

**RECOMENDACIONES DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA
RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (OCTUBRE 2004 DICIEMBRE 2005).**

José Antonio Iribarren¹, Pablo Labarga², Rafael Rubio³, Juan Berenguer⁴, José M^a Miró⁵, Antonio Antela⁶, Juan González⁷, Santiago Moreno⁶, Julio Arrizabalaga¹, Lourdes Chamorro⁸, Bonaventura Clotet⁹, José M^a Gatell⁵, José López Aldegue¹⁰, Esteban Martínez⁵, Rosa Polo⁸, Montserrat Tuset⁵, Pompeyo Viciano¹¹, Juan Miguel Santamaría¹², José María Kindelán¹³, Esteve Ribera¹⁴ y Ferrán Segura¹⁵, por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y por el Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC)

¹Hospital Donostia, San Sebastián. ~~Hospital San Millán, Logroño.~~ ²Hospital Carlos III, Madrid. ³Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁴Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁵Hospital Clinic - IDIBAPS, Barcelona. ⁶Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁷Hospital La Paz, Madrid. ⁸Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad. Madrid. ⁹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ¹⁰Hospital La Fe, Valencia. ¹¹Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ¹²Hospital de Basurto, Bilbao. ¹³Hospital Reina Sofía, Córdoba. ¹⁴Hospital Valle Hebrón, Barcelona. ¹⁵Hospital Parc Taulí, Sabadell.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Iribarren.
Sección de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Donostia.
Paseo Dr Begiristain, s/n
20014-San Sebastián
Correo electrónico: jiribarr@telefonica.net

Dr. Pablo Labarga.
~~M. Interna-VIH~~
~~Hospital San Millán~~
~~C/Autonomía~~
~~26004 Logroño~~
Correo electrónico : med001508@saludalia.com
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Carlos III
C/ Silesio Delgado nº 10
28029 Madrid

Agradecimientos:

Por su contribución en la elaboración de estas guías queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. L. Guerra, F. Laguna, y F. Parras. Por sus comentarios al borrador expuesto en la web de GESIDA y del PNS **en el año 2004**, queremos agradecer a los Dres. P. Arazo, C. Alvarez, J.R. Arribas, A. Burgos, M. Cotarelo, R. Delgado, I. de José, J. Lavara, L.F. López-Cortés, D. Podzamczar, M.J. Pérez-Elías, F. Pulido, y P. Vallejo, así como a R. Espacio.

NOTA:

Las novedades aportadas en esta versión respecto a la anterior (octubre 2004) se **subrayan en amarillo**; los aspectos que se retiran están con ~~letra tachada~~.

Resumen

Objetivo: Efectuar una puesta al día de las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) para los adultos infectados por el VIH.

Métodos: Estas recomendaciones se han consensuado por un comité del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Para ello se han revisado los avances en la fisiopatología del VIH, los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética, publicados en revistas biomédicas o presentados en congresos en los últimos años. Se han definido tres niveles de evidencia según la procedencia de los datos: estudios aleatorizados (nivel A), de cohortes o de caso-control (nivel B), u opinión de expertos (nivel C). En cada una de las situaciones se ha establecido recomendar, considerar o no recomendar el TAR.

Resultados: En el momento actual, el TAR con combinaciones de *al menos* tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 AN + 1 NN o 2 AN + 1 IP. En los pacientes con una infección por VIH sintomática se recomienda iniciar el TAR. En los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4⁺/μL y en la carga viral plasmática (CVP): 1. En pacientes con linfocitos CD4⁺ < 200 células/μL se recomienda iniciar el TAR. 2. En pacientes con linfocitos CD4⁺ entre 200 y 350 células/μL en la mayoría de las ocasiones se debe recomendar el inicio de TAR; si bien se podría diferir cuando la cifra de linfocitos CD4⁺ se mantiene próxima a 350 células/μL y la CVP es baja. 3. En los pacientes con linfocitos CD4⁺ > 350 células/μL se puede diferir el inicio del TAR. El objetivo del TAR inicial es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TAR juega un papel fundamental en la durabilidad de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas en los fracasos del TAR son limitadas por la aparición de resistencias cruzadas. Los estudios genotípicos en estos casos son de utilidad. La toxicidad es un factor limitante del TAR, aunque los beneficios superan los posibles perjuicios. También se discuten los criterios de TAR de la infección aguda, embarazo y profilaxis post-exposición, y el manejo de la coinfección por el VIH y los VHC y VHB.

Conclusiones: La cifra de linfocitos CD4⁺ es el factor de referencia más importante para iniciar el TAR en pacientes asintomáticos. Por otra parte, el número considerable de fármacos disponibles, los métodos de monitorización más sensibles (CVP), y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas sean mucho más individualizadas.

1. INTRODUCCION

El Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) editó por primera vez en junio de 1995¹ sus recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TAR) en el adulto, que han sido actualizadas periódicamente en función de la aparición de nuevos conocimientos sobre la enfermedad, su prevención y su tratamiento. La cuarta y última edición para el adulto se publicó en noviembre de 1997². También se han editado dos publicaciones dedicadas a la infección por el VIH en la edad pediátrica. Por otra parte, en Mayo de 1996 se reunió por primera vez el Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) con el objetivo de elaborar sus recomendaciones sobre el TAR en la infección por el VIH. Tras la publicación de aquellas primeras recomendaciones³, el GESIDA también se comprometió a una revisión continua de las mismas, habiéndose efectuado ~~cuatro~~ cinco publicaciones, la última de ellas en el año 2002 2004^{4-7,7-a}, además de una actualización, correspondiente al año 2003 en la web de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida. La versión actual tiene como objetivo la actualización de las últimas guías a Octubre de 2004 en la web de GESIDA y del PNS, a diciembre de 2005, de los aspectos más relevantes surgidos desde la última publicación de octubre de 2004. Por otra parte y de forma paralela, a nivel internacional, distintas instituciones y sociedades científicas han ido elaborando y actualizando sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales^{8-10,8a,9a}. Para la actualización de las estas guías del año 2004 se han revisado cada uno de los apartados aportando los datos científicos más relevantes publicados en revistas científicas o en comunicaciones a congresos. En base a estos datos el comité ha revisado las recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos. Los pilares fundamentales de estas guías se apoyan en los siguientes puntos: 1º. La erradicación del VIH no es posible a corto-medio plazo¹¹. Asimismo, se ha demostrado que el TAR puede restaurar el sistema inmunológico, al menos parcialmente, incluso en fases avanzadas de la infección¹². Por otra parte, se ha observado que a medio-largo plazo existe una toxicidad crónica del TAR (p.ej. lipodistrofia)¹³ y que es difícil mantener la adherencia al mismo¹⁴. En este documento se realizan unas nuevas recomendaciones de cuándo y cómo se debe iniciar el TAR. También se revisa la actitud a tomar en determinadas situaciones de fracaso virológico. Se incluye un apartado sobre simplificación del TAR. 2º. En los últimos años se han realizado notables avances en el conocimiento de las resistencias a fármacos antirretrovirales y su aplicación en la práctica clínica. En el año 2001 GESIDA publicó un monográfico sobre resistencias y unas guías de recomendación del uso de la resistencias en la práctica clínica¹⁵. Otra prueba de laboratorio que ha cobrado protagonismo en los últimos años ha sido la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales al cual se le dedica un apartado específico. 3º. El conocimiento de las interacciones medicamentosas tiene una gran importancia en el manejo terapéutico de los pacientes con infección por el VIH. Es un campo en continua evolución y en el cual se amplían los conocimientos de una forma rápida. Se ha pretendido recoger las interacciones más importantes de los distintos antirretrovirales, aunque la información aparecida en estas guías debe ser complementaria a otras fuentes, incluida la información aportada por la industria farmacéutica y autoridades sanitarias. 4º. Los efectos secundarios del TAR son frecuentes y los médicos que atiendan a pacientes con infección por el VIH deben conocerlos, con el fin de poderlos prevenir, detectarlos de una forma precoz y manejarlos adecuadamente. En estas guías se ha realizado una exposición de los efectos adversos más frecuentes y de su manejo. 5º. La coinfección por el VIH y el virus de la

hepatitis C (VHC) es frecuente en nuestro país, y constituye una importante causa de morbimortalidad. En los últimos años también han aparecido datos importantes sobre el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC, que han dado lugar a la publicación de guías de tratamiento. En este documento se analizan algunos aspectos del manejo del TAR en pacientes con hepatopatía, como la potencial hepatotoxicidad de estos fármacos y las posibles interacciones con los fármacos utilizados en el tratamiento de las hepatitis crónicas virales. 6º. El TAR en el embarazo y la prevención de la transmisión materno-fetal constituye un campo de enorme interés y en el cual se ha acumulado una importante información en los últimos años, habiéndose realizado distintas recomendaciones sobre este tema, incluidas las del año 2001 de GESIDA, la Asociación Española de Pediatría (AEP), el PNS y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹⁶. En este documento se resumen y actualizan dichas recomendaciones 7º. La profilaxis post-exposición sigue constituyendo un campo de interés y debate. En este documento se recogen las recomendaciones sobre profilaxis ocupacional realizadas por los CDC y las recomendaciones sobre profilaxis no-ocupacional recogidas en un documento realizado por GESIDA/PNS/CEESCAT¹⁷. 8º. Se ha creado un apartado en el que se discute cual será el futuro papel de nuevas estrategias terapéuticas. 9º. Dada la creciente importancia del uso racional de fármacos en el contexto de sistemas públicos de salud con presupuestos limitados, se ha añadido un último apartado en el que se aportan los precios de cada uno de los antirretrovirales utilizables.

En definitiva, el presente documento resulta de la confluencia de las dos iniciativas anteriormente citadas, que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas de TAR entre GESIDA y el PNS del MSC con el fin de unificar los criterios y evitar la multiplicidad de publicaciones que pudiesen confundir a los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de estos pacientes.

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

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

2. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

La evaluación del grado de evidencia científica aportado por un determinado estudio de investigación es esencial para la elaboración de documentos con recomendaciones para la práctica clínica. La jerarquización de la evidencia en función de la solidez del diseño es un concepto anclado en la epidemiología clínica y la bioestadística que se ha ido incorporando en los últimos años en este tipo de documentos y que está ligado a todo el cuerpo de conocimientos propios de la llamada “Medicina basada en la evidencia”¹⁸⁻²⁰.

Para la elaboración de recomendaciones sobre determinadas intervenciones terapéuticas, en este caso el TAR, es fundamental el análisis cuidadoso de ensayos clínicos controlados en los que puedan objetivarse de manera clara los resultados de determinadas intervenciones terapéuticas. Sin embargo, para llevar a cabo esta tarea es imprescindible en ocasiones aprovechar la información procedente de otro tipo de estudios como los de cohortes y los de casos y controles²¹. Por este motivo y como en las anteriores ediciones de este documento, se han seguido los **niveles de recomendación** utilizados en la primera edición de las Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el sida que se basan en la procedencia de los

datos: **Nivel A:** estudios aleatorizados y controlados, **Nivel B:** estudios de cohortes o de casos y controles y **Nivel C:** estudios descriptivos u opinión de expertos. Aunque se ha añadido un apartado relativo al costo de los antirretrovirales, este concepto no ha sido considerado al recomendar una pauta concreta.

3.- CONSIDERACIONES GENERALES.

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

1.- En el momento actual el TAR con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por el VIH ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta significativamente la supervivencia, hechos comprobados desde el año 1996²²⁻³².

2.- La adherencia al TAR desempeña un papel primordial en el inicio del mismo y en la durabilidad de la respuesta antiviral¹⁴. Por ello es imprescindible que se implanten en todos los centros hospitalarios estrategias para mejorar la adherencia y el cumplimiento del TAR de los pacientes infectados por el VIH mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados. Por razones de tolerancia, comodidad para el paciente, cumplimiento del tratamiento y costes económicos, deben intentar alcanzarse los objetivos anteriores con las pautas de TAR mejor toleradas y que mejor se adapten a las necesidades del paciente.

3.- La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral plasmática del ARN del VIH-1 (CVP) constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TAR⁷⁻¹⁰. Tanto la cifra de linfocitos CD4+ como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de las decisiones terapéuticas. Ambos tienen valores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad; el primero indica, además, el riesgo que pueden tener los pacientes de desarrollar episodios oportunistas y el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia)^{33,34}.

4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TAR previo debe ser disminuir la CVP por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles, a ser posible medida mediante técnicas ultrasensibles (<20 a <50 copias/mL), durante el mayor tiempo posible⁷⁻¹⁰. En los pacientes pretratados este objetivo es difícil de obtener y si no se consigue debería intentarse mantener la CVP lo más baja posible.

5. La selección de resistencias es probablemente un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral. La supresión absoluta de la replicación viral con el TAR con combinaciones triples es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de

resistencias⁷⁻¹⁰. En la actualidad existen métodos genotípicos y fenotípicos para la detección de resistencias que pueden ser muy útiles en varias situaciones clínicas y en especial cuando existe fracaso virológico, aunque son necesarios más estudios para definir su utilidad³⁵. Asimismo, ~~en un futuro próximo y~~ en determinadas situaciones, clínicas la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos puede ser de utilidad.

6. En los pacientes con inmunodepresión avanzada, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos CD4+) como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de TAR^{12,36}. Esta recuperación es lenta y al parecer constante mientras el TAR sea efectivo, aunque podría ser más difícil a partir de un determinado grado de deterioro inmunológico y en pacientes de edad avanzada³⁷.

7.- En ~~octubre~~ **diciembre** de 2004 **2005** se dispone de ~~más de 15~~ **18** fármacos que pertenecen a cuatro familias, y de más herramientas para guiar el TAR, por lo que las estrategias terapéuticas son mucho más dinámicas e individualizadas.

8.- La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antiviral, limiten o eliminen los efectos secundarios³⁸.

9.- Es probable que haya diversas pautas de TAR similares desde el punto de vista de potencia antirretroviral⁷⁻¹⁰, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico y del paciente, de los efectos secundarios, de la tolerancia y de la adherencia, de los tratamientos previos y de la posibilidad de resistencias cruzadas, de las potenciales interacciones farmacológicas, de los costes y de la disponibilidad de antirretrovirales. Debe tenerse en cuenta, que la gran mayoría de ensayos clínicos realizados han comparado las distintas pautas de TAR desde el punto de vista de su eficacia virológica a corto y medio plazo y no tienen un diseño de equivalencia.

10.- En la actualidad existe una actitud más conservadora que hace unos años para iniciar el TAR³⁹ debido fundamentalmente a los efectos secundarios a medio y largo plazo¹³, dificultades con la adherencia y riesgo de desarrollo de resistencias¹⁴. También ha influido en esta actitud, la imposibilidad de erradicar el VIH con los TAR actuales¹¹ o de restaurar la respuesta inmuno-específica frente al VIH^{12,40}.

11.- La complejidad creciente del TAR implica que el cuidado de los pacientes con infección por el VIH sea llevado a cabo por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados⁴¹.

12.- La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estos pacientes y de las personas de su entorno.

4. PARAMETROS PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

La evolución clínica, la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son los parámetros usados para tomar decisiones respecto al inicio y cambios en el TAR y para monitorizar la eficacia del mismo. Aunque a continuación se van a tratar por separado, a la hora de valorar la eficacia del TAR deben considerarse conjuntamente. Las decisiones

terapéuticas siempre deben ser individualizadas en cada paciente, y se valorarán según sus circunstancias particulares.

4.1. Respuesta clínica.

El objetivo último del TAR es evitar la aparición de síntomas y la progresión a sida en los enfermos asintomáticos y evitar el desarrollo de nuevos episodios oportunistas o la muerte en los pacientes con sida. Por tanto, la aparición de una infección oportunista (tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis), de síndrome consuntivo asociado al VIH o de una neoplasia relacionada con el sida debe considerarse como un fracaso terapéutico, que en general ha estado precedido de un fracaso inmunológico y virológico.

La única situación que no puede considerarse como fracaso clínico es la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de TAR en los pacientes con inmunodepresión avanzada, con una respuesta virológica adecuada⁴²⁻⁴⁸. En este período de tiempo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4+, estos linfocitos no son funcionantes desde el punto de vista cualitativo y por tanto no evitan que puedan aparecer nuevas infecciones oportunistas. En caso de que los pacientes tengan enfermedades latentes, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente (síndrome de restauración inmunitaria)⁴²⁻⁴⁸.

Recomendaciones. La presencia de enfermedades relacionadas con la infección por el VIH ayuda a tomar la decisión de iniciar TAR. Por este motivo, en la primera visita se debe valorar en todos los pacientes la existencia de síntomas o signos indicativos de inmunosupresión (**nivel C**). La evolución clínica se monitoriza en las visitas sucesivas, ya que podría constituir motivo de cambio de tratamiento (**nivel C**). Esta circunstancia, sin embargo, es rara. Como se ha comentado, en la mayoría de ocasiones, el fracaso clínico suele estar precedido por datos evidentes de fracaso virológico e inmunológico.

Periodicidad de los controles: En la práctica asistencial debe efectuarse un control clínico a las 4 semanas de iniciar el TAR y posteriormente cada 3-4 meses, salvo en los pacientes con inmunodepresión avanzada que deberían tener un seguimiento clínico más frecuente, al menos de forma inicial. Los controles biológicos (CVP, linfocitos CD4+) se efectuarán con la misma periodicidad que los controles clínicos, cada 3 ó 4 meses. Es muy importante valorar la adherencia, la toxicidad y las potenciales interacciones farmacocinéticas del TAR en la primera visita clínica, a las 4 semanas y posteriormente en cada control.

4.2. Linfocitos CD4+

Otro de los objetivos del TAR es la restauración inmunológica. Existen numerosos estudios que han analizado la cinética de las distintas subpoblaciones celulares en los pacientes que reciben TAR^{12,46,49,50}. El incremento de los linfocitos CD4+ en las primeras semanas es consecuencia de una redistribución del fenotipo memoria del compartimento linfático para que a partir de los 3-6 meses aumente el fenotipo virgen de origen tímico^{12,36,46,49,50}. Asimismo, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria (p.ej. citomegalovirus), a excepción del VIH, lo que permite suspender las profilaxis de las infecciones oportunistas^{46,49,50}. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4+ hay una disminución de los linfocitos CD8+ y de los

marcadores de activación del sistema inmunitario que refleja la disminución de la carga viral del VIH en plasma y tejido linfático^{46,49}.

El aumento de la cifra de linfocitos CD4+ es lento pero constante en el tiempo. No existen datos que permitan definir una respuesta inmunológica adecuada. En general, se admite, basándose en los estudios de cinética celular, que durante el primer año existiría un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/ μ L⁵¹. La ausencia de respuesta o el empeoramiento inmunológico significativo suele definirse como el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ mayor del 30% de la cifra basal. Esta cifra se ha tomado de forma arbitraria, considerando las variaciones fisiológicas y técnicas de la medición.

En ocasiones en algunos pacientes se observa una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica al TAR. Existen pacientes que mantienen una cifra estable de linfocitos CD4+ durante periodos más o menos prolongados a pesar de tener una CVP detectable^{52,53} o en otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4+ disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP es indetectable^{54,55}. En este segundo escenario, puede existir una carga viral detectable en tejido linfático debido a que el TAR es subóptimo⁵⁴.

Recomendaciones. La cifra de linfocitos CD4+ se ha convertido en el criterio más importante para el inicio del TAR. Esta consideración deriva de la evidencia de múltiples cohortes en las que se demuestra que la cifra de linfocitos CD4+ es un predictor más importante de progresión clínica, mortalidad y beneficio del TAR que la CVP. Por este motivo, debe medirse la cifra de linfocitos CD4+ en la primera visita para adoptar decisiones respecto al inicio de TAR (**nivel B**). Por el contrario, la cifra de linfocitos CD4+ es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento. El fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico, y los cambios de TAR suelen estar condicionados por los valores de CVP.

Periodicidad de los controles: En la práctica asistencial debe efectuarse una determinación de linfocitos CD4+ cada 3 o 4 meses en pacientes asintomáticos. Debido a la variabilidad de la técnica ($\pm$ 20%), siempre debe repetirse el recuento de linfocitos CD4+ antes de tomar cualquier decisión terapéutica⁵⁶⁻⁵⁸.

4.3. Carga viral plasmática del VIH.

El objetivo del TAR es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. La CVP desciende rápidamente (1-2 log₁₀/mL de plasma) tras iniciar el TAR y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta⁵⁹⁻⁶¹. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (<500/<200 copias/mL) suelen alcanzarse tras una mediana de 3-8 semanas⁶². En un estudio, de las personas con CVP inferior a 100.000 copias/mL, el 75% tenían CVP<200 copias/mL a las 8 semanas de iniciado el tratamiento. En personas que iniciaron TAR con CVP más altas (>100.000 copias/mL), la mediana para alcanzar <200 copias/mL fue de 9,2 semanas, lográndolo el 75% en 12,8 semanas⁵⁹. Para conseguir <20-50 copias/mL se suelen necesitar 4 semanas más⁵⁹. Algunos pacientes, especialmente aquéllos que parten con CVP altas, pueden tardar en lograr niveles <20-50 copias/mL más de 24 semanas⁶³.

Es importante obtener una CVP menor de 50/20 copias/mL, ya que se ha comprobado que sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático en pacientes cuya CVP se

sitúa entre 50 y 500 copias/mL. La duración de la respuesta virológica a 18-24 meses es mucho mayor en los pacientes que logran alcanzar una CVP <20 copias/mL, frente a aquellos que se mantienen con CVP entre 20 y 500 copias/mL^{60,64}. Sin embargo, no queda claro desde el punto de vista clínico que siempre haya que cambiar el TAR en pacientes con una CVP baja. De hecho, en un estudio⁶⁵, pequeñas elevaciones temporales (*blips*) de la CVP (50-200 copias/mL) en pacientes con una respuesta virológica completa al TAR no se asociaron a una mayor incidencia de fracaso virológico tras 84 semanas de seguimiento. Algunos estudios han mostrado, sin embargo, un discreto mayor riesgo de fracaso en pacientes que experimentan frecuentes *blips*⁶⁶.

Sólo tienen significado los cambios en la CVP superiores a 3 veces o 0,5 log₁₀ respecto a las cifras basales. En base a datos de cinética viral en pacientes con TAR, los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

- **Respuesta virológica:** CVP<50/20 copias/mL a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes (disminución > 1 log₁₀/mL) y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.
- **Fracaso virológico:** Cualquiera de las siguientes situaciones definen el fracaso virológico: a) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TAR; ó b) en los pacientes que tras alcanzar una CVP indetectable (<50 copias/mL) ésta vuelva a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

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

Periodicidad de los controles: Es conveniente efectuar una determinación de CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TAR, como medida de la adherencia y para comprobar que existe una respuesta virológica. Posteriormente debe realizarse esta determinación cada 3-4 meses. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o tras ser vacunado (p.ej. vacuna antigripal o frente a la hepatitis B) pueden existir rebrotes transitorios de la CVP, por lo que si se dan estos hechos, se recomienda un nuevo análisis tras unas semanas⁶⁷.

4.4. Niveles plasmáticos de fármacos.

Algunos estudios han demostrado la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y su eficacia o el desarrollo de toxicidad relacionada con estos. Por este motivo se ha sugerido que la monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales podría ser útil para aumentar su eficacia virológica o disminuir su toxicidad⁶⁸.

Debe reconocerse que la monitorización de los niveles terapéuticos de fármacos tiene en la actualidad importantes limitaciones. En primer lugar, la medición de niveles plasmáticos se limita por el momento a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN) y a los inhibidores de la proteasa (IP). La medición de la forma activa intracelular (trifosfato) de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN), presenta una variabilidad interpaciente e intrapaciente tan amplia que la invalida para el uso clínico. Aún en el caso de los NN y los IP, las variaciones interindividuales e, incluso, intraindividuales, influidos por diversos factores (interacciones con otros medicamentos, comidas, niveles de alfa₁-glicoproteína, variaciones de las isoformas del citocromo P450, etc.), dificultan la interpretación de las mediciones. El hecho de que los IP se utilicen en la actualidad, casi de forma generalizada, potenciados con ritonavir, ha hecho que disminuya la utilidad de la medición de niveles de inhibidores de proteasa para valorar su eficacia. Por otro lado, los datos que correlacionan niveles plasmáticos y eficacia derivan fundamentalmente de los estudios de desarrollo de los fármacos, utilizados en monoterapia^{69,70}. Los estudios realizados con regímenes de combinación han mostrado resultados dispares variando con factores diversos que incluyen, entre otros, línea de tratamiento (sin terapia previa frente a pretratados), fármacos (distintos IP o NN) o, en el caso de los IP, potenciación con ritonavir⁶⁹⁻⁷⁸. En cuanto a los estudios de toxicidad, se ha demostrado que existe una relación entre niveles plasmáticos y algunos efectos secundarios (alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias de ritonavir, alteraciones renales de indinavir, hepatotoxicidad de nevirapina.), pero no con otros (exantema por NN o hiperlipidemia y algunas alteraciones de la forma corporal secundarias a IP)⁷⁹⁻⁸¹. En lo que hace referencia a las alteraciones del SNC por efavirenz, hay datos contradictorios, ya que si inicialmente, basados en un estudio de 130 pacientes, se observó que había correlación entre niveles y toxicidad⁸², posteriormente otro trabajo no ha conseguido demostrar esta asociación⁸³.

Se han realizado pocos estudios que hayan valorado de modo prospectivo la utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos antirretrovirales. En uno de ellos (estudio Athena), el grupo de pacientes en los que se adoptaron decisiones basadas en la medición de los niveles de nelfinavir e indinavir, tuvo menor toxicidad y mejor control virológico que el grupo de pacientes en los que no se realizó esta medición⁸⁴. En el estudio Pharmadapt, por el contrario, tomar decisiones basándose en los estudios de resistencia genotípicos y la medición de niveles de fármacos no mostró beneficios respecto a utilizar sólo los estudios de resistencias⁸⁵.

Uno de las aproximaciones más recientes en la búsqueda de parámetros que ayuden a predecir el éxito terapéutico de un TAR es la combinación de estudios de resistencias y estudios farmacocinéticos. El cociente inhibitorio es la variable que relaciona la concentración del fármaco (C_{min}) con la sensibilidad viral. El objetivo teórico del cociente inhibitorio es integrar ambas informaciones en un parámetro único que nos ayude a predecir una respuesta adecuada. Puede expresarse de diferentes maneras, pero la más habitual es el cociente de la C_{min}/CI₅₀ (corregido por la unión a proteínas del fármaco) del aislado del propio paciente. El cociente inhibitorio requiere la realización del estudio fenotípico. Presenta la ventaja de un tratamiento mucho más individualizado y el inconveniente de que requiere técnicas laboriosas y caras. El cociente inhibitorio se ha mostrado útil principalmente en algunos IP⁸⁶⁻⁸⁸, pero adolece de falta de estandarización y no está suficientemente validado para todos los fármacos..

Recomendaciones: No existen todavía datos que apoyen el uso sistemático en la práctica clínica de la monitorización de los niveles plasmáticos de NN o de IP en pacientes con TAR de inicio o de rescate. Podría, sin embargo, considerarse su uso en algunas situaciones concretas para evitar toxicidad relacionada con altos niveles de fármacos (indinavir, ritonavir) o, fundamentalmente, para detectar interacciones negativas y difícilmente predecibles entre algunos fármacos (IP y NN), fundamentalmente en tratamientos de rescate (**nivel C**).

4.5. Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales.

Selección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales.

Las tasas de mutación para los retrovirus se estiman entre 10^{-4} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido y copia de la cadena de nucleótidos⁸⁹⁻⁹¹. Por otro lado, la vida media de los linfocitos CD4+ infectados que replican activamente es, de alrededor de un día, y la vida media del virus en plasma se estima en 6 horas⁹²⁻⁹⁵. La conjunción de esta alta tasa de error de la transcriptasa inversa del VIH y de la rápida renovación de la población viral, produce una acumulación de una gran cantidad de variantes en la población viral que son denominadas cuasiespecies. El número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 5×10^5 y 5×10^{10} , dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos infectados⁹⁶.

Las mutaciones que confieren resistencias existen previamente en estas cuasiespecies, pero permanecen a niveles bajos en la población viral global hasta que surge la presión selectiva del TAR⁹⁴. Así pues, el tratamiento con fármacos antirretrovirales llevará a la aparición de variantes resistentes como población predominante en semanas o meses si el tratamiento no llega a suprimir de forma absoluta la replicación viral⁹⁷⁻¹⁰⁰.

No todas las mutaciones tienen la misma importancia: para cada fármaco existen unas llamadas “principales”, cuya aparición está estrechamente ligada a la aparición de la resistencia en sí y que disminuyen la eficiencia biológica del virus (“fitness”), y otras “secundarias” que en menor medida también pueden contribuir a las resistencias y que en general actúan modificando la “fitness” viral.

Detección de resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales.

La aparición de variantes resistentes puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas³⁵. Las técnicas genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas que son dianas de la acción de los fármacos (transcriptasa inversa y proteasa), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la mayoría de la población viral en presencia de concentraciones crecientes de los distintos fármacos. Ambas comparten ciertas limitaciones: por un lado, las variantes resistentes pueden no ser detectadas por la mayor parte de los ensayos genotípicos y fenotípicos hasta que constituyen el 20% de la población viral; por otro, existen limitaciones técnicas que hacen difícil obtener resultados fiables cuando el nivel de CVP se sitúa por debajo de 1000 copias/ml de ARN de VIH³⁵. Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TAR¹⁰¹ y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente será sustituida a las pocas semanas por una sensible. Es importante interpretar el resultado de las pruebas de resistencias teniendo presente la historia previa de terapia antirretroviral y de otros estudios de resistencias previos cuando hayan sido realizados.

Las técnicas genotípicas y fenotípicas tienen cada una ventajas y desventajas que las hacen complementarias entre sí³⁵. Las técnicas genotípicas son más sencillas de realizar, más accesibles para la mayor parte de los laboratorios, más rápidas y permiten la detección de mutaciones centinela antes de que un cambio en la sensibilidad hacia un fármaco concreto sea detectable en los ensayos fenotípicos. La mayor limitación de las técnicas genotípicas estriba en la dificultad de establecer una correlación genotípica-fenotípica y, sobre todo, en las dificultades de interpretación, especialmente para algunos fármacos. Además, su aplicación en la práctica diaria requiere un conocimiento previo por parte del clínico de las consecuencias habituales que tienen las mutaciones detectadas sobre la eficacia de distintos fármacos. Las técnicas fenotípicas tienen las ventajas de informar del efecto neto de la suma de distintas mutaciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a todos los fármacos antirretrovirales, hayan sido utilizados o no. Proporcionan, por tanto, información sobre las resistencias a los fármacos que recibe el paciente y sobre resistencias cruzadas a otros no usados. Existe una buena correlación entre los dos métodos existentes en la actualidad¹⁰². Las mayores desventajas de las pruebas fenotípicas son su coste, su limitada disponibilidad y la mayor demora en la obtención de resultados. En este sentido, una de las compañías que comercializa una de las técnicas fenotípicas ha desarrollado el fenotipo virtual¹⁰³ obtenido desde una base de datos que tiene miles de muestras analizadas por ambas técnicas. Al indicar las mutaciones genotípicas que tiene una determinada muestra el ordenador indica su fenotipo teórico. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre ambos métodos¹⁰³, aunque faltan datos para las drogas más recientes (tenofovir, amprenavir, atazanavir, etc.).

En la bibliografía existen numerosos trabajos que han estudiado en los países desarrollados la frecuencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda y crónica por el VIH antes de recibir TAR. Sin embargo, para saber si estos datos tienen implicaciones terapéuticas en un país determinado es muy importante que se analicen los datos locales. En España se han realizado varios estudios en ambos escenarios¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Existe un bajo nivel de mutaciones asociadas a resistencias primarias a AN, limitado todavía a un escaso número de pacientes y de fármacos, por lo que no parece necesaria la realización de estudios de resistencia antes de instaurar un TAR. Respecto a los NN y a los IP, no existen estudios publicados o comunicados, aunque datos preliminares de estudios en marcha parecen indicar que la prevalencia de mutaciones asociadas a resistencias primarias a estos grupos de fármacos en España no superan de momento el 5%, cifra a partir de la cual parece demostrarse que es coste-efectivo el realizar el test de resistencias a estos pacientes^{108,109}.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales.

En los pacientes con infección aguda por el VIH, la transmisión de cepas resistentes se ha acompañado de una respuesta virológica subóptima al TAR^{104,110}. En los pacientes con una infección crónica, se ha documentado desde hace años que existe una correlación entre la aparición de resistencias y la progresión clínica, demostrándose inicialmente que la aparición de resistencias a zidovudina (AZT) confiere un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte en pacientes tratados con este fármaco, independientemente de otros factores¹¹¹⁻¹¹³. Con la aplicación de la CVP en la monitorización de los pacientes con infección por VIH, la relación entre aparición de resistencias y fracaso virológico se ha hecho más clara, aunque este fenómeno no es

homogéneo para todos los fármacos: mientras es muy claro para los inhibidores de la transcriptasa inversa, existen datos discordantes con los IP con los que se ha producido fracaso virológico sin evidencia de resistencias¹¹⁴. Estos casos pueden tener dos interpretaciones. Por un lado, se ha observado que muchos de estos pacientes tienen niveles plasmáticos bajos de los IP y por tanto debe mejorarse el perfil farmacocinético de los IP combinándolos con ritonavir. Por otro lado, se ha descrito el fenómeno de resistencia celular al describirse la existencia de bombas de expulsión de los fármacos antirretrovirales en la membrana celular de los linfocitos y otras células. Se han descrito el MDRP-1 (glicoproteína-P) para los IP y la MDRP-4 para los AN¹¹⁵. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Los resultados de algunos estudios retrospectivos aportan datos preliminares que apoyan el uso de la determinación de resistencias en determinados contextos¹¹⁶⁻¹¹⁸. Además, se han comunicado los resultados de varios estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico de los pacientes en TAR (Tabla 1)¹¹⁹⁻¹²⁷. En ellos se compara la eficacia del cambio del TAR cuando se realiza sobre la base de las pruebas de resistencias (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con/sin consejo de expertos o sobre la base de la historia previa de fármacos antirretrovirales recibidos y/o a la experiencia clínica de los médicos. Algunos estudios comparan dos métodos entre sí^{126,127}. Un metaanálisis de los primeros 6 estudios comunicados mostró que la utilización de los estudios genotípicos de resistencias para diseñar un TAR de rescate se asociaba con un control virológico, a los 3 y 6 meses, significativamente mayor que las decisiones adoptadas con el estándar de tratamiento¹²⁸. Curiosamente, estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon métodos fenotípicos con el manejo estándar del TAR¹²⁸. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se ha comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real^{126,127}. Se precisan nuevos estudios para aclarar cual es el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TAR.

En las mujeres embarazadas, existe una clara relación entre el nivel de CVP y el riesgo de transmisión vertical¹²⁹. Además, se ha observado que las mujeres embarazadas con cepas de VIH resistentes al AZT tienen cinco veces más riesgo de transmisión vertical del VIH y este factor es independiente de la CVP¹³⁰.

Recomendaciones: El estudio de resistencias tiene utilidad para el manejo terapéutico óptimo de los pacientes³⁵ (**nivel A**), y también tiene un beneficio para la comunidad, en términos de salud pública, al incidir directamente en una mejor utilización del TAR y así probablemente disminuir la aparición de resistencias potencialmente transmisibles (**nivel C**).

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

- A) Pacientes sin TAR previo: A.1. Recomendar en todas las mujeres embarazadas; A.2. Recomendar en la infección aguda por el VIH en los pacientes que vayan a recibir TAR; A.3. Considerar en la profilaxis postexposición (PPE) ocupacional en el caso fuente.
- B) Paciente con TAR: recomendar en todo fracaso de tratamiento antirretroviral

5. INFECCIÓN AGUDA POR VIH.

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, aunque puede pasar desapercibida dado que se puede confundir con otros procesos virales leves adquiridos en la comunidad, lo que suele retrasar el diagnóstico¹³²⁻¹³⁶. Es por ello que debe sospecharse en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH y que tenga síntomas compatibles. Como en esta fase aún no hay anticuerpos (período ventana) debe determinarse la CVP del ARN del VIH-1 o si no se puede realizar, efectuar la determinación del antígeno p24. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH-1 es del 100% y del 97% respectivamente¹³⁷; los escasos falsos positivos por esta técnica suelen tener CVP baja (<10.000 copias/mL). La sensibilidad y la especificidad de la antigenemia p24 en plasma es del 89% y del 100% respectivamente¹³⁷. En general, la CVP del ARN del VIH-1 en plasma de estos pacientes está muy elevada, con frecuencia, mayor de 6 log₁₀/mL. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer unas 2 semanas después de la infección y la seroconversión se detecta 1-2 semanas después del inicio de los síntomas con las pruebas de ELISA actuales¹³⁸. Por el contrario, se puede detectar el ARN del VIH-1 en plasma la semana previa al inicio de los síntomas. En todos estos casos debe confirmarse la infección por el VIH-1 mediante el *Western blot*. En la fase inicial el *Western blot* puede ser negativo o mostrar solo alguna banda (indeterminado), por lo que debe repetirse unas semanas más tarde. El cuadro clínico de la primoinfección se suele presentar como un síndrome parecido al de la mononucleosis o una meningoencefalitis viral. La presencia de fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias se observa con más frecuencia en los pacientes con una primoinfección por el VIH-1¹³⁸. No deben confundirse los casos de infección aguda por el VIH (diagnóstico antes de la seroconversión) con la infección reciente, que es una infección de menos de seis meses de evolución¹³⁵.

El inicio del TAR durante la infección aguda es controvertido. Ello es debido a que la información clínica está limitada a series pequeñas, generalmente sin grupo control, y aunque el TAR tiene un efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico y produce una rápida supresión de la replicación viral¹³³⁻¹³⁵, aún no hay ningún ensayo clínico que haya demostrado un beneficio clínico a medio-largo plazo, en términos de reducir la progresión a Sida o muerte, en comparación con iniciar el TAR en la fase crónica de la infección por el VIH. Un estudio de cohortes reciente¹³⁹ no encontró diferencias en la evolución clínica, inmunológica ni virológica a los tres años de iniciado el tratamiento antirretroviral entre un grupo de pacientes que lo inició durante la infección aguda y otro que lo hizo después de la misma (mediana 164 días). La evolución inmunológica y virológica de ambos grupos fue mejor que la de un tercer grupo de pacientes que no recibió tratamiento. Este estudio, sin embargo, no evaluó el impacto que podría tener el TAR precoz sobre la respuesta VIH-específica (CD4 y CTL). Por otra parte, un estudio en pacientes no tratados¹⁴⁰, demostró que la reducción inicial de la viremia fue un factor independiente de progresión a Sida. Así, la progresión a Sida fue significativamente más rápida en los pacientes con un aclaramiento lento (<0.63 log₁₀/mL/mes). Este estudio demuestra que la respuesta inmunológica inicial tiene un papel importante en la historia natural de la infección por VIH.

Si se inicia el TAR en la infección aguda se pueden utilizar las mismas pautas recomendadas para la infección crónica por el VIH. La elevadísima CVP de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa

(lamivudina, efavirenz, nevirapina) hacen que se hayan preferido pautas con IP. Sin embargo estudios recientes han demostrado la eficacia de pautas con inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos en este escenario^{141,142}. En cualquier caso, si se quiere iniciar TAR debe efectuarse un test de resistencias, tal como se comenta en el apartado 4.5.

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

Otros estudios han consistido en administrar citocinas con el TAR como el interferón-pegilado o la interleucina-2 (IL-2) con el fin de disminuir el reservorio viral y mejorar la respuesta inmunitaria^{153,154}. Sin embargo, en ninguno de los estudios se mejoró la respuesta inmuno-específica frente al VIH ni se redujo el reservorio viral. Por otro lado, también se han administrado inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina) con el TAR con el fin de reducir la intensa activación del sistema inmune^{149,155,156}. Este tratamiento ha sido útil para el control de la replicación viral y la restauración inmunológica. En cualquier caso, la toxicidad de las citocinas y los inmunosupresores y la falta de datos con respecto al beneficio clínico a medio-largo plazo, hace que solo se recomiende el uso de estos fármacos en el contexto de ensayos clínicos. En este escenario también se está evaluando la eficacia de las vacunas terapéuticas con el fin de restaurar/potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH¹⁵⁷. Resultados preliminares en modelos

animales con algunas de estas vacunas han sido satisfactorios^{158,159}. Sin embargo, los primeros resultados en humanos han sido desalentadores. En la 11ª Conferencia de Retrovirus de San Francisco se han presentado los resultados de dos vacunas terapéuticas en este escenario^{160,161}. Ambas se administraron en el contexto de ensayos clínicos controlados con placebo. En el estudio QUEST¹⁶¹, 79 pacientes fueron randomizados a recibir TAR con placebo, TAR con ALVAC-HIV (vCP1452) y TAR con ALVAC-HIV (vCP1452) y Remune. Posteriormente pararon el TAR. Los dos grupos que recibieron vacunas terapéuticas se analizaron conjuntamente. A los seis meses de haber parado el TAR, la proporción de pacientes que tenía una CVP menor de 1000 copias/mL fue del 22% en el grupo placebo y del 17% en los pacientes que recibieron vacunas terapéuticas. En el segundo estudio¹⁶⁰, un total de 60 pacientes recibieron 3 (grupo 1) o 4 dosis (grupo 2) de una vacuna terapéutica que utilizaba como vector el virus de la viruela aviar (*Avipox*) en el que se habían insertado los genes del VIH gag/pol con/sin el gen del interferón-gamma. En el grupo 1 (3 vacunaciones) no hubo diferencias entre los grupos vacunados y el placebo en términos de respuesta virológica o inmunológica (CTL). En el grupo 2 (4 vacunas), se observó en el subgrupo de pacientes que recibieron la vacuna con los genes del VIH gag/pol y en del interferón-gamma, una reducción de la CVP de 0.8 log₁₀/mL en comparación con los otros dos grupos de pacientes. En ambos estudios, la vacunación fue segura.

La limitación más importante de este enfoque es la demostración de que el TAR en la infección aguda solo o con citocinas o inmunosupresores, no consigue la erradicación del VIH¹³³ ya que no evita la integración del DNA proviral. Además, la utilización de interrupciones del TAR o de vacunas terapéuticas no ha conseguido hasta ahora un control inmunológico de la replicación viral sin TAR. Por tanto si se administra TAR a estos pacientes, éste debería ser indefinido. Además, se desconoce el nivel de CVP (*set point*) que tendrían a los seis meses los pacientes tratados precozmente y por tanto se puede estar tratando a pacientes que hubieran resultado ser no progresores a largo plazo. Por otra parte, como el TAR debería ser indefinido, deben tenerse en cuenta los problemas de adherencia, la potencial aparición de resistencias y la toxicidad crónica. En este sentido, hay que destacar que estudios recientes han observado que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses de iniciado el TAR son similares a la de los pacientes con una infección crónica por el VIH¹⁶²⁻¹⁶⁴. Para evitar el tratamiento indefinido, preservar el sistema inmune y modificar la historia natural de la infección por VIH, otra estrategia sería administrar el TAR durante un periodo fijo de tiempo. En un estudio¹⁴¹ se administró TAR (con una pauta con nevirapina o efavirenz) durante solo tres meses a 37 pacientes que lo iniciaron en la infección aguda. Al finalizar el TAR, la carga viral era indetectable y la respuesta inmuno-específica frente al VIH (proliferativa y citotóxica) se había preservado en todos ellos. Sin embargo a los 12 meses, esta respuesta había desaparecido/disminuido en la mayoría de casos y los valores de carga viral fueron comparables a los una cohorte de pacientes sin TAR. Ninguno de los pacientes desarrolló resistencias. Solo estudios con un seguimiento a largo plazo indicarán si esta estrategia puede acompañarse de un beneficio clínico adicional.

Recomendaciones: Este comité considera que no existen suficientes evidencias científicas en la literatura para recomendar en la práctica clínica el TAR a los pacientes con una infección aguda por el VIH. Por tanto no se recomienda el inicio del TAR a no ser que existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas, una vez se le hayan explicado sus ventajas e inconvenientes (nivel C). En los

pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios de TAR a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, este comité recomienda que estos pacientes se incluyan en ensayos clínicos. En el caso de que un paciente inicie TAR, se recomiendan las mismas pautas de TAR que en la infección crónica por el VIH (nivel C). En cualquier caso, se debe efectuar previamente un test de resistencias por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes.

6. INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH

6.1. PACIENTES SIN TAR PREVIO.

En pacientes sin tratamiento previo, se debe valorar individualmente cuándo debe iniciarse el TAR y qué combinación de fármacos se va a utilizar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de todas las opciones.

6.1.1. CUANDO INICIAR EL TAR.

El TAR triple con o sin IP ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH al ser las distintas combinaciones lo suficientemente potentes para reducir a límites indetectables la carga viral en plasma y tejido linfático de forma duradera y permitir restaurar al menos parcialmente el sistema inmunológico^{12,28,31} (ver apartado 4.2). Estos resultados tan espectaculares, que en pacientes en una fase precoz de la infección crónica pueden llegar “casi” a normalizar su sistema inmunitario, han sido oscurecidos por la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia al TAR, la aparición de resistencias con la consiguiente limitación de futuras opciones terapéuticas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida^{14,35}. Por todas estas razones, las recomendaciones de TAR son actualmente más conservadoras. En espera de tener combinaciones más activas y seguras, este comité recomienda valorar el riesgo que tienen los pacientes de progresar a sida a corto-medio plazo para decidir si debe iniciarse el TAR.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE PROGRESIÓN

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

Existe evidencia, basada en ensayos clínicos y estudios observacionales, que apoya el inicio del TAR en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 células/ μ L. En cambio, no existen ensayos aleatorizados en pacientes con linfocitos CD4+ superiores a 200 células/ μ L que indiquen cual es el mejor momento para iniciar el TAR. Sin embargo, y a pesar de sus limitaciones, existen estudios de cohortes observacionales, con pacientes tratados o no, que pueden ayudar a la hora de decidir el inicio del TAR en personas con infección VIH asintomáticas.

Riesgo de progresión en pacientes no tratados.

Los estudios observacionales en pacientes no tratados han puesto de manifiesto la importancia de la CVP y de la cifra de linfocitos CD4+ como marcadores pronósticos de progresión a sida. El estudio MACS apoya el inicio del TAR cuando la cifra de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/ μ L, ya que el riesgo de progresión a sida es alto a los tres años, variando del 14.3% al 85.5% en función de la CVP. El riesgo de progresión a sida es del 38.5% en pacientes con linfocitos CD4+ entre 201- 350 células/ μ L comparado con el 14.3% en pacientes con más de 350 células/ μ L. Una evaluación de 231 pacientes con cifra de linfocitos CD4+ entre 201 y 350 células / μ L

demuestra que el riesgo de progresión a sida a los tres años es muy bajo (4.1%) si la CVP es inferior a 20.000 copias/ml, mientras que el riesgo aumenta si la CVP se encuentra entre 20.001- 55.000 copias/ml (36.4%) o si es mayor de 55.000 copias/ml (64.4%). Asimismo, en pacientes con linfocitos CD4+ por encima de 350 células/ μ L el riesgo de progresión es bajo si la CVP es inferior a 20.000 copias/ml, aumentando al 14.8% si la CVP está entre 20.001 y 55.000 copias/ml y al 39.6% si está por encima de 55.000 copias/ml (CVP medida por PCR)¹⁶⁹. Aunque los estudios observacionales en pacientes no tratados no pueden valorar los efectos de la terapia ni el momento óptimo para iniciarla, aportan información valiosa sobre el riesgo de progresión en ausencia de terapia.

El debate actual se centra en torno a cuál debe ser el criterio a utilizar para decidir el inicio del TAR y cuál es el momento óptimo para ello. Globalmente, los artículos y comunicaciones pueden agruparse en torno a aquéllas que defienden un inicio más precoz y las que sugieren la conveniencia de un comienzo más tardío. Debe entenderse, en cualquier caso, que la definición de precoz o tardío es totalmente arbitraria y ha variado con el tiempo. En la actualidad, el límite entre precoz y tardío se ha situado en 350 linfocitos CD4+/ μ L. Los datos del estudio MACS han constituido la base para establecer el punto de corte en 350 células/ μ L. En general, los pacientes con linfocitos CD4+ por encima de esta cifra tienen un riesgo de progresión clínica significativamente más bajo que los que tienen cifras inferiores. Debe recordarse, sin embargo, que los pacientes con cifras inferiores pero próximas a 350 células/ μ L y con CVP baja tienen también un riesgo de progresión muy bajo.

Respuesta virológica e inmunológica en función del momento del inicio del TAR

Otros estudios apoyan la idea de que no existen diferencias en la respuesta cuando el tratamiento se inicia con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L o cuando éstos son superiores a 350 células/ μ L. En general, la mayoría de los estudios que han examinado la respuesta virológica y/o inmunológica en ambos puntos de corte concluyen que no existen diferencias apreciables durante el periodo de seguimiento. El estudio ICONA es un estudio observacional, de cohortes, italiano, que tiene como objetivo comparar la respuesta inmunológica y virológica al TAR en pacientes sin terapia previa en relación con la situación inmunológica basal. Se incluyeron 1421 pacientes con infección crónica, una mediana basal de linfocitos CD4+ de 272 células/ μ L y una mediana de CVP de 4,84 log₁₀. No se observó diferencias significativas en la respuesta inmunológica ni virológica entre los pacientes que tenían una cifra de linfocitos CD4+ > 350 células/ μ L y los que tenían entre 200 y 350 células/ μ L¹⁷⁰.

En un estudio que agrupa tres cohortes europeas, se examina la correlación entre la respuesta virológica al TAR, la cifra de linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyeron 3226 pacientes sin terapia previa que iniciaron TAR y fueron seguidos durante una mediana de 119 semanas. El 85% alcanzaron CVP indetectable (< 500 copias/ml) en la semana 32. No se observó ninguna diferencia en alcanzar una CVP indetectable en la semana 32, en relación con la cifra de linfocitos CD4+ o la CVP basales. El fracaso virológico no se correlacionó con menores cifras de linfocitos CD4+ o mayor CVP basal. Sin embargo, los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml tuvieron una respuesta virológica más lenta¹⁷¹.

Respuesta clínica (progresión a sida y mortalidad) en función del momento del inicio del TAR.

En otros estudios se evalúa la tasa de progresión y/o muerte en función de la situación inmunológica y/o virológica previa al inicio del TAR. En un estudio canadiense se examinó la tasa de progresión de la enfermedad en relación con la cifra de linfocitos CD4+ y la CVP basales. Se incluyeron 1219 pacientes sin terapia previa, que iniciaron triple terapia entre agosto de 1996 y septiembre de 1999. Los pacientes con linfocitos CD4+ inferiores a 50 células/ μ L y aquellos que tenían entre 50 y 199 células/ μ L tuvieron una probabilidad de morir de 6.67 y 3.41 veces mayor, respectivamente, que los pacientes con más de 200 linfocitos CD4+/ μ L. La cifra de linfocitos CD4+ fue el único factor pronóstico independiente de progresión a sida o muerte¹⁷². Cuando este mismo grupo, presenta datos de seguimiento más largo (40 meses), observa que los pacientes con CVP basal > 100.000 copias/ml tienen un mayor riesgo de mortalidad¹⁷³, y, que la evolución depende fundamentalmente de la adherencia al tratamiento, siempre que el mismo se inicie por encima de 200 linfocitos CD4+/ μ L¹⁷⁴.

En un estudio realizado en EEUU que incluyó a 5110 pacientes se analiza el riesgo de muerte en función de la cifra de linfocitos CD4+ más próxima al inicio del TAR con dos o tres fármacos. El riesgo de muerte resultó significativamente más elevado (más de dos veces) en los que iniciaron el TAR con menos de 200 linfocitos CD4+/ μ L respecto de los que empezaron con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500 células/ μ L; también hubo un aumento (no significativo estadísticamente) del riesgo de muerte (casi el doble) en aquellos que iniciaron tratamiento con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L. También observaron que los pacientes con sida, una vez ajustada la cifra de linfocitos CD4+, tenían un riesgo relativo de muerte de 2,6 respecto a aquellos sin sida, y que los pacientes tratados con dos fármacos tenían una mortalidad 1,5 veces más elevada que aquellos tratados con tres fármacos una vez controlados otros factores¹⁷⁵.

El análisis de la cohorte de la Johns Hopkins University, pretende determinar si la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ previos al inicio del TAR se correlacionan con la progresión a sida o muerte. Se comparó un grupo de pacientes que iniciaron TAR (n=530) frente a los que no la recibieron (n=484). La media de seguimiento de la cohorte fue de 22 meses. Cuando la cifra de linfocitos CD4+ era inferior a 200 células/ μ L los pacientes que recibieron TAR tuvieron un menor riesgo de progresión clínica o muerte. Por encima de 200 linfocitos CD4+/ μ L no hubo diferencias significativas en cuanto a progresión clínica o muerte entre ambos grupos. En los pacientes que recibieron TAR, los niveles de CVP basal no se correlacionaron con la progresión de la enfermedad en ninguno de los estratos de linfocitos CD4+. En un análisis multivariante, la cifra de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/ μ L fue el mejor predictor de progresión¹⁷⁶.

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

Los datos de estos estudios observacionales sugieren que:

1. El inicio del tratamiento debe poner más énfasis en la cifra de linfocitos CD4+ que en la CVP. Hay que tener en cuenta que la depleción de linfocitos CD4+ es más rápida con niveles más altos de CVP por lo que debería controlarse más estrechamente a los pacientes con CVP elevadas. La CVP puede ayudar a decidir en determinadas situaciones, especialmente cuando la cifra de linfocitos CD4+ está entre 200 y 350 células/ μ L.
2. En pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/ μ L es claro el beneficio clínico de recibir TAR. Esperar hasta que los linfocitos CD4+ estén por debajo de 200 células/ μ L puede exponer a los pacientes al riesgo de enfermedades oportunistas.
3. No se ha observado una clara diferencia en la respuesta inmunológica y/o virológica ni clínica entre los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ μ L y aquellos que lo inician cuando la cifra de linfocitos CD4+ es superior a 350 células/ μ L. En algún estudio se ha observado una mayor tendencia a la progresión en los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ μ L.

Recomendaciones

La decisión de inicio de un TAR debe basarse en tres elementos: la sintomatología, el recuento de linfocitos CD4+ y la CVP.

En los pacientes con una **infección por VIH sintomática** (eventos B y C de la clasificación de los CDC) ¹⁷⁸ **se recomienda iniciar el TAR** en todos los casos (**nivel A**). Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el TAR puede diferirse unas semanas si las circunstancias clínicas lo aconsejan.

En los pacientes con una **infección por VIH asintomática** el inicio del TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4+/ μ L y en la CVP (Tabla 3):

1. En pacientes con linfocitos CD4+ < 200 células/ μ L se recomienda iniciar el TAR (**nivel A**).
2. En los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L se debe recomendar el inicio de TAR en la mayoría de las ocasiones (**nivel B**). No obstante, se podría diferir en aquellos con recuentos de linfocitos CD4+ que se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 células/ μ L y con CVP baja (aproximadamente inferior a 20.000 copias/ml).
3. En los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 células/ μ L puede diferirse el inicio del TAR (**nivel B**).

El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente teniendo en cuenta las consideraciones previas. Antes de tomar esta decisión deben efectuarse, al menos dos determinaciones de linfocitos CD4+ y de CVP, para confirmar los resultados. Además, debe prepararse al paciente para el inicio del TAR, discutiendo con él las distintas

opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico a su estilo de vida y valorando el riesgo de mala adherencia¹⁴.

6.1.2. ¿QUE COMBINACIÓN DE ANTIRRETROVIRALES DEBE UTILIZARSE?

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

En estas guías se ha considerado como “pautas preferentes” a aquellas que se apoyan en datos de ensayos clínicos, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con una tolerabilidad aceptable y que además son fáciles de usar. Las “pautas alternativas” son aquellas que también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, pero que son menos eficaces, más tóxicas o más complejas de tomar. En cualquier caso, la elección de un régimen antirretroviral determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes, que deben tener en cuenta aspectos relacionados con el grado de inmunosupresión y la CVP basal del paciente, la adherencia, complejidad de la posología, restricciones alimentarias que puede comportar, **la existencia de comorbilidades**, tipo de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, potenciales interacciones farmacocinéticas y futuras opciones terapéuticas que reservamos en caso de fracaso terapéutico.

Respecto a las distintas combinaciones de TAR, este comité quiere hacer varias puntualizaciones. **Primera**, en los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos CD4+ <50 células/ μ L), las combinaciones con dos AN e IP o EFV son aquellas con las que se tiene una mayor experiencia^{23,26,29,180}. **Segunda**, las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN + 1 NN¹⁸¹ y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 AN + 1 IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevadas^{182,183}. **Tercera**, existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (AN, NN e IP); aunque este TAR puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable en este escenario⁷⁻¹⁰. Lo mismo ocurre con las pautas de TAR de dos IP solamente⁸⁻¹⁰. **Cuarta**, aunque en algún ensayo clínico, la combinación de un NN y un IP ha demostrado una eficacia similar al TAR triple con IP¹⁸⁴, los estudios son escasos para recomendar este TAR doble. **Quinta**: los inhibidores de la fusión (enfuvirtida) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos.

Recomendaciones

Como terapia de inicio puede utilizarse 2 AN + 1 IP o 2 AN + 1 NN. La combinación de 3 AN es una alternativa cuando no pueden utilizarse las pautas previas (**nivel A**) (Tabla 4, 5 y 6).

6.1.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) y análogos de nucleótidos (ANt)

Siete AN están comercializados en España: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También está comercializado un ANt, el tenofovir DF (TDF). A efectos prácticos, la abreviatura AN incluye también en estas guías al TDF. Sus principales características están descritas en la tabla 7^{9,185-187}.

La combinación de dos AN está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples^{9,185-187}. El comité considera que las combinaciones de elección son AZT + 3TC, TDF + 3TC **ó FTC**, ABC + 3TC y ddI + FTC, ya que han demostrado su eficacia y tolerancia aceptable en varios ensayos clínicos. Además, los datos disponibles sugieren que FTC y 3TC son, en general, fármacos que se pueden utilizar indistintamente. Las combinaciones con AZT + ddI y ddI + 3TC pueden ser otra alternativa, aunque todavía existe escasa información. La combinación d4T+3TC ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos, pero hoy día se considera una alternativa en base a su mayor toxicidad. La combinación de d4T + ddI no se recomienda por su potencial mayor toxicidad a largo plazo y está contraindicada (siempre que existan otras alternativas) en mujeres embarazadas por el riesgo de acidosis láctica grave, o incluso fatal, con pancreatitis o esteatosis hepática¹⁸⁸. La combinación TDF+ddI no debe administrarse en pacientes sin tratamiento previo por la existencia de datos insuficientes respecto a eficacia y tolerancia en este contexto. El comité considera que no deben administrarse las combinaciones de AZT con d4T por antagonismo y de ddC con cualquiera de los AN por toxicidad relacionada con ddC (Tabla 5)^{7-10,185-187}. Tampoco se recomienda utilizar FTC con 3TC, ya que tienen un perfil de resistencia similar y probablemente tenga pocos beneficios clínicos adicionales.

En cualquier caso, la elección final de la combinación de AN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco y la situación clínica y preferencias del paciente (Tabla 6). **Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia. Estas pautas incluyen fármacos que se administran una vez al día (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y tenofovir) o productos combinados con dosis fijas (como tenofovir + emtricitabina; abacavir + lamivudina; y zidovudina + lamivudina)**¹⁸⁹. ~~Podría facilitar la adherencia la asociación de AZT + 3TC en una misma presentación comercial~~¹⁸⁹. Entre los AN, ddI, 3TC (300 mg), TDF y FTC están aprobados para su administración una vez al día, y hay ensayos clínicos que avalarían el uso de ABC (aprobado para ser utilizado en pauta BID) una vez al día, aunque todavía no está aprobado por la EMEA su utilización en pauta QD. Por otra parte en un estudio reciente en fase 3 se ha demostrado que la formulación de liberación prolongada de d4T una vez al día es tan eficaz y de tolerancia similar a la formulación estándar de d4T dos veces al día, ambas en combinación con 3TC y efavirenz¹⁹⁰.

Existen pocos estudios que valoren la eficacia y tolerancia de las distintas combinaciones de AN cuando se asocian a un tercer fármaco (NN o IP). En este sentido pueden destacarse los resultados del estudio ACTG 384, que es un ensayo clínico aleatorizado que se plantea responder a tres preguntas: 1º) ¿es mejor empezar con ddI + d4T o AZT + 3TC como combinación de AN?; 2º) ¿Es mejor empezar con un IP (Nelfinavir) o un NN (Efavirenz)?, 3º) ¿Es mejor utilizar combinaciones secuenciales de

tres fármacos o una combinación de cuatro fármacos?. Se incluyeron a 980 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4+ de 278 células/ μ L y una carga viral basal de 4.9 $\log_{10}$ copias/mL. Los brazos del estudio fueron: 1º) d4T + ddI + efavirenz (EFV) $\rightarrow$ AZT + 3TC + nelfinavir (NFV); 2º) d4T + ddI + NFV $\rightarrow$ AZT + 3TC + EFV; 3º) AZT + 3TC + EFV $\rightarrow$ d4T + ddI + NFV; 4º) AZT + 3TC + NFV $\rightarrow$ d4T + ddI + EFV; 5º) d4T + ddI + EFV + NFV; 6º) AZT + 3TC + EFV + NFV. El punto de valoración final primario fue el tiempo hasta el fracaso de dos regímenes secuenciales de tres fármacos o el primer fracaso de regímenes de 4 fármacos. La mediana de seguimiento fue de 2.3 años. Desafortunadamente el diseño factorial fue frustrado por el hecho de que las combinaciones de AN no fueron independientes del efecto del tercer fármaco. La actividad de EFV fue diferente cuando se combinó con AZT + 3TC que con ddI + d4T, y la actividad de la combinación de AZT + 3TC varió dependiendo si se combinaba inicialmente con EFV o NFV. Por estas razones el análisis factorial no se pudo realizar. Sin embargo, de los datos de este estudio se pueden hacer varias observaciones: 1º) En relación con el tiempo hasta el primer fracaso o primer fracaso virológico, es significativamente mejor iniciar la terapia con AZT + 3TC + EFV que con d4T + ddI + EFV o AZT + 3TC + NFV. 2º) Si la terapia se inicia con AZT + 3TC + EFV, no existe beneficio significativo al añadir NFV como cuarto fármaco; 3º) d4T + ddI producen más efectos tóxicos que AZT + 3TC. Los resultados de este estudio avalarían la combinación de AZT + 3TC + EFV como terapia de inicio^{191,192}.

El estudio de Gilead 903 compara la eficacia y seguridad del TDF frente al d4T cuando se usa en combinación con EFV y 3TC en pacientes sin terapia antirretroviral previa. Se incluyeron 602 pacientes con una media de linfocitos CD4+ de 276-283 células/ μ L y una media de carga viral de 4,91 $\log_{10}$ copias/mL. En un análisis por intención de tratar, a las 144 semanas, la proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml era del 67,9% en el grupo de TDF y 62,5% en el grupo de d4T. El grupo tratado con TDF mostró de una forma significativa respecto al grupo de d4T, tener menor toxicidad asociada con disfunción mitocondrial (6% frente a 28%): neuropatía periférica (3% frente a 10%); lipodistrofia (3% frente al 19%). Asimismo, el grupo de pacientes tratados con TDF tuvo de forma significativa un mejor perfil lipídico. Por tanto, este estudio apoya el uso de TDF + 3TC + EFV frente al d4T + 3TC + EFV como terapia de inicio¹⁹³.

El estudio de Gilead 943 es un estudio aleatorizado que compara tenofovir más emtricitabina una vez al día frente a zidovudina/lamivudina dos veces al día combinados con efavirenz. Se incluyeron 517 pacientes con infección VIH sin terapia antirretroviral previa con una carga viral basal de 5 $\log_{10}$ y una mediana de linfocitos CD4 de 233-241/ mm^3 . En un análisis por intención de tratar, se observó que la proporción de pacientes con carga viral < 400 copias a las 48 semanas fue del 81% en el grupo de tenofovir + emtricitabina + efavirenz y del 70% en el grupo de zidovudina + lamivudina + efavirenz ($p=0.005$). La proporción de pacientes con carga viral < 50 copias a las 48 semanas fue en ambos grupos de 77% frente a 68%, respectivamente ($p=0.034$). El incremento de linfocitos CD4 fue de 190 células/ mm^3 en el grupo de tenofovir + emtricitabina frente a 158 células/ mm^3 en el grupo de zidovudina + lamivudina ($p=0.002$). Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo de tenofovir + emtricitabina (4% frente al 9%; $p=0.016$), así como las discontinuaciones del tratamiento debidas a efectos adversos (4% frente al 9%; $p=0.016$). El 6% de los pacientes tratados con zidovudina + emtricitabina tuvieron anemia frente al 0% de los tratados con tenofovir + emtricitabina. El incremento en los niveles de colesterol fueron significativamente más

bajos y el volumen de grasa en extremidades significativamente más alto en el grupo de tenofovir + emtricitabina^{193a}.

El estudio CNA30024 es un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se compara la eficacia y tolerancia de zidovudina frente a abacavir cuando se combinan con lamivudina y efavirenz. Se incluyeron 649 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una CVP basal media de 4.76-4.81 log₁₀ copias/mL y una media de linfocitos CD4+ de 256-267 células/μL. La eficacia virológica fue similar en ambos grupos. Aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzaron una carga viral inferior a 50 copias/mL en la semana 48 (análisis por intención de tratar). Sin embargo, el incremento de los linfocitos CD4+ fue significativamente más alto en el grupo tratado con abacavir (mediana, 205 frente a 155 células/μL). Un 8% de los pacientes que tomaron abacavir desarrollaron un síndrome de hipersensibilidad. En base a este estudio puede considerarse al abacavir equivalente a zidovudina en cuanto a eficacia antiviral, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de desarrollo de síndrome de hipersensibilidad¹⁹⁴.

El estudio ABCDE es un ensayo clínico abierto que incluye 237 pacientes aleatorizados a recibir ABC ó d4T en combinación con 3TC y EFV. Aunque no hay diferencias entre las ramas en eficacia a las 48 semanas, los pacientes aleatorizados a recibir d4T presentan lipoatrofia clínicamente aparente para el médico y el paciente en un 20% de los casos, significativamente superior al 2,7% de los que reciben ABC¹⁹⁵.

~~Actualmente es posible construir pautas sencillas que puedan administrarse una vez al día (pautas QD). En este sentido las combinaciones de AN que pueden tomarse una vez al día son: TDF + 3TC ó FTC, ddI + FTC ó 3TC. La combinación FTC + ddI ha sido evaluada en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, en que se compara la eficacia y tolerancia de FTC frente a d4T, ambos en combinación con ddI y efavirenz. Se incluyeron 571 pacientes sin terapia previa con una media de linfocitos CD4+ de 312-324 células/μL y una media de carga viral de 4.8 log₁₀. La proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a la semana 48 fue de 74% y 58% para los grupos de FTC y d4T (p<0.0001). El incremento de los linfocitos CD4+ fue significativamente mayor en el grupo de FTC que en el de d4T (168 frente a 134 células/μL; p<0.05). La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por efectos adversos fue mas frecuente en el grupo de d4T + ddI que en el de FTC + ddI (16.6 frente a 7.4%; p=0.0028). Los pacientes tratados con d4T + ddI tuvieron mayor frecuencia de neuropatía periférica, diarrea y náuseas¹⁹⁶.~~

La combinación FTC con TDF se ha evaluado en el ensayo clínico Abbott 418 en combinación con lopinavir/ritonavir BID (400/100 mg) frente a lopinavir/ritonavir QD (800/200 mg). Se incluyeron 190 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4+ de 214-232 células/μL y una mediana de carga viral de 4.6-4.8 log₁₀. La proporción de pacientes con CV < 50 copias a las 48 semanas fue de 70% en la pauta lopinavir/ritonavir QD y 64% en la pauta de lopinavir/ritonavir BID (análisis por intención de tratar)¹⁹⁷. ~~Datos preliminares sugieren además que la combinación FTC + TDF (200 mg de FTC y 300 mg de TDF) en una única pastilla, asociada a EFV, es al menos tan eficaz como la combinación Combivir® + EFV¹⁹⁸.~~

La combinación ddI + 3TC + EFV es una pauta QD que ha sido evaluada en un pequeño estudio piloto, comparándola con Combivir® + EFV y Combivir® + Nelfinavir. Se

incluyeron 34 pacientes sin terapia previa en cada uno de los grupos. Aunque no hubo diferencias entre las ramas con EFV (carga viral < 50 copias/ml a la semana 52, 74.4, 74.4 y 50 %, respectivamente -análisis por intención de tratar-), el pequeño tamaño muestral impide tomar como definitivas las conclusiones¹⁹⁹.

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

Recomendaciones

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

Combinaciones de TAR con tres AN.

Las combinaciones de 3 AN han demostrado eficacia virológica e inmunológica en varios estudios.

De la combinación AZT + 3TC + ABC existe una presentación comercial con la asociación de los tres fármacos que permite su administración en forma de un comprimido dos veces al día, lo que hace que sea una pauta atractiva desde el punto de vista de la adherencia al tratamiento. Existen varios estudios que comparan la combinación AZT + 3TC + ABC frente a pautas que contienen IP o NN.

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

conclusión fue que ambos regímenes eran equivalentes en lo que se refiere a alcanzar una CVP <400 copias/mL. Sin embargo, en el grupo con CVP >100.000 copias/mL (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems), el régimen basado en abacavir era inferior al de indinavir en la supresión de la CVP por debajo de 50 copias/mL¹⁸³.

Recientemente, se han publicado los resultados de un análisis interino del ensayo ACTG A5095, que es un estudio fase III aleatorizado controlado con placebo, en el que se evalúa la eficacia y tolerancia de tres regímenes: 1º) AZT + 3TC+ ABC (Trizivir®); 2º) AZT + 3TC + EFV y 3º) AZT + 3TC+ ABC + EFV. Se incluyeron 1.147 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa con una mediana de linfocitos CD4+ basales de 238 células/ μ L y una carga viral de 71.434 copias/mL. Los pacientes tratados con AZT + 3TC+ ABC (Trizivir®) presentaron un fracaso virológico más temprano y más frecuente que los otros dos grupos. Después de una mediana de seguimiento de 32 semanas, tuvieron un fracaso virológico el 21% de los pacientes tratados con AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) frente al 11% en los otros dos grupos. El tiempo hasta el fracaso virológico fue mas corto en el grupo de los tres AN ($p < 0.001$). Estas diferencias eran independientes de si la carga viral era alta o baja. La proporción de pacientes con carga viral inferior a 200 copias/mL a las 48 semanas fue del 74% en el grupo de AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) y 89% en los otros dos grupos (análisis por intención de tratar). Por este motivo un comité de seguridad recomendó que el grupo de AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) se interrumpiese, continuando en el estudio de forma ciega los pacientes de los brazos que contenían EFV¹⁸¹.

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

El estudio CLASS comparó la eficacia virológica de una pauta basada en un NN (EFV), una pauta con IP potenciado (ritonavir-amprenavir) y una pauta con tres AN (pauta basada en d4T), todos ellos combinados con ABC y 3TC. Los datos preliminares de la semana 48 (análisis de intención de tratamiento) mostraron la superioridad de la pauta de EFV frente a las pautas de ritonavir + amprenavir y la pauta con 3 AN (proporción de pacientes con niveles de RNA < 50 copias/mL de 76%, 59% y 62%, respectivamente)²⁰⁰.

El estudio ATLANTIC, es un ensayo clínico abierto sin diseño de equivalencia, en el que se incluyeron 298 pacientes previamente no tratados con una mediana de linfocitos CD4+ de 406 células/ μ L y una mediana de CVP de 4.25 log₁₀, en el que se compara la eficacia y tolerancia de la combinación d4T + ddI + 3TC frente a d4T + ddI + nevirapina frente a d4T + ddI + indinavir. La proporción de pacientes con CVP <500 copias/mL a las 48 semanas (*análisis de intención de tratar*) fue de 58.7%, 58.4% y 57%. Después de 96 semanas de seguimiento, aquellos porcentajes fueron 45%, 59.6% y 50%, respectivamente. En un *análisis por intención de tratar* el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 96 semanas fue de 28.4%, 55.1% y 44%, respectivamente ($p < 0.001$). En un *análisis en tratamiento* el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue significativamente menor en el grupo de tres AN a las 48 y 96 semanas de tratamiento (*análisis en tratamiento*)¹⁸².

En un estudio se ha comparado la administración en un régimen de una vez al día de la combinación de 3 AN (TDF + 3TC + ABC) frente a la combinación de EFV + ABC + 3TC. Se observó una mayor tasa de no-respuesta virológica temprana (definida como un

incremento de 1 log de RNA- VIH por encima del nadir o fracaso de alcanzar un descenso de 2 log respecto al basal en la semana 8) en el grupo de pacientes tratados con 3 AN. Para los pacientes que recibieron más de 12 semanas de terapia, 49% en el grupo de 3 AN frente al 5% en el grupo de EFV fueron no respondedores ($p < 0.001$). El análisis genotípico de los aislados de los 14 no-respondedores en el brazo de los 3 AN mostraron la presencia de la mutación M184V, y 8 de los 14 tenían la mutación K65R, la cual puede producir una disminución en la susceptibilidad a TDF y ABC²⁰¹.

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

En otro estudio reciente, se compara la eficacia y tolerancia de d4T + ddI + ABC frente a ritonavir + saquinavir (400/ 400mg BID) + AZT + 3TC frente a nelfinavir + nevirapina + AZT + 3TC. Se incluyeron 180 pacientes sin terapia antirretroviral previa, con una mediana de linfocitos CD4+ basales de 161 células/ μ L y una carga viral basal de 5 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de pacientes con carga viral < 20 copias/ml fue significativamente inferior en el grupo de tres análogos de nucleósidos (43%, 62% y 69%, respectivamente). Asimismo los efectos secundarios fueