIAN pueden influir 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^{630–632}, hallazgo que no se ha confirmado en otros trabajos^{633–635}.

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 C⁶³⁶. 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-transferasa⁶³⁷.

Los inhibidores de la proteasa del VHC se eliminan también por la vía del citocromo P-450. Debido a ello, pueden interactuar 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 pueden 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 ninguno de estos fármacos⁶³⁸, lo que permite su coadministración sin ajuste de dosis. Del mismo modo, cuando RAL y telaprevir son administrados a un mismo paciente, no se producen modificaciones de las concentraciones plasmáticas de ninguno de los 2 fármacos que comprometan su eficacia o su seguridad⁶³⁹. La información actualmente disponible sobre las interacciones entre boceprevir y los FAR es más limitada. 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 con TDF⁶⁴⁰. El estudio P05411, en el que solo se restringió el uso de ZDV, ddI, d4T y de los ITINN, ha mostrado altas tasas de respuesta a las semanas 12 y 24 en el brazo tratado con interferón pegilado, ribavirina y boceprevir, con una tolerabilidad similar a la de pacientes mono infectados y sin efectos aparentes sobre el control de la replicación del VIH-1. Ello sugiere que no deberían existir interacciones clínicamente significativas entre boceprevir y los FAR usados en este estudio, pero aún deben comunicarse los resultados de estudios farmacocinéticos específicos.

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 la ribavirina con ddI (A-I).
- Se evitará el uso simultáneo de ribavirina con 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, 3TC, FTC, ATV/r, RAL o EFV, aunque en este último caso se debe aumentar la dosis de telaprevir a 1.125 mg/8 h (B-I).
- No disponemos en la actualidad de datos farmacocinéticos suficientes como para recomendar el uso de ningún antirretroviral específico junto con boceprevir. Se desaconseja la coadministración de boceprevir y EFV (B-III).

Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados

Los FAR activos frente al VIH-1 y al VHB son 3TC, FTC y TDF^{641–644}. Si alguno de ellos se retirara de un TAR que fracase, puede aparecer en pacientes coinfectados por VHB un rebrote del virus con daño hepatocelular⁶⁴⁵. El tratamiento de la hepatitis por VHB con 3TC o FTC en monoterapia facilita la aparición de resistencias al VIH-1^{644,646,647}, por lo que se deben usar siempre en combinación. El uso de 3TC 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 posible⁶⁴⁸. Entecavir, fármaco activo frente al VHB, ha demostrado actividad frente a VIH-1 y capacidad para inducir igualmente mutaciones, como la M184V⁶⁴⁹.

Recomendaciones

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

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^{650–656}. 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^{657–659}. 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 ella. Por todo ello se prevé que a medio y largo plazo la frecuencia de nefropatía se incremente entre pacientes infectados por el VIH-1^{658,659}. 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 estos. El ajuste de las dosis de los ARV tiene una gran importancia clínica, pues su omisión puede originar complicaciones e interacciones farmacológicas potencialmente

graves⁶⁶⁰. Diversos estudios han demostrado que los errores en la dosificación de FAR en caso de ERC son más frecuentes de lo esperado^{661,662}.

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 maraviroc en insuficiencia renal crónica son muy escasos, pero dado que fundamentalmente se metaboliza por vía hepática, es muy probable que no requiera modificación de dosis en la ERC en ausencia de 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 renal⁶⁶³. Por ello, reducciones leves o moderadas del FG pueden pasar inadvertidas 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 MDRD (Modified Diet for Renal Disease Group)⁶⁶², de Cockcroft-Gault⁶⁶⁴, o la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁶⁶⁵.

Ecuaciones utilizadas para la estimación del filtrado glomerular

1. Cockcroft-Gault

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

Calculadora automática en:

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

2. MDRD (Modification of Diet for Renal Diseases)

$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [CrP \text{ (mg/dl)}]^{-1,154} \times [\text{edad (años)}]^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si es mujer)} \times 1,212 \text{ (si es de raza negra)}$

Calculadora automática en:

<http://nephron.org/cgi-bin/MDRD.GFR/cgi>

3. CKD-EP I (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$FG \text{ (ml/min)} = 141 \times \min (CrP/\kappa, 1) \times \max (CrP/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ edad} \times 1,018 \text{ (si es mujer)} \times 1,159 \text{ (si es de raza negra)}$

Calculadora automática en:

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

CrP: creatinina plasmática; min: valor mínimo de CrP/κ o 1; max: valor máximo de CrP o 1; A: -0,329 para mujeres y -0,411 para varones; K: 0,7 para mujeres y 0,9 para varones.

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, ITINN y RAL no precisan ajuste de dosis (A-I).

Tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis

La pauta estándar de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH-1 tiene la misma eficacia que en la población general. Por lo tanto, las recomendaciones en cuanto a regímenes

de tratamiento de la tuberculosis para la población general son aplicables a pacientes infectados por el VIH-1⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁹.

La pauta de tratamiento de la tuberculosis actualmente recomendada para adultos no infectados por el VIH-1 es una combinación de rifampicina e isoniacida, suplementada durante los 2 primeros meses del tratamiento con pirazinamida. La adición de un cuarto fármaco al régimen de tratamiento no aumenta la actividad bactericida ni esterilizante del régimen pero proporciona una protección suplementaria frente al desarrollo de mutantes resistentes. En general, pero especialmente en el ámbito de la infección por el VIH-1, es recomendable que estos fármacos se administren en coformulaciones galénicas, ya que ello facilita la cumplimentación del tratamiento, mejora la adherencia al mismo, evita la realización de monoterapias y, con ello, el desarrollo de resistencias secundarias a fármacos antituberculosos^{668,669}.

Diversos estudios han demostrado que la eficacia de rifabutina en el tratamiento de la tuberculosis es equivalente a la de rifampicina^{668,670}. Una ventaja de rifabutina sobre rifampicina es su menor capacidad de provocar interacciones farmacocinéticas con FAR. Sin embargo, no disponer de coformulaciones galénicas que incluyan rifabutina supone una desventaja importante, ya que su uso aumenta la complejidad del tratamiento y dificulta su cumplimentación al aumentar el número de fármacos y comprimidos, lo que puede posibilitar la realización de monoterapias y, con ello, el desarrollo de mutantes resistentes.

El tratamiento concomitante de la infección por el VIH-1 y de la tuberculosis conlleva diversos inconvenientes. Las interacciones entre FAR y antituberculosos, el solapamiento de toxicidad de ambos, el desarrollo o presencia de resistencia y el elevado número de fármacos y comprimidos necesarios son algunas de los problemas que limitan las opciones terapéuticas y dificultan el tratamiento de ambas enfermedades.

Rifampicina induce el metabolismo de los ITINN y provoca una disminución de sus concentraciones plasmáticas⁶⁷¹⁻⁶⁷⁶. Sin embargo, entre los ITINN, rifampicina afecta más a la farmacocinética de NVP que a la de EFV^{675,676}. No hay datos sobre el uso de ETR en pacientes con tuberculosis.

El uso de regímenes TAR basados exclusivamente en combinaciones de ITIAN evitaría las interacciones de los FAR con rifampicina. Sin embargo, el uso de regímenes de TAR basados exclusivamente en combinaciones de ITIAN solo se encuentra recomendado en aquellos casos en los que no sea posible el uso de ITINN o IP/r o inhibidores de la integrasa. Además, no se disponen de datos publicados de la eficacia y seguridad del TAR basado en ITIAN administrado junto a rifampicina en pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis.

Rifampicina causa un descenso del AUC de RAL (40%) que podría ser compensado aumentando la dosis de RAL hasta 800 mg BID⁶⁷⁷. Aunque la dosis de RAL coadministrado con rifampicina no ha sido determinada y se encuentra bajo evaluación en un ensayo clínico (Clinicaltrials, código NCT00822315), las agencias reguladoras recomiendan duplicar la dosis de RAL (FDA. Isentress; Prescribing Information. Version July 8, 2009; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Isentress: Ficha técnica. Marzo 2010). La experiencia clínica del uso de RAL en pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis que reciben rifampicina es muy limitada⁶⁷⁸. Por este motivo y por el elevado coste de la dosis de 1.600 mg/día, el uso de RAL en pacientes con tuberculosis debe considerarse alternativo.

Rifampicina induce el metabolismo de MVC, que podría ser compensado incrementando la dosis de MVC a 600 mg cada 12 h (European Medicines Agency. Celsentri. EPAR, Product Information). Sin embargo, la experiencia de MVC en pacientes con tuberculosis es muy limitada⁶⁷⁹. Por ello, el uso de MVC en pacientes con tuberculosis debe considerarse solamente cuando otras opciones no sean posibles.

El uso combinado de IP/r con rifampicina plantea serios problemas de toxicidad^{680–682} y reducción de niveles plasmáticos del IP, por lo que el uso concomitante está contraindicado.

El uso de rifabutinina en lugar de rifampicina para permitir el uso de IP es una estrategia no exenta de riesgos, ya que no se ha establecido la dosis óptima de rifabutinina cuando se usa junto con un IP/r. Así, se han descrito fracasos de tratamiento antituberculoso con aparición de resistencias en pacientes con inmunodepresión avanzada tratados con IP/r y rifabutinina a dosis de 150 mg/48 h o 3 veces por semana^{683,684}. Además, el uso de rifabutinina incrementa la complejidad del tratamiento antituberculoso al impedir el uso de formulaciones galénicas de combinaciones de fármacos antituberculosos. Por todos estos motivos, el uso simultáneo de rifabutinina e IP/r debería ser evitado y, si es posible, valorar otras alternativas terapéuticas.

En la actualidad disponemos de información procedente de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que permiten establecer el tiempo óptimo para comenzar el TAR en pacientes con tuberculosis^{424–426,685}. El ensayo clínico SAPIT⁶⁸⁵ demostró que el TAR debe iniciarse durante el tratamiento de la tuberculosis, ya que los pacientes que lo iniciaron después de haberlo finalizado tuvieron una mayor mortalidad (12,1 frente a 5,4 muertes por 100 pacientes-año). El ensayo clínico CAMELIA⁴²⁶ demostró en pacientes con tuberculosis que estaban muy inmunodeprimidos (mediana CD4 de 25 células/ μ l) que el TAR precoz (antes de 2 semanas del antituberculoso) redujo de forma significativa la mortalidad (8,3% frente al 13,8%) con respecto a iniciarlo después de la semana 8 del tratamiento antituberculoso. En todos estos ensayos clínicos el TAR precoz se acompañó de una mayor incidencia de SIRI pero sin mortalidad. Estos excelentes resultados del TAR precoz en pacientes con infecciones oportunistas no se han podido confirmar en la meningitis tuberculosa. Un ensayo clínico efectuado en Vietnam ha demostrado que el TAR precoz no redujo la mortalidad de la meningitis tuberculosa³⁰⁴. Se desconoce la causa, pero probablemente el peor manejo clínico de esta infección oportunista en un país con recursos escasos y el SIRI en un compartimento cerrado podría justificarlo.

Recomendaciones

- En pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis se debe iniciar el TAR durante el tratamiento de la tuberculosis, ya que aumenta la supervivencia (A-I).
- En pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis y con cifras de linfocitos CD4 < 50 células/ μ l se debe iniciar el TAR en las primeras semanas del tratamiento de la tuberculosis, ya que ello reduce el riesgo de muerte (A-I).
- En pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis y con cifras de linfocitos CD4 > 50 células/ μ l se puede diferir el inicio del TAR hasta finalizar la fase de inducción del tratamiento de la tuberculosis, ya que ello reduce el riesgo de efectos adversos y SIRI sin comprometer la supervivencia (A-I).
- La pauta estándar de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH-1 tiene la misma eficacia que en la población general; por tanto, las recomendaciones en cuanto a regímenes de tratamiento realizadas para la población general son aplicables a pacientes infectados por el VIH-1 (A-I).
- Los regímenes basados en rifampicina se consideran de uso preferente en el tratamiento de la tuberculosis (A-I).
- Un régimen basado en EFV a dosis de 600 mg/día se considera el TAR de uso preferente para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis (A-I).
- En pacientes en los que no es posible utilizar EFV, un régimen basado en NVP sería la opción de TAR alternativa (A-I).
- En caso de no poder utilizar EFV o NVP, no existen evidencias para recomendar otras opciones de TAR. Se puede considerar el

empleo de otras pautas de tratamiento basadas en RAL o MRV u otras estrategias, como el uso de rifabutinina con un IP/r (C-III).

- Los pacientes con meningitis tuberculosa (y criptocócica) constituyen un grupo de pacientes difíciles de tratar no solo por la gravedad intrínseca de la infección sino también por las consecuencias nocivas del deterioro paradójico del SIRI (B-II).

Infección por el VIH-2

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) posee una organización genómica similar al VIH-1, aunque presenta respecto a este diferencias estructurales que van a influir de forma significativa en su patogenicidad y sensibilidad a los FAR⁶⁸⁶.

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 terapia inicial o en siguientes líneas de tratamiento. 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 ITINN⁶⁸⁷, por lo que los ITINN están contraindicados. El VIH-2 es sensible a los ITIAN, aunque su barrera genética frente a estos es más baja que para el VIH-1^{688,689}. 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^{690–693}. RAL es activo frente al VIH-2⁶⁹⁴. Sin embargo, el uso de MVC en el tratamiento de la infección por 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 distintos⁶⁹⁵. Por último, el VIH 2 presenta resistencia intrínseca a ENF⁶⁹⁶.

Diversas circunstancias provocan que la toma de decisiones en 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 VIH-1 pueden no ser aplicables al VIH-2. Por último, una dificultad añadida supone 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, MRV o ENF está contraindicado para 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 inmigrantes⁶⁹⁷. 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: afecta especialmente a la población inmigrante, y en los casos de transmisión heterosexual las mujeres siguen incrementando su proporción, siempre superior a la masculina⁶⁹⁸.

Las incógnitas por resolver son muchas, dado que las mujeres no han sido incorporadas a los ensayos clínicos hasta 1993, e incluso en los más recientes su número no sobrepasa el 30%. Las diferencias biológicas y de composición corporal, por citar algunas, podrían suponer cambios, tanto en la evolución de la enfermedad como en la respuesta a la terapia o a las toxicidades farmacológicas, que no han sido suficientemente explorados^{699,700}.

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^{701–705}.

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-1⁷⁰⁶.

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^{707–709}. No obstante, no se han observado diferencias por sexo en la eficacia de los fármacos, como se describe tanto en un metaanálisis⁷¹⁰ como en los análisis específicos de eficacia según sexo de grandes ensayos clínicos^{271,286,711–714}. El inicio y la elección del TAR en la mujer tienen las mismas indicaciones y objetivos que en el hombre, con la única salvedad del número de linfocitos CD4 (menor de 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 mujer, 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), y las alteraciones asociadas a la menopausia que se ven agravadas con frecuencia por la infección por el VIH-1 y su terapia^{715,716}.

Diferencias en efectos adversos

Se han descrito diferencias entre ambos sexos en cuanto a los efectos adversos del TAR, lo que sin duda es un tema preocupante. A las evidencias aportadas por el grupo ICONA y otras cohortes⁷⁰⁰ se suman los resultados de ensayos clínicos como el FIRST⁷⁰⁹. 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^{271,286,711–713,717,718}.

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 embarazo⁷¹⁹.

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^{720,721} tiene características especiales en las mujeres, con una mayor repercusión psicológica^{722–725}.

También los efectos tóxicos del EFV sobre el SNC son más frecuentes en las mujeres y condicionan, en ocasiones, el abandono precoz de la terapia^{726,727}. Por último, aunque la osteopenia/osteoporosis es más prevalente en las mujeres con infección por el VIH-1^{728,729}, su menor densidad ósea es clínicamente irrelevante antes de la menopausia^{730–732} y cobra mayor importancia en la posmenopausia⁷³¹. 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^{271,286,710–714}, se ha observado una menor durabilidad del TAR tanto en ensayos clínicos^{711,712,714} como en estudios observacionales^{711,714,727,733–735}.

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/psiquiátricos, mayor temor a la estigmatización, excesiva preocupación por la confidencialidad... todo lo cual contribuye a dificultades en el acceso al sistema sanitario, al retraso en el inicio del TAR y a una peor adherencia⁷³⁶.

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, y 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%)⁷³⁷ 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^{738–741}.

Aunque la anticoncepción hormonal no parece interferir en la progresión de la enfermedad ni en la eficacia del TAR⁷⁴⁰, muchos de los FAR de uso común interactúan^{742–748} con los anticonceptivos hormonales aumentando o disminuyendo los niveles en sangre del 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). 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 se han realizado pocos estudios, no parece ver afectados sus niveles por NFV, NVP o EFV^{749,750}. Hay que tener en cuenta su efecto negativo sobre la densidad mineral ósea⁷⁵¹ en pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo. Con todo, por razones no aclaradas, en estudios epidemiológicos el uso de este fármaco se asocia con un mayor riesgo de adquisición de VIH-1 en mujeres jóvenes (18–24 años)⁷⁵².

Hay muy pocos datos respecto a otros tipos de anticoncepción hormonal combinada (parches de larga duración, anillos vaginales con componente hormonal, etc.), 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 de hepatotoxicidad por NVP condiciona modificaciones en su uso en mujeres con CD4 < 250 células/ μ l (A-II).
- La prescripción de antirretrovirales debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. Los contraceptivos hormonales interactúan con muchos FAR, por lo que deben ser sustituidos o complementados por otros métodos anticonceptivos (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. 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 embarazo⁷⁵³⁻⁷⁵⁵.

A continuación se resumen las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones del TAR en el embarazo y para la prevención de la transmisión vertical. Si se requiere más información se aconseja la lectura de documentos más amplios^{753,756}.

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 transmisión⁷⁵⁷.

Ante una mujer infectada por el VIH-1, la prevención de la transmisión vertical se basa en los siguientes principios: el TAR, una CVP indetectable o lo más baja posible, la prueba de resistencias, el tratamiento con AZT intravenoso durante el parto, la cesárea programada (si la CVP es > 1.000 copias/ml), el tratamiento con AZT del niño durante 6 semanas y evitar la lactancia materna^{758,759}.

El objetivo del TAR en el embarazo es conseguir y mantener una CVP indetectable.

La prueba de resistencia genotípica está recomendada para todas las embarazadas antes de comenzar el TAR, así como para las que, estando en terapia, tengan una 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 refleje mutaciones de resistencias a los fármacos elegidos⁷⁵⁸.

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

El embarazo en la mujer con infección por el VIH-1 es una situación excepcional que no debe impedir la optimización de la terapia, pero que implica unas elecciones específicas que afectan tanto a los fármacos y sus dosis (los niveles de algunos fármacos disminuyen en el segundo y tercer trimestre) al momento del inicio del TAR, como a los efectos adversos por toxicidad durante el embarazo y a los potenciales riesgos para el neonato, muchos de los cuales son desconocidos para la mayoría de los fármacos. 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, y no son recomendados 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. ZDV es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugirió riesgo de toxicidad mitocondrial en niños.
2. EFV es un fármaco potencialmente teratógeno, por lo que está contraindicado al menos durante el primer trimestre.
3. Los FAR más seguros en el embarazo son LPV⁷⁵³, ATV^{760,761}, NVP, ZDV y 3TC.
4. En algunos estudios se ha asociado el uso de IP con bajo peso al nacer⁷⁶² o prematuridad⁷⁶³.
5. 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. Se tiene escasa información de TDF, FPV e IDV y muy escasa de TPV, DRV, RAL, ETR y MVC⁷⁶⁴⁻⁷⁶⁶. Por ello se deben evitar estos fármacos, salvo en pacientes embarazadas en fracaso virológico, en cuyo caso deberemos orientarnos en función de la poca información disponible.

Existe un registro establecido en 1989 que recoge de forma prospectiva la prevalencia de malformaciones entre los expuestos durante el primer trimestre, que es del 2,9%, similar al de la población no expuesta (2,7%)⁷⁶³.

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 combinación⁷¹⁹. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces más frecuente en gestantes con CD4 > 250 células/ μ l⁷⁶⁷.

La elección del TAR en la embarazada y sus particularidades se explican detalladamente en las directrices específicas nacionales o internacionales^{753,756}.

Los datos disponibles 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 al 0,7%)^{753,767,768}. La morbilidad relacionada con la cesárea en los países desarrollados no parece ser importante⁷⁶⁹. La lactancia está contraindicada.

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 un prueba rápidamente, ya que la cesárea programada reduce la transmisión un 50% (A-II).
- El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable (A-II). Uno de los fármacos a incluir en el TAR, siempre que no haya resistencia o toxicidad grave previa documentadas, o dudas respecto a la adherencia si hay que cambiar de otro fármaco posológicamente más cómodo, debe ser ZDV, que se administrará durante el embarazo, en el parto (vía intravenosa) y al recién nacido (A-I).

Tabla 17
Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA	Paso a través de placenta (cociente RN/madre)	Carcinogenicidad (animales)	Teratogenicidad (animales)
Zidovudina	C	0,85	Sí	Sí
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,76	Sí	No
Lamivudina	C	1	No	No
Abacavir	C	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
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

- 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).
- No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico (EFV, B-III), y en la medida de lo posible deben evitarse fármacos cuyos riesgos no sean bien conocidos (FPV, TDF, DRV, TPV, ENF, MVC, ETR y RAL) (C-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 VIH-1

La epidemia de VIH-1 sigue en expansión, y se calcula que en el período 2006-2009 hubo 2.700.000 nuevas infecciones/año^{770,771}. A lo largo de 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 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^{16,772}.

Las actuaciones destinadas a lograr modificaciones de conducta no han logrado sus frutos, fundamentalmente por la diferente percepción del riesgo en la transmisión sexual^{16,772}. Una de las principales dificultades en la disminución de la transmisión sexual del VIH-1 se debe al problema de la detección de la infección VIH-1 aguda⁷⁷³, por su elevada capacidad de transmisión. Por otra parte, el diagnóstico tardío de la infección 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 TAR⁷⁷⁰. Una intervención biomédica combinada en la prevención del VIH-1 es una necesidad urgente⁷⁷⁴. En ausencia de una vacuna

preventiva, se ha planteado que el TAR puede prevenir la transmisión del VIH-1^{771,774-778}.

Papel del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión del VIH-1

Por las mismas razones que el TAR disminuyó la transmisión vertical del VIH-1 de forma espectacular, el TAR logra disminuir la incidencia de la transmisión sexual⁷⁷². Se ha visto que el TAR también disminuye la CVP en las secreciones genitales, lo que puede contribuir a la reducción de la transmisión sexual. En un metaanálisis se observó un riesgo cero con una CVP <400 copias/ml. 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 en los pacientes no tratados⁷⁷⁶.

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 infectadas⁷⁷⁷⁻⁷⁷⁹ y que tiende a cero en una cohorte de Madrid⁷⁸⁰. Sin embargo, en un estudio observacional realizado en China la transmisión en parejas serodiscordantes que recibieron TAR fue del 4,8%, frente al 3,2% de las parejas no tratadas⁷⁸¹. El estudio aleatorizado en fase-III (HPTN-052)¹⁴⁷ incluyó 1.763 parejas serodiscordantes cuyos casos índice presentaban CD4 entre 350-550 células/ μ L (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 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 (CD4 \leq 250 células/ μ L) y un caso en el grupo de inicio precoz del TAR (CD4 \geq 350 células/ μ L). Se demostró una reducción de la transmisión sexual del 96% (HR: 0,04; IC 95%; $p < 0,001$) en el grupo de TAR precoz y un retraso de la progresión clínica de la infección (HR: 0,59; IC 95%, 0,40 a 0,88; $p < 0,01$). The Cochrane Collaboration, tras una revisión de estos estudios, concluye que el TAR es una potente intervención en la prevención del VIH-1 en las parejas serodiscordantes en las que el caso índice infectado tenga una cifra de CD4 \leq 550 células/ μ L (límite superior de CD4 en la población estudiada)^{16,782}.

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 < 1 caso por 1.000 personas/año en 10 años⁷⁸³. Otro modelo similar realizado en San Francisco en varones con prácticas homosexuales mostró una disminución del 91% en la incidencia en 10 años⁷⁸⁴. Este modelo ha dado lugar a una estrategia denominada *test-and-treat*, que consistiría en una detección masiva de la infección y el inicio precoz de TAR con la finalidad de disminuir la transmisión sexual y contribuir a la eliminación de la infección por el VIH-1⁷⁷³⁻⁷⁷⁵.

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 por el VIH-1^{785,786}. Por su contribución a la disminución de la infección en la comunidad, estos estudios han sido denominados «estudios ecológicos».

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^{775,787,788}. 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. La indetectabilidad de la CVP no es una garantía absoluta de la ausencia de riesgo de contagio por vía sexual, sobre todo en la mujer. 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 de TAR para el inicio de TAR, el 20-27% de pacientes con indicación de TAR no están siendo 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 transmisión⁷⁸⁸.

Por otra parte, hasta la finalización del estudio START no se conocerán los beneficios del TAR a largo plazo en pacientes infectados y con la inmunidad conservada. En este campo persisten cuestiones importantes por determinar: la durabilidad de la protección, el balance de los beneficios y 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^{771,774,775,782,787}.

Profilaxis pre-exposición

La estrategia de la profilaxis primaria con FAR, denominada profilaxis pre-exposición (PrPE), está basada en los estudios realizados con animales, en los que demostró que FAR pueden prevenir la transmisión del VIH-1. Está dirigido 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, varones que tienen relaciones sexuales con varones y UDVP. En la actualidad están en marcha 11 estudios en fase II-III, fundamentalmente con TDF o TDF/FTC, pero comienzan también con otros fármacos (MVC, ripilvirina)^{773,789}.

El estudio CAPRISA-004, dirigido a mujeres de parejas serodiscordantes, comparó TDF al 1% en gel vaginal, antes y después del

coito, frente a placebo. Se demostró una disminución global en la incidencia de transmisión del 39%, y hasta del 54% en las mujeres con una adherencia superior al 80%⁷⁹⁰. El estudio IPREX se realizó con TDF/FTC por vía oral frente a placebo, en varones que tenían relaciones sexuales con varones con una disminución de la transmisión del 44%. La adherencia es un factor fundamental en la eficacia. En el grupo de TDF/FTC presentaron niveles detectables de ambos fármacos en el 51% de los varones seronegativos y en el 9% de los que se infectaron⁷⁹¹. En el IAS-2011 se han presentado otros estudios realizados en África (Partners PrEP study, TDF2 study) en los que TDF o TDF/FTC han mostrado una eficacia del 62-73% en parejas discordantes y en jóvenes sexualmente activos. Sin embargo, un estudio (FEM-PrEP) realizado con TDF/FTC por vía oral frente a placebo en mujeres con alto riesgo de transmisión, tuvo que ser suspendido por falta de eficacia. Las causas de este fracaso probablemente estarían relacionadas con la falta de adherencia y con inadecuados niveles de FAR en el tracto genital femenino. Se ha observado que las concentraciones alcanzadas a nivel vaginal con TDF por vía oral son muy inferiores a las obtenidas con TDF gel tópico. Los datos actuales sugieren que se precisan niveles de TDF superiores a 1.000 ng/ml en el líquido cervicovaginal para obtener una eficacia en la prevención^{787,792}.

La PrPE puede ser una estrategia apropiada, pero precisará una valoración final tras la finalización de los estudios, aunque se perfila una dificultad en su implementación a largo plazo, sobre todo relacionada con los posibles cambios en las conductas sexuales, la adherencia, el desarrollo de resistencias y su coste-efectividad⁷⁹³. 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 profilaxis post-exposición (PPE) correcta con 3 fármacos. 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%⁷⁹⁴. Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH-1 son: pinchazo profundo (OR: 15; IC95%, 6,0 a 41), presencia de sangre visible en el dispositivo (OR: 6,2; IC95%, 2,2 a 21), con un sistema recién extraído de vena o arteria (OR: 4,3; IC95%, 1,7 a 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 a 16). La PPE con monoterapia (ZDV) reduce la transmisión un 81% (OR: 0,19; IC95%, 0,06 a 0,52)⁷⁹⁵. No existen estudios comparados que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el momento de inicio, la duración o los fármacos o combinaciones para emplear tras una exposición accidental.

Por modelos animales y estudios de caso-control 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 o 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 fármacos sea mejor que con 2, aunque prevalece la opción de indicar triple terapia de modo similar al TAR de inicio. La elección de los FAR dependerá de los efectos adversos potenciales y de las preferencias de los sanitarios, teniendo en cuenta que la intolerancia a los FAR entre el personal sanitario es muy elevada (50%)^{796,797}.

Para establecer la necesidad de profilaxis debemos conocer el tipo de exposición y solicitar, tras consentimiento informado, serología rápida frente al VIH-1, VHB y VHC del paciente fuente y del trabajador.

En las exposiciones que precisen profilaxis se recomienda un TAR que incluya 2ITIAN, con un IP potenciado. En los casos en

los que no pueda administrarse un TAR basado en IP, o que sea intolerante, se sustituirá este por EFV, recordando que no puede administrarse en embarazadas. La combinación de ZDV + 3TC + TDF también podrían ser una buena opción. La NVP no es aconsejable por la posible toxicidad cutánea o hepática^{796–799}.

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%⁷⁹⁹. En el Reino Unido, un estudio reciente de la Health Protection Agency mostró que en el 20% de casos con exposición manifiesta a pacientes con infección 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 exposición⁸⁰⁰.

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. MVC, RAL o ENF no se recomiendan 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 fuente⁸⁰¹.

La PPE debe iniciarse lo antes posible, preferentemente en las primeras 4 h y nunca más tarde de las 72 h tras la exposición. Algunas guías, como las del estado de Nueva York, son más restrictivas y recomiendan no realizar PPE cuando han transcurrido más de 36 h. También recomiendan pautas de PPE que incluyan 3 ITIAN para cualquier exposición significativa. En aras a mejorar la adherencia recomiendan utilizar las asociaciones coformuladas (TDF/FTC + ZDV o AZT/3TC + TDF), y utilizan los IP/r y los ITINN en los usos alternativos⁸⁰². En la adaptación del US Public Health Service, de la guía de CDC del año 2005, recomiendan en los accidentes de bajo riesgo —en los que el paciente fuente tiene un CVP ≤ 1.500 copias/ml— un pauta de PPE con 2 FAR. En el caso de que el paciente fuente presente una infección sintomática, tenga sida, CVP elevada o una infección aguda, recomiendan una PPE con 3 FAR⁸⁰³.

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

Recomendaciones

- Los servicios sanitarios deben disponer de un manual 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 4 h, y hasta las 72 h. Su duración será de 4 semanas (A-II).
- No se recomienda iniciar PPE pasadas las 72 h de la exposición (A-III).
- Cuando esté indicada la PPE se recomienda una pauta convencional con 3 FAR. Se recomiendan combinaciones fijas (TDF + FTC o ZDV + 3TC), asociadas a un IP/r. Si no se puede administrar TAR

basado en IP/r, podría sustituirse el IP/r por EFV o bien una terapia con 3 ITIAN: ZDV/3TC + TDF o TDF/FTC + ZDV (A-III).

- Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencia a uno o varios fármacos, 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 VIH-1, en estudios observacionales realizados principalmente en mujeres víctimas de violaciones, en hombres con prácticas homosexuales, 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 los datos disponibles sobre accesibilidad y seguridad han conducido a una amplia aceptación^{794,804}.

El mayor riesgo de transmisión es la relación anal receptiva no protegida (0,5-3%) con varón infectado por VIH-1, seguido del intercambio de jeringuillas (0,67%), la punción percutánea con aguja usada por persona infectada por VIH-1 (0,3%), la relación vaginal receptiva (0,05-0,8), o la vaginal o anal insertiva (0,05-0,065). La relación orogenital receptiva e insertiva tiene un riesgo menor (0,005-0,01)^{794,804–806}. Sin embargo, recientemente se ha estudiado el riesgo de transmisión por acto sexual en 1.381 varones homosexuales entre los años 2001-2004. La transmisión en la relación anal receptiva fue del 1,43% (IC 95%, 0,48 a 2,85) si existía eyaculación y del 0,65% (IC 95%, 0,15 a 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 a 0,24) y del 0,62% (IC 95%, 0,07 a 1,68) en varones no circuncidados⁸⁰⁷. Es muy importante recordar que, en la era 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 o 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» y relajar la seguridad en las prácticas sexuales o de las inyección de drogas. Sin embargo, se ha demostrado que si la PPE no ocupacional se acompaña de la oportuna intervención educativa, se pueden reducir las prácticas de riesgo⁸⁰⁸. 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^{794,797,804}. 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 existentes⁸⁰⁹. Estudios de coste-eficacia demuestran que la PPE es coste-efectiva únicamente en las relaciones de alto riesgo con fuentes documentadas HIV positivas⁸⁰⁴.

Tabla 18
Recomendaciones de profilaxis postexposición

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
	Accidente percutáneo con instrumento cortante o aguja i.m./s.c. o sutura	VIH-1+
Secreciones genitales	Contacto > 15 min con mucosas o piel no intacta	
	Sexo anal o vaginal	VIH-1+, o desconocido pero con factores de riesgo
UDVP	Sexo oral receptivo con eyaculación	VIH-1+
	Intercambio de jeringuilla o agujas	VIH-1+
Régimen terapéutico: TDF/FTC + IP/r (ver tabla 4)		
Alternativas*: AZT + 3TC + IP/r TDF/FTC/EFV AZT/3TC + EFV AZT/3TC + TDF		

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

* En casos de intolerancia o imposibilidad de usar TAR basados en IP/r.

Recientemente se ha publicado la revisión más extensa de PPE no ocupacional con datos de la cohorte suiza⁸¹⁰. Desde el año 2006 no se recomienda ninguna profilaxis en la exposición sexual a un paciente con infección VIH-1 en TAR estable y con CVP < 50 copias/ml durante más de 6 meses. En el 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 una facilidad de acceso de la PPE. El 72% de las solicitudes habían tenido una exposición heterosexual. En el 23% de los episodios el paciente fuente tenía una infección 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. Completaron la PPE el 60%, presentaron efectos adversos el 64% y se perdió en el seguimiento el 16%. Se detectaron 2 seroconversiones, pero no fueron fracasos de la profilaxis. También en estudios realizados en Australia y Nueva York se observó un amplio conocimiento de la disponibilidad de PPE en varones que tienen relaciones sexuales con varones, sobre todo en caso de parejas serodiscordantes, relaciones esporádicas frecuentes y relaciones anales receptivas no protegidas^{811,812}. 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 la 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 grupos⁸⁰⁸.

En las recomendaciones de los CDC⁸⁰⁵ y del SPNS/Gesida⁷⁹⁸ 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 el supuesto 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. En este sentido, los que presentan una mayor concentración en el tracto genital, respecto a la plasmática, son los análogos: 3TC, FTC, ZDV y TDF. Los IP/r, ATV y LPV mantienen concentraciones genitales inferiores a los ITIAN. EFV no es aconsejable porque presenta una concentración genital un 10% inferior de la plasmática y por su teratogenicidad^{787,792,813}.

Históricamente la tolerabilidad y la adherencia de la PPE no ocupacional eran muy bajas, con abandonos del 22 al 76%, con la toxicidad como principal causa del abandono^{797,804}. Por ello, las guías americanas y las de la OMS optan por 2 FAR (2 ITIAN) para mejorar la adherencia y recomiendan un tercer fármaco en los casos de mayor riesgo. En cambio, las guías europeas y las británicas recomiendan TDF/FTC + LPV/r⁸¹⁴. La tolerabilidad ha mejorado con las nuevas pautas⁸⁰⁴. En el año 2010 se comunicó la experiencia francesa⁸¹⁵ con 249 pacientes tratados con TDF/FTC + LPV/r, con el 22% de abandonos, y la experiencia holandesa⁸¹⁶ con 139 pacientes con ZDV/3TC + ATV/r, de los que el 91% completaron el tratamiento. Sin embargo, la toxicidad no es el único factor relacionado con la adherencia, dado que en la experiencia holandesa observaron que los varones que mantienen relaciones homosexuales que habían tenido una exposición con un paciente con infección VIH-1 conocida finalizaron la pauta, a pesar de que algunos presentaban efectos adversos más importantes que otros que suspendieron. Se ha comunicado una experiencia española con 255 pacientes aleatorizados a ZDV//3TC + LPV/r o ZDV/3TC + ATV (400 mg QD). La tolerancia fue buena, pero las pérdidas de seguimiento fueron elevadas⁸¹⁷.

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 serán iguales 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 terapia antirretroviral tiene un elevado coste, y en un entorno donde los recursos son limitados es necesario gestionar 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 600 euros. En la tabla 19 se indica el precio de venta de laboratorio (PVL) de los antirretrovirales disponibles en España en octubre de 2011, así como el PVL con la deducción obligatoria del 7,5% sobre el precio de compra de medicamentos no genéricos

Tabla 19

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

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^a	Coste/unidad ^a	Unidades/mes	Coste mensual de la pauta (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^a	Pauta
<i>Análogos de nucleósido y nucleótido</i>								
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
Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^a	Coste/unidad ^a	Unidades/mes	Coste mensual de la pauta con descuento del 7,5% ^a	Pauta
<i>Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación</i>								
Abacavir+ Lamivudina	Kivexa	600/300 mg 30 comp	355,54	342,03	11,40	30	342,04	Kivexa 1c/24 h
Emtricitabina + Tenofovir	Truvada	200/245 mg 30 comp	432,73	416,29	13,88	30	416,29	Truvada 1c/24 h
Zidovudina + Lamivudina	Combivir	150/300 mg 60 comp	290,41	279,38	4,66	60	279,38	Combivir 1c/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
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</i>								
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
Etravirina	Intelence	100 mg 120 comp	420	404,04	3,37	120	404,04	ETR 200 mg/12 H
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos</i>								
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir	Atripla	600 mg 200 mg 245 mg comp	701,08	674,44	22,48	30	674,44	Atripla 1c/24 h

Tabla 19 (Continuación)

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^a	Coste/unidad ^a	Unidades/mes	Coste/mes ^a	Coste/mes RTV ^a	Coste mensual de la pauta con descuento del 7,5% ^a	Pauta
<i>Inhibidores de la proteasa</i>										
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 1000/100 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
Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación	Coste (PVL)	Coste (PVL – 7,5% + 4% IVA) ^a	Coste/unidad	Unidades/mes	Coste mensual de la pauta con descuento del 7,5% ^a	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 coreceptores 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 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.

^b Se indica el PVL a octubre de 2011, así como el PVL con descuento del 7,5% + 4% IVA.

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

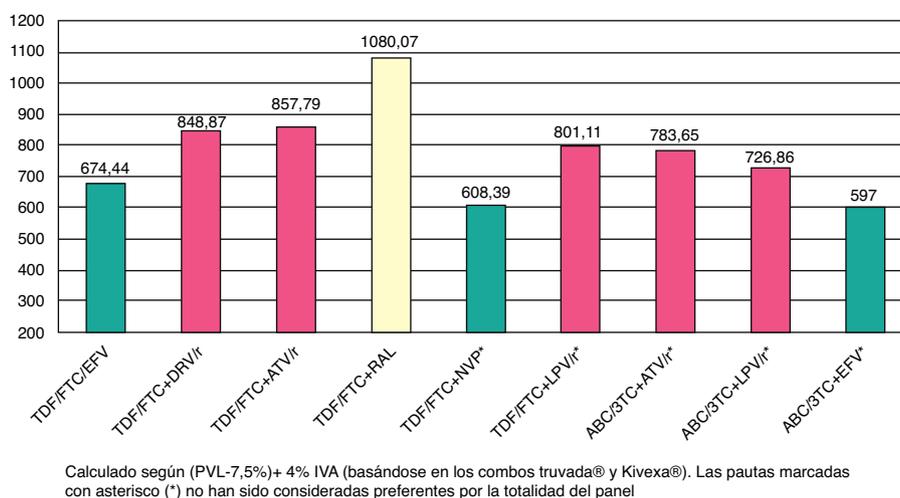


Figura 1. Coste mensual de los tratamientos preferentes (según la tabla 4).

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). A pesar de que pueden existir variaciones entre los precios finales que pueden diferir 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 la 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 del Gesida y SPNS de enero de 2011⁸¹⁸. 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 publica 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, GlaxoSmith Kline 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 pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Abbott Laboratories, Gilead Sciences y GlaxoSmith Kline.

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, 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 educativas para Janssen.

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

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

José Ramón Blanco ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, 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, Glaxo Smith Kline, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educativas para Gilead Sciences y Bristol-Myers Squibb.

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

Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith Kline, Janssen y Merck.

Pere Domingo ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, 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, 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 desarrollos de presentaciones educacionales para Abbott Laboratories.

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

Félix Gutiérrez ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith Kline, 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, GlaxoSmith Kline, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educacionales 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 Maria Llibre ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer, Roche y ViiV Healthcare, ha recibido compensación económica por charlas de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmith-Kline, Jansen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche y ViiV, así como pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para Boehringer-Ingelheim, Merck y ViiV.

José López Aldegue ha recibido una gratificación económica de Gesida por su labor como redactor, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen 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, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Josep Mallolas ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, 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 educacionales para Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare.

Celia Miralles ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, 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, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educacionales 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, 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.), ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Glaxo Smith Kline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Theravance y ViiV Healthcare. Durante el año 2011 tuvo 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, 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, Roche y ViiV Healthcare.

M. Jesús Pérez Elías ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de los laboratorios Abbott, Gilead Sciences, Janssen 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 educacionales para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

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

Rosa Polo declara no tener conflicto de intereses.

Antonio Rivero ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de los laboratorios Abbott, 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 educacionales 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 desarrollos de presentaciones educacionales 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 conflicto de intereses.

Agradecimientos

La Junta Directiva de Gesida y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de Marisa Alvarez, Ángel Burgos, Manuel Cotarelo, Carlos Dueñas Gutiérrez, Javier Espinosa, Pedro Ferrer, Oscar L. Ferrero, Mar Franco, Raquel González, Raúl González, Henar Hevia, Francisco Ledesma, Marta Palazuelos, Enrique Redondo, Óscar Serrano, Omar Sued y Belén Vendrell que han contribuido a mejorar la redacción y enriquecer el contenido del documento.

Anexo 1.

Listado de autores

A.1. Coordinadores

Juan Berenguer^a, Pere Domingo Pedrol^b, Rosa Polo^c.

A.2. Redactores

Koldo Aguirrebengoa^d, Vicente Estrada^e, Félix Gutiérrez Roderó^f, Hernando Knobel^g, Josep M. Llibre^h, Celia Mirallesⁱ, José M. Miró^j, Antonio Rivero^k, Jesús Santos^l, Montserrat Tuset^l.

A.3. Revisores

Antonio Antela^m, Victor Asensiⁿ, José R. Arribas^o, José Ramón Blanco^p, Vicente Boix^q, Esteban Martínez^j, Federico García^r, José M. Gatell^j, Josep Mallolas^j, Santiago Moreno^s, Rosario Palacios^l, María Jesús Pérez Elías^s, Juan Antonio Pineda^f, Francesc Vidal^u.

A.4. Redactor general

José López Aldegue^v.

^aHospital Gregorio Marañón, Madrid; ^bHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ^cSecretaría Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid; ^dHospital de Cruces, Bilbao; ^eHospital Clínico, Madrid; ^fHospital General Universitario, Elche; ^gHospital del Mar, Barcelona; ^hHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁱHospital Xeral, Vigo; ^jHospital Clínic - IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona; ^kHospital Reina Sofía, Córdoba; ^lHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ^mHospital Clínico Universitario, Santiago; ⁿHospital

Universitario Central de Asturias, Oviedo; ^oHospital La Paz, IdiPAZ, Madrid; ^pHospital San Pedro, Logroño; ^qHospital General Universitario, Alicante; ^rHospital Universitario San Cecilio, Granada; ^sHospital Ramón y Cajal, Madrid; ^tHospital Virgen de Valme, Sevilla; ^uHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; ^vHospital Universitari La Fe, Valencia.

Bibliografía

1. 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.
2. 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 (actualización enero 2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:209.e1-103.
3. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010;304:321-33.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1-167 [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
5. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis.* 2001;32:851-4.
6. 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.
7. Knobel H, Polo R, Escobar I, coordinadores. Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización junio de 2008) [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida.dcyrc2008.adherenciaTAR.pdf>
8. 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.
9. 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.
10. Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:212-20.
11. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ.* 2004;170:229-38.
12. 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.
13. 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.
14. Plana M, García F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet.* 1998;352:1194-5.
15. 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.
16. Centers for Disease Control, Prevention. Compendium of evidence-based HIV prevention interventions. 2009 [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/evidence-based-interventions.htm
17. Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suarez-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 Suppl 5:6-88.
18. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis.* 1996;173:321-9.
19. 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.
20. 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.
21. Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Réquiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc).* 1999;113:375-8.
22. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzaczec 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Garcia F, Vidal C, Plana M, Cruceta A, Gallart MT, Pumarola T, et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4+ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30:392–4.
27. Dronda 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.
28. 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.
29. 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.
30. Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, De LA, Pagano G, et al. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis*. 2007;45:650–3.
31. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count <200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS*. 2007;21:1711–5.
32. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershow RC, Katzenstein DA, et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. Virology Quality Assurance Program. *AIDS*. 1999;13:2269–79.
33. 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.
34. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS*. 1998;12:9–14.
35. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS*. 1998;12:1619–24.
36. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med*. 2001;135:954–64.
37. Huang W, De GV, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001;183:1455–65.
38. Hicks C, King MS, Gulick RM, White Jr. AC, Eron Jr. JJ, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS*. 2004;18:775–9.
39. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med*. 2005;13:96–100.
40. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco Jr. J, Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1030–7.
41. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:1967–9.
42. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:483–93.
43. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 2001;286:171–9.
44. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D, et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS*. 2003;17:768–70.
45. Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernandez-Rivera J, Garcia-Garcia JA, Ramos A, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther*. 2002;7:251–6.
46. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:803–5.
47. Macias J, Palomares JC, Mira JA, Torres MJ, Garcia-Garcia JA, Rodriguez 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. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:699–704.
49. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med*. 1996;2:625–9.
50. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS*. 2001;15 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 nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS*. 2002;16:47–52.
55. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Franssen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis*. 1998;177:1514–20.
56. Fatkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, Schwenk A, Franzen C, Reiser M, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS*. 1999;13:1485–9.
57. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2001;15:1089–95.
58. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, Collier A, Feinberg J, Ribaud H, et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naïve, human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:918–23.
59. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:20–30.
60. Dieleman JP, Gyssens IC, Van der Ende ME, De Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*. 1999;13:473–8.
61. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS*. 2002;16:290–1.
62. Gonzalez-Requena D, Nunez 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. Gutierrez 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. Gonzalez de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-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 Rio R, Gonzalez de Requena D, Rodriguez-Albarino A, Gonzalez-Lahoz J, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2004;38:430–2.
66. Gutierrez 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 U S A*. 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, Respess 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 (Virtual Phenotype). *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, Rodriguez C, Colomina J, Tuset C, Garcia 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 TJ, Ropero F, Fernández S, et al. Prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en la provincia de Málaga. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:141–5.
86. Sánchez Oñoro M, Lopez 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, Perez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Perez-Romero P, Perez-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). *Antiviral Res.* 2011;91:150–3.
88. 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.
89. Balduin M, Oette M, Daumer MP, Hoffmann D, Pfister HJ, Kaiser R. Prevalence of minor variants of HIV strains at reverse transcriptase position 103 in therapy-naïve patients and their impact on the virological failure. *J Clin Virol.* 2009;45:34–8.
90. 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.
91. 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.
92. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, Rauch P, Burgisser P, Yerly S, et al. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and -adherent patients. *Clin Infect Dis.* 2009;48:239–47.
93. Coovadia A, Hunt G, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Barry G, et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;48:462–72.
94. Peuchant O, Thiebaut R, Capdepon S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P, et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:1417–23.
95. 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.
96. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, De LA, 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.
97. Li Z, Paredes R, Ribaldo 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondaino V, Montagne N, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. *The Viradot Study: week 48 follow-up.* *Antivir Ther.* 2000;5:65–70.
102. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 2002;16:209–18.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Perez-Elias MJ, Garcia-Arota I, Munoz 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Chueca N, Garrido C, Alvarez 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.
120. Poveda E, Seclen E, Gonzalez MM, Garcia 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.
121. Seclen E, Garrido C, Gonzalez MM, Gonzalez-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.
122. 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.
123. McGovern R, Dong W, Zhong X, Knapp D, Thielen A, Chapman D, et al. Population-based sequencing of the V3-loop is comparable to the enhanced sensitivity profile assay in predicting virologic response to maraviroc of treatment-naïve patients in the MERIT trial. *En: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2010. Abstract 92.
124. Poveda E, Alcami J, Paredes R, Cordoba J, Gutierrez 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.

125. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De LA, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:394–407.
126. Stekler J, Collier A. Treatment of primary HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:81–7.
127. 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.
128. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1452–8.
129. 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.
130. 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.
131. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1943–54.
132. 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.
133. Lindback S, Thorstenson R, Karlsson AC, Von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS.* 2000;14:2333–9.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Socias 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.
138. Dalmau 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.
139. 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.
140. Markowitz M, Mohri H, Mehndru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet.* 2005;365:1031–8.
141. 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.
142. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet.* 2004;363:619–22.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Rieder P, Joos B, Von Wyl V, Kuster H, Grube C, Leemann C, et al. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. *AIDS.* 2010;24:1177–83.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Kinloch-de LS. Treatment of acute HIV-1 infection: is it coming of age? *J Infect Dis.* 2006;194:721–4.
158. 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.
159. 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.
160. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Claromonte 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.
161. 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.
162. Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A, et al. Virological and immunological effects of short course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS.* 2002;16:2049–54.
163. Fidler S, Fraser C, Fox J, Tamm N, Griffin JT, Weber J. Comparative potency of three antiretroviral therapy regimens in primary HIV infection. *AIDS.* 2006;20:247–52.
164. Apuzzo LG, Vaida F, Gallant JE, Ernstrom 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.
165. Lennox JF, 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.
166. 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: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract No 148LB.
167. 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 Maraviboost Study. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract No 547.
168. Chaix ML, Descamps D, Wirden M, Bocket L, Delaunay 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Markowitz M, Jin X, Hurley A, Simon V, Ramratnam B, Louie M, et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis.* 2002;186:634–43.
175. 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.
176. 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.
177. Steingrover R, Bezemer D, Fernandez Garcia E, Kroon F, De Wolf F, Prins M, et al. Early treatment of primary HIV-1 infection lowers the viral set point. En: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 124LB.

178. Koegl C, Wolf E, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J, et al. No Benefit from Early Treatment in Primary HIV-Infection? 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 125LB.
179. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Deveau C, Boufassa F, et al. CD4 T-cell count increase during HAART initiated in primary infection in transient after-long term HAART interruption. En: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 347.
180. 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.
181. Stekler J, Holte S, Maenza J, Stevens C, Collier A. Clinical outcomes of ART initiated during primary HIV infection. En: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 346.
182. Prazuck T, Lafeuillade A, Hocqueloux L, Viard JP, Avettand V, Rouzoux C. Can HAART Initiation at Early Acute HIV Infection Benefit the Immune-virology Outcome Despite Subsequent Treatment Cessation? The ANRS Reservoirs Study Gro⁺up. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Abstract 695.
183. Desquilbet L, Hoen B, Goujard C, Deveau C, Warszawski J, Meyer L, et al. Early Short-course HAART Initiated at the Time of Primary HIV Infection Provides No Sustained Benefit in Terms of Time to CD4 Decline below 350/mm³: Results of a Propensity Analysis within the ANRS PRIMO Cohort. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Abstract 694.
184. 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.
185. 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.
186. Fidler S, Spartac Trial Investigators. The effect of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection: final results from an international randomised controlled trial (SPARTAC). En: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract No WELBX06.
187. Hogan CM, Degrootola V, Sun X, Fiscus SA, Del RC, Hare CB, et al. The Setpoint 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.
188. 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.
189. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguél F, Flynn T, Johnston M, et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS.* 2003;17:1086–9.
190. Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C, Burgard M, Charreau I, Chaix ML, et al. Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:307–16.
191. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Lauglin M, Krzywiek R, Pignosn C, et al. Early control of HIV replication in primary HIV-infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS.* 2001;15:1437.
192. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belsom 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.
193. Adalid-Peralta L, Godot V, Colin C, Krzysiek R, Tran T, Poignard P, et al. Stimulation of the primary anti-HIV antibody response by IFN-alpha in patients with acute HIV-1 infection. *J Leukoc Biol.* 2008;83:1060–7.
194. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziexicz J, et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS.* 2000;14:619–22.
195. Rizzardi 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.
196. Markowitz M, Vaida F, Little S, Hare C, Balfour H, Ferguson E, et al. An open-label randomized trial to determine the virologic and immunologic effects of 4-weeks of cyclosporine A given in combination with ART During Acute And Early Infection. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Abstract 698c.
197. 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: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 531.
198. 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.
199. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med.* 2003;9:27–32.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197:1133–44.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucci M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23:1743–53.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Berenguer J, Alejos B, Hernando 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 — Oral Abstract. En: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract WEAB0101.
221. 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.
222. 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/μL. *HIV Med.* 2006;7:383–8.
223. 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.
224. 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.
225. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts \geq 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:27–35.
226. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS.* 2006;20:2051–64.

227. Gatell Artigas JM. Guía práctica del sida clínica, diagnóstico y tratamiento. Molins de Rey, Barcelona: Antares; 2011.
228. Coffey S, Peipert L. Antiretroviral drug profiles. HIV Knowledge Base [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-drugs>.
229. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005;19:213–5.
230. Martinez 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.
231. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2005;10:171–7.
232. 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-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191–201.
233. 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-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:74–8.
234. 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-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1038–46.
235. 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-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:417–25.
236. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipotrophy 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. 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-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:49–57.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 808.
249. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, it-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.
250. 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.
251. Ribaldo 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.
252. Robbins GW, 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.
253. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GW, 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.
254. Berenguer J, Gonzalez 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.
255. 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.
256. 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.
257. Elion R, DeJesus E, Sension M, Berger D, Townner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008;9:152–63.
258. Gulick RM, Ribaldo 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.
259. Gulick RM, Ribaldo 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.
260. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001;285:1155–63.
261. Ferrer E, Gatell JM, Sanchez P, Domingo P, Puig T, Niubo J, et al. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naive patients: a 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:931–4.
262. 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.
263. 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.
264. 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-naive subjects. *J Infect Dis*. 2005;192:1921–30.
265. 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.
266. 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-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*. 2011;16:339–48.
267. 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.
268. McIntyre J, Hughes M, Mellors J, Zheng Y, Hakim J, Asmelash A, et al. Efficacy of ART with NVP + TDF/FTC vs LPV/r + TDF/FTC among antiretroviral naive women in Africa: OCTANE trial 2/ACTG A5208. En: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010. Abstract 1531B.
269. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002;7:81–90.
270. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naive persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials*. 2001;2:317–22.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. Squires K, Lazzarin A, Gateil 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.
 275. Gazzard B, Duvivier 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.
 276. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363:1253–63.
 277. Pulin 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.
 278. 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 \leq 200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:582–8.
 279. 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.
 280. 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.
 281. 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.
 282. Gathe JC, Ive 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.
 283. Wohl D, Lancaster T, DeJesus E, Sloan L, Sensen M, Liao Q, et al. Determination of body composition changes by total body DEXA after 48 weeks of treatment with once-daily fosamprenavir (FPV) boosted with two different doses of ritonavir(r) plus abacavir (ABC)/lamivudine(3TC): COL100758. En: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract TUPEB080.
 284. Ruane PJ, Lubner AD, Wire MB, Lou Y, Shelton MJ, Lancaster CT, et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:560–5.
 285. 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.
 286. 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.
 287. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeckl A, Supparatpinoy K, Van de Casteele T, et al. ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/r in treatment-naïve HIV-1-infected adults. En: 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2010. Abstract P3.
 288. Walmsley S, Awhingsanon 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.
 289. 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.
 290. 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.
 291. 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.
 292. 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.
 293. 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.
 294. Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard R, Madruga J, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients. En: 48th Annual ICCAC/IDSA 46th Annual Meeting. 2008. Abstract H-896a.
 295. Lazzarin A, DeJesus E, Rockstroh J, Lennox J, Saag M, Wan H, et al. Durable and consistent efficacy of raltegravir with tenofovir and emtricitabine across demographic and baseline prognostic factors in treatment-naïve patients from STARTMRK at Wk 156. En: 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011. Abstract H2-790.
 296. Eron J, Rockstroh J, Reyes J, Andrade-Villanueva J, Madruga J, Zhao J, et al. QDMRK, a phase III study of the safety and efficacy of once daily vs twice daily RAL in combination therapy for treatment-naïve HIV-infected patients. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 150LB.
 297. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre 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.
 298. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, et al. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir 400 mg BID in treatment-naïve HIV-infected subjects. En: 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract THLB204.
 299. Reyes 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.
 300. 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.
 301. Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Fäldenheuer 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. 2010. Abstract THLB203.
 302. Nozza S, Galli L, Di Pietro M, Mazzotta F, Canducci F, Pogliaghi M, et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: once-daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir. En: 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2010. Abstract P5.
 303. 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.
 304. 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.
 305. 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.
 306. 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.
 307. 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.
 308. Nunes EP, Santini de OM, 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 (KaiMo study). *HIV Clin Trials.* 2009;10:368–74.
 309. 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.
 310. 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.
 311. 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.
 312. 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.
 313. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety at 48 weeks of one-daily vs twice daily DRV/r in treatment experienced HIV-1+ patients with no DRV/resistance associated mutations: the ODIN-trial. En: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010. Abstract 57.
 314. Curran A, Gutierrez 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.

315. 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.
316. 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.
317. 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: 1er Congreso Nacional de Gesida. 2009. PO-70.
318. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-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.
319. 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.
320. Valantin MA, Flandre P, Kolta S, Duvivier C, Algarte-Genin M, Ponscarne D, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients with viral suppression treated with DRV/r monotherapy vs 2 NRTI+DRV/r in the MONOI-ANRS 136 randomized trial: results at 48 weeks. En: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010. Abstract 721.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao H, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared to ATV/ritonavir, each in combination with abacavir/lamivudine, after initial suppression with ABC/3TC+ATV/RTV in HIV-1 infected patients: final (144 weeks) results of the open-label, multicenter, non-inferiority ARIES study. En: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract CDB357.
326. 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: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001. Abstract 20.
327. Katlama C, Stazewsky 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: XIII International AIDS Conference. 2000. Abstract LbPeB7044.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirena 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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/ μ L. *AIDS.* 2006;20:2233–6.
338. Wolf E, Koegl C, Theobald T, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. En: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006. Abstract H-1063.
339. 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.
340. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiorowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther.* 2007;12:325–33.
341. 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;11:1–7.
342. 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-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis.* 2008;46:933–40.
343. 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.
344. 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.
345. Mallolas J, Pich J, Penaranda M, Domingo P, Knobel H, Pedrol E, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naive HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2008;22:377–84.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. Martinez E, Gatell JM. Considerations on the effectiveness of nevirapine in protease inhibitor-based regimen simplification. *AIDS.* 2007;21:1829–30.
351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. Moyle G, Girard JM, Andrade J, Salvato P, Bogner JR, Hay P, et al. Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective ReAL study. En: 17th International AIDS Conference. 2008. Abstract MOPDB103.
355. Sension M, ndrade Neto JL, Grinsztejn 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.
356. 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.
357. 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.

358. Barrios A, Rendon A, Negro 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.
359. Fisher M, Moyle CJ, 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.
360. Martínez E, Ribera E, Pulido F, Rubio R, Negro E, Sanz J, et al. Early improvement of limb fat content in patients switching from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD): a 24 week interim analysis of the RECOMB Trial. En: 17th International AIDS Conference. 2008. Abstract MOPDB102.
361. Ribera E, Martínez E, Clotet B, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, et al. 72 week outcomes following switch from AZT/3TC to FTC/TDF (TVD) vs continuing on AZT/3TC. Final results of the RECOMB trial. En: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009. Abstract CDB091.
362. 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.
363. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:290–7.
364. Saumoy M, Ordonez-Llanos J, Martínez E, Barragan 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.
365. Martínez E, Larrousse M, Podzamczar D, Perez I, Gutierrez F, Lonca M, et al. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS*. 2010;24:F1–9.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. Podzamczar D, Olmo M, Sanz J, Boix V, Negro E, Knobel H, et al. Safety of switching nevirapine twice daily to nevirapine once daily in virologically suppressed patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:390–6.
371. 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.
372. Harris M, Larsen G, Montaner JSG. Outcomes of patients switched from raltegravir within a virologically suppressive regimen. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Abstract 799.
373. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, et al. Switch from Enfuvirtide to Raltegravir in highly treatment-experienced patients: a randomized open label non-inferiority trial, Easier-ANRS 138. En: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 572.
374. 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: 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2008. Abstract P52.
375. 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.
376. 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.
377. Loutfy M, Ribera E, Florence E, De WS, 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.
378. 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.
379. Martínez 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.
380. Vispo E, Barreiro P, Maida I, Mena A, Blanco F, Rodriguez-Nova S, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials*. 2010;11:197–204.
381. Kilby JM. Switching HIV therapies: competing host and viral factors. *Lancet*. 2010;375:352–4.
382. Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, Pena A, Pasquau J, Lopez-Ruz MA, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:75–80.
383. 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.
384. Ribaud 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: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 580.
385. 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.
386. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud 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.
387. 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.
388. 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.
389. Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med*. 2011;365:637–46.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. Llibre JM. Do we need genotypic weighted resistance scores for antiretrovirals? The curious case of tipranavir. *Antivir Ther*. 2010;15:959–61.
396. 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.
397. 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.
398. Bunupuradah T, Chetchoisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavet S, Kantipong P, et al. Second line lopinavir/ritonavir monotherapy was inferior to tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients who failed NNRTI-regimen: HIV STAR study. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 584.
399. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliro 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. Madruga JV, Cahn P, Grinsztajn 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.

404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract MOPE225.
412. Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Elvitegravir once daily is non-inferior to raltegravir twice daily in treatment-experienced patients: 48 week results from a phase 3 multicenter, randomized double-blind study. En: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2011. Abstract WELBB05.
413. Underwood M, Johns B, Sato A, Fujiwara T, Spreen W. S/GSK1349572: a next generation integrase inhibitor with activity against integrase inhibitor clinical isolates from patients experiencing virologic failure while on raltegravir therapy. En: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009. Abstract WePeA098.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.* CD001442. DOI: 10.1002/14651858.CD001442.pub2.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. Abdoal 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.
425. Havlir DV, Kendall MA, Iye 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.
426. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekaewicz 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.
427. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2001;33:865–72.
428. 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.
429. 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.
430. Duong M, Golzi A, Peytavin G, Piroth L, Froideure M, Grappin M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials.* 2004;5:216–23.
431. 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.
432. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, SQUIER C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133:21–30.
433. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2006;43:939–41.
434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maertens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–73.
438. 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.
439. 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.
440. Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4:65–72.
441. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 3:S272–8.
442. 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.
443. 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.
444. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS.* 2011;25:1683–90.
445. Houston E, McKirnan DJ, Cervone D, Johnson MS, Sandfort TC. Assessing treatment motivation among patients receiving antiretroviral therapy: A multidimensional approach. *Psychol Health.* 2012;27:674–87.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:936–43.
450. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2004;18:683–8.
451. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez 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.
452. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodystrophy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:999–1014.
453. 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.

454. 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.
455. Pineda JA, Palacios R, Rivero A, bdel-Kader L, Marquez M, Cano P, et al. Low incidence of severe liver events in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1016–7.
456. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macias J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials.* 2006;7:319–23.
457. Vispo E, Mena A, Maida I, Blanco F, Cordoba 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.
458. 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.
459. 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.
460. Journot V, Chene G, De CN, 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.
461. 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.
462. 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.
463. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:99–103.
464. 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.
465. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS.* 2006;20:2043–50.
466. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P, De LA, 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.
467. 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.
468. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45 Suppl 1:S19–26.
469. 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.
470. 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.
471. Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van BB, 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.
472. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la RR, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS.* 2006;20:1407–14.
473. 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.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
478. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141–55.
479. 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.
480. 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.
481. 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.
482. 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.
483. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, ston-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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. McCormey 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.
491. 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.
492. 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.
493. Falutz J, Mamputu JC, Potvin D, Moyle G, Soulban 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.
494. Guaraldi G, Orlando G, De FD, De LI, Rottino A, De SG, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther.* 2005;10:753–9.
495. 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.
496. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly(lactic acid) injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med.* 2004;5:82–7.
497. McCormey 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.
498. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20:2165–74.
499. Haskelberg H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease. *AIDS Rev.* 2011;13:240–50.
500. 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.
501. McCormey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed 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.
502. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden 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.
503. 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.
504. Liu A, Vittinghoff E, Irby R, Mulligan K, Sellmeyer D, Mayer K, et al. BMD Loss in HIV-men participating in a TDF PrEP clinical trial in San Francisco. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract No 93.

505. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre el Sida, Gesida. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. 2010 [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidacyrc2010-altoseas.pdf
506. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J, editores. Guía de interacciones farmacológicas en VIH [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: www.interaccionesvih.com
507. Evans-Jones JG, 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.
508. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug–drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res.* 2010;85:176–89.
509. Back D, Gibbons S, Wilkins E, Burger D, Shapiro J, Marzolini C, et al. HIV Drug Interactions website [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: www.hiv-druginteractions.org
510. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:235–9.
511. 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.
512. Jimenez-Nacher I, Alvarez E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, De Andres 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.
513. 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: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010. Abstract 58LB.
514. 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.
515. 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: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 28.
516. 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.
517. Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B. Pharmacokinetic Boosting of Atazanavir with the Pharmacoenhancer GS-9350 versus Ritonavir. En: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Abstract A1-1301.
518. 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: 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 49.
519. 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: 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 39.
520. 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: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2006. Abstract 780.
521. Jao J, Wyatt KM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:72–82.
522. 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.
523. 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.
524. Fux C, Opravil M, Cavassini M, Calmy A, Flepp M, Gurtner-Delafuente V, et al. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV cohort study. En: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 743.
525. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettratrat 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.
526. 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: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 27.
527. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetic evaluation of etravirine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1575–85.
528. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raouf A, De Smedt G, Hoetelmans RM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:561–74.
529. Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:25–39.
530. 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.
531. 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.
532. 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: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 52.
533. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs.* 2007;67:2277–88.
534. 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.
535. 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.
536. Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs.* 2010;70:1189–213.
537. Raltegravir. Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire, Reino Unido. Septiembre 2010 [consultado 15 Dic 2011]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf
538. Burger DM. Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1151–60.
539. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs.* 2008;68:131–8.
540. Evering TH, Markowitz M. Raltegravir (MK-0518): an integrase inhibitor for the treatment of HIV-1. *Drugs Today (Barc).* 2007;43:865–77.
541. 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.
542. 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: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 8.
543. 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: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 2.
544. Barreiro R, 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.
545. 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.
546. 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: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 946.
547. 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.
548. 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.
549. Dominguez S, Benhamou Y, Katlama C, Peytavin G. Nevirapine plasma concentrations in HIV/HCV and HIV infected patients, a case control study: NEVADOSE. En: 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Abstract 21.
550. Dragovic G, Smith CJ, Jevtovic D, Grbovic L, Ypole M. The impact of HCV/HIV co-infection on nevirapine plasma concentration in a cohort of patients in Belgrade. En: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 4.
551. Gatti F, Nasta P, Matti A, Loregian A, Pagni S, Prestini K, et al. Pharmacokinetics of atazanavir in HIV-1-HCV co-infected patients. En: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract WEPEB008.
552. Gatti F, Pagni S, Nasta P, Boldrin C, Matti A, Loregian A, et al. Potential role of TDM in dosing protease inhibitors in HIV-HCV co-infected patients with or without cirrhosis. En: 25th International Congress of Chemotherapy. 2007. Abstract.
553. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS.* 2000;14:1062–4.
554. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciuffi 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.
555. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczech LA, Amorosa V, et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS.* 2008;22:1919–27.

556. Hermida Donate JM, Quereda C, Moreno A, Hernandez B, Rodriguez MA, Dronda V, et al. Efficacy and safety of atazanavir in HIV-infected patients with liver cirrhosis. En: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract MOPEB060.
557. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1931–3.
558. 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.
559. 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.
560. 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.
561. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nelfinavir protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:665–82.
562. 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: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 1.
563. 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.
564. 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.
565. 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: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 9.
566. Morello J, García-Gascó P, Blanco F, Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Maida I, et al. Higher plasma levels of Tipranavir in patients with more significant liver fibrosis and risk of liver toxicity. En: 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Abstract 35.
567. 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.
568. 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.
569. Pereira SA, Caixas U, Branco T, Germano I, Lamprea F, Papoila AL, et al. Efavirenz concentrations in HIV-infected patients with and without viral hepatitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:551–5.
570. 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.
571. 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: 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2005. Abstract 61.
572. 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: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. Abstract A-1428.
573. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De Paep E, Stevens T, Tomaka F, De Pauw M, et al. Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with impaired hepatic function. En: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Abstract TUPDB05.
574. 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.
575. 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.
576. 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: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 572.
577. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillemand 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.
578. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis.* 2005;40:174–81.
579. Crespo M, Pou L, Esteban JI, Falco V, Ribera E, López R, et al. Early monitoring of ribavirin serum concentration is not useful to optimize hepatitis C virus treatment in HIV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2007;12:1217–23.
580. Vouhahis 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: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 15.
581. McFadyen L, Weatherley B, Vouhahis M. Population modelling of maraviroc pharmacokinetic data when administered with and without saquinavir/ritonavir in subjects with renal dysfunction. En: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 43.
582. 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: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 7.
583. Tommasi C, Nicastrì 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: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2010. Abstract 10.
584. 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.
585. Chang L, Kreuzer C, Farha R, Abr M, Baehr 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.
586. Sekar V, Spinosa-Guzman S, De Paep PE, 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.
587. 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.
588. Rodríguez 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.
589. 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.
590. 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.
591. 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.
592. Macias 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.
593. Macias J, Mira JA, Lopez-Cortes LF, Santos I, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-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.
594. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia 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.
595. 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.
596. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Guilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46:622–30.
597. 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.
598. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356:1423–30.
599. 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.
600. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:342–6.
601. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S132–9.
602. Sabin CA. Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis.* 2004;38 Suppl 2:S56–64.
603. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Bethesda: Rockville, MD: US Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 1996.
604. 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.

605. 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.
606. Macias 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.
607. 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.
608. Merchante N, Lopez-Cortes LF, Delgado-Fernandez M, Rios-Villegas MJ, Marquez-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.
609. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-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.
610. 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.
611. Perez-Elias MJ, Morellon ML, Ortega E, Hernandez-Quero J, Rodriguez-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.
612. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia 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.
613. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1023–8.
614. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-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.
615. 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.
616. 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.
617. 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: 49th Annual Meeting of the IDSA. 2011. Abstract LB 182a.
618. Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K, Rockstroh J, Adda N, Mahnke L, et al. Interim analysis of a phase 2a double-blind study of TVR in combination with pegIFN-a2a and RBV in HIV/HCV co-infected patients. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 146LB.
619. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008;198:1337–44.
620. Shores NJ, Maida I, Soriano V, Nunez M. Sexual transmission is associated with spontaneous HCV clearance in HIV-infected patients. *J Hepatol.* 2008;49:323–8.
621. 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.
622. Santantonio T, Fasano M. Therapy of acute hepatitis C: a review of literature. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1686–9.
623. 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.
624. 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.
625. 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.
626. 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.
627. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet.* 2001;357:280–1.
628. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther.* 2004;9:133–8.
629. 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-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:47–52.
630. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:123–5.
631. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martin-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.
632. Mira JA, Lopez-Cortes 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.
633. 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.
634. Berenguer J, Von Wichmann MA, Quereda C, Miralles P, Mallolas J, Lopez-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.
635. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther.* 2008;13:953–7.
636. Quereda C, Corral I, Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Drona F, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:61–3.
637. Rodriguez-Novoa S, Morello J, Gonzalez M, Vispo E, Barreiro P, Gonzalez-Pardo G, et al. Increase in serum bilirubin in HIV/hepatitis-C virus-coinfected patients at atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin. *AIDS.* 2008;22:2535–7.
638. 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: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 119.
639. Van Heeswijk R, Garg V, Boogaerts G, Vandebosch A, Luo D, Witek J, et al. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers. En: 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011. Abstract A1-1738a.
640. Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E. Clinical pharmacology of boceprevir: Metabolism, excretion, and drug-drug interactions. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 118.
641. 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.
642. 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.
643. 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.
644. 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.
645. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1032–5.
646. Ramos B, Nunez M, Martin-Carbonero L, Sheldon J, Rios P, Labarga P, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:557–61.
647. 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.
648. 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.
649. Thio CL, Locarnini S. Treatment of HIV/HBV coinfection: clinical and virologic issues. *AIDS Rev.* 2007;9:40–53.
650. 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.
651. 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.
652. 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.
653. Lozano F. Tratamiento antirretroviral en pacientes con insuficiencia renal. En: Rivero A, editor. *Tratamiento antirretroviral en situaciones especiales.* 4.ª ed. Málaga: Tafics SL; 2011. p. 231–47.
654. Choi AI, Rodriguez 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.

655. 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.
656. Campbell LJ, Ibrahim F, Fisher M, Holt SG, Hendry BM, Post FA. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2009;10:329–36.
657. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De WS, 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.
658. Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS.* 2007;21:409–21.
659. Bagnis CI, Deray G. Renal consequences of HIV and HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2007;2:314–7.
660. 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.
661. Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;43:933–8.
662. 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.
663. Phillips RB, Belperio P, Mole I, Katsava V. Comparison of package-insert recommendations for renal dosing and prescribed dosing of products containing tenofovir: the VA experience. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Abstract 757.
664. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
665. 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.
666. Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfection: current state of knowledge and research priorities. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 1:S1–3.
667. Perez-Camacho I, Rivero-Juarez A, Kindelan JM, Rivero A. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 1:41–6.
668. American Thoracic Society, CDC, IDSA. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-11):1–77.
669. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:356–79.
670. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Rifabutin Study Group. Tuber Lung Dis.* 1994;75:341–7.
671. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:450–3.
672. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS.* 2003;17:637–8.
673. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:681–90.
674. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther.* 2008;13:529–36.
675. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatham W, Prasithsirskul W, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1752–9.
676. Lalloo UG. Efavirenz and nevirapine interactions with rifampicin: resolving the dilemmas? *Clin Infect Dis.* 2009;48:1760–2.
677. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2852–6.
678. Burger DM, Magis-Escorra C, Van den Berk GE, Gelinck LB. Pharmacokinetics of double-dose raltegravir in two patients with HIV infection and tuberculosis. *AIDS.* 2010;24:328–30.
679. Soriano V, Geretti AM, Perno CF, Fatkenheuer G, Pillay D, Reynes J, et al. Optimal use of maraviroc in clinical practice. *AIDS.* 2008;22:2231–40.
680. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, Kendall MA, Suckow C, Gerber JG, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:290–3.
681. Drug-induced hepatitis with saquinavir/ritonavir + rifampin. *AIDS Clin Care* 2005; 17(3):32.
682. Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS.* 2001;15:1185–7.
683. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, Stambaugh JJ, Maasen D, Ashkin D, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1305–11.
684. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1471–4.
685. Abdoool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697–706.
686. 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.
687. 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.
688. 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.
689. 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.
690. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther.* 2004;9:3–12.
691. 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.
692. 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.
693. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jimenez 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.
694. 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.
695. 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.
696. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:347–8.
697. D'Arminio MA, Gonzalez 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.
698. Perez-Elias 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: 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract CDC0280.
699. 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.
700. Nicastrì 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.
701. Millennium Challenge Corporation. Gender Integration Guidelines. 2011 [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.mcc.gov/documents/guidance/guidance-2011001054001-genderintegration.pdf>
702. Nostlinger C, Niderost S, Woo R, Platteau T, Loos J, Colebunders R. Mirror, mirror on the wall: the face of HIV+ women in Europe today. *AIDS Care.* 2010;22:919–26.
703. Dubois-Arber F, Jeannin A, Spencer B, Gervasoni JP, Graz B, Elford J, et al. Mapping HIV/STI behavioural surveillance in Europe. *BMC Infect Dis.* 2010;10:290.
704. 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.
705. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008–2012. En: Centro de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
706. Grupo de expertas, expertos del Plan Nacional sobre el Sida, de Gesida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por VIH. 2011 (Borrador) [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2011BR-RecomendacionesMujeresVIH.pdf>
707. Collazos J, Asensi V, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS.* 2007;21:835–43.
708. 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.
709. 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.
710. Struble K, Soon GH, Min M, Chan-Tack K, Murray J, Birnkrant D, et al. Meta-analysis of efficacy outcomes for treatment-naïve and treatment-experienced HIV-infected women in randomized controlled clinical trials: 2000 to 2008. En: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Abstract 987b.

711. Currier J, Averitt BD, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:349–57.
712. Smith K, Daar E, Mollan K, Budhathoki C, Sax P, Katzenstein D, et al. Association of race/ethnicity and sex on outcomes in ACTG study A5202. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 536.
713. 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.
714. Hermes A, Fredrick L, Pasley M, Trinh R, Norton M, Martinez M, et al. Efficacy, safety and tolerability of lopinavir/ritonavir in HIV-infected women: results of a meta-analysis of 7 prospective, randomized clinical trials through 48 weeks. En: 1st International Workshop on HIV and Women. 2011. Abstract O-17.
715. Santoro N, Fan M, Maslow B, Schoenbaum E. Women and HIV infection: the makings of a midlife crisis. *Maturitas.* 2009;64:160–4.
716. Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Magalhaes J. Menopause symptoms in women infected with HIV: prevalence and associated factors. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:198–205.
717. 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: 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PS11/4.
718. Stelbrink H, Cohen C, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, et al. Pooled week 96 efficacy and safety results from the double-blind, randomized, phase III trials comparing rilpivirine (RPV; TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1 infected adults. En: 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PE7.3/5.
719. 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.
720. 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.
721. 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.
722. 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.
723. 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.
724. 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.
725. Luzi 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.
726. Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. *Drug Saf.* 2006;29:865–74.
727. 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.
728. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS.* 2004;18:475–83.
729. 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.
730. Yin MT, Shane E. Low bone-mineral density in patients with HIV: pathogenesis and clinical significance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2006;13:497–502.
731. Yin MT, Lu D, Cremers 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.
732. 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.
733. 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.
734. 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.
735. Perez-Elias 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: 18th International AIDS Conference. 2010. Abstract THPE0088.
736. 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.
737. Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:709–39.
738. 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.
739. 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.
740. Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update.* 2009;15:165–76.
741. 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.
742. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, Jin B, Bieberdorf 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.
743. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cejtin H, Bacon M, et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2005;161:881–90.
744. 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.
745. 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.
746. 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.
747. 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.
748. 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.
749. 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.
750. 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.
751. 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.
752. 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.
753. 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 1 Nov 2011]. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
754. 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.
755. 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.
756. Polo R, Iribarren JA, De José MI, Muñoz Gállego E, coordinadores. Recomendaciones de la Secretaría del PNS, el GeSida, la SEGO y la AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (diciembre 2007) [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://goo.gl/A9Cwt>.
757. 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.
758. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2010 [consultado 14 Dic 2010]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
759. 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.
760. 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: 13th European AIDS Conference. 2011. Abstract PE 14.9/1.
761. 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.
762. 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.
763. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31

- January 2010 [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: www.apregistry.com
764. Garrido C, Soriano V, De Mendoza C. New therapeutic strategies for raltegravir. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:218–23.
 765. 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.
 766. 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.
 767. Hiitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:772–6.
 768. 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.
 769. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(21):592–97.
 770. UNAIDS. AIDS epidemic update 2010 [consultado 1 Nov 2011]. Disponible en: www.unaids.org/globalreport/default.htm 2010
 771. Dieffenbach CW, Fauci AS. Thirty years of HIV and AIDS: future challenges and opportunities. *Ann Intern Med.* 2011;154:766–71.
 772. 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.
 773. Weber J, Tatoud R, Fidler S. Postexposure prophylaxis, preexposure prophylaxis or universal test and treat: the strategic use of antiretroviral drugs to prevent HIV acquisition and transmission. *AIDS.* 2010;24 Suppl 4:S27–39.
 774. 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.
 775. Cambiano V, Rodger AJ, Phillips AN. 'Test-and-treat': the end of the HIV epidemic? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:19–26.
 776. Attia S, Egger M, Muller M, Zwiahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2009;23:1397–404.
 777. Donnell D, Baeten JM, Kiarie 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.
 778. Sullivan P, Kayitenkore K, Chomba E, Karita E, Mwananyanda L, Wwalika 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: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009. Abstract WEAC101.
 779. 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.
 780. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2205.
 781. Lu W, Zeng G, Luo J, Duo S, Xing G, Guo-Wei D, et al. HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:232–8.
 782. 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. DOI: 10.1002/14651858. CD009153.pub2.
 783. 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.
 784. 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.
 785. 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.
 786. 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.
 787. Smith K, Powers KA, Kashuba AD, Cohen MS. HIV-1 treatment as prevention: the good, the bad, and the challenges. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6:315–25.
 788. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del RC, 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.
 789. AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). Global advocacy for HIV prevention. Ongoing PrEP trials [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.avac.org/ht/d/sp/i/3507/pid/3507>
 790. Abdool KQ, bdoool Karim SS, 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.
 791. 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.
 792. Karim SS, Kashuba AD, Werner L, Karim QA. Drug concentrations after topical and oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis: implications for HIV prevention in women. *Lancet.* 2011;378:279–81.
 793. Underhill K, Operario D, Mimiaga MJ, Skeer MR, Mayer KH. Implementation science of pre-exposure prophylaxis: preparing for public use. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:210–9.
 794. Landovitz RJ, Currier JS. Postexposure prophylaxis for HIV infection (clinical practice). *N Engl J Med.* 2009;361:1768–75.
 795. 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.
 796. 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(RR-9):1–17.
 797. Luque A, Hulse S, Wang D, Shahzad U, Tanzman E, Antenozzi 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.
 798. 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. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
 799. Young T, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JV, Rutherford GW. Antiretroviral post-exposure prophylaxis for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. CD002835. DOI: 10.1002/14651858.CD002835.pub3.
 800. Zenger 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.
 801. Hensic L, Dong B. Non-guideline post-exposure prophylaxis regimens for occupational percutaneous exposures to HIV+ source patients. En: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2011. Abstract 1033.
 802. New York State Department of Health, AIDS, Institute. HIV prophylaxis following occupational exposure. 2010. Update [consultado 1 Nov 2011]. Disponible en: www.hivguidelines.org, 2010
 803. Goldschmidt R, International AIDS Society. Occupational postexposure prophylaxis for HIV: The PEPLINE perspective. *Topics in HIV Medicine.* 2010;18:174–7.
 804. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2009;13:iii, ix–60.
 805. 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(RR-2):1–20.
 806. 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.
 807. 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.
 808. Roland ME, Neillands TB, Krone MR, Coates TJ, Franses 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.
 809. Vives N, Almeda J, Contreras CA, Garcia 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.
 810. Tissot F, Erard V, Dang T, Cavassini M. Nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis: a 10-year retrospective analysis. *HIV Med.* 2010;11:584–92.
 811. Zablotska IB, Prestage G, Holt M, Poynten M, De Wit J, Guy R, et al. Australian gay men who have taken nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV are in need of effective HIV prevention methods. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58:424–8.
 812. Mehta SA, Silvera R, Bernstein K, Holzman RS, Aberg JA, Daskalakis DC. Awareness of post-exposure HIV prophylaxis in high-risk men who have sex with men in New York City. *Sex Transm Infect.* 2011;87:344–8.
 813. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS.* 2007;21:1899–907.
 814. Fisher M, Benn P, Evans B, Pozniak A, Jones M, Maclean S, et al. UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS.* 2006;17:81–92.
 815. Tosini V, 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.
 816. 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.
 817. 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;17:337–46.
 818. Blasco AJ, Arribas JR, Clotet B, Domingo P, Gonzalez-Garcia J, Lopez-Bernaldo JC, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:721–30.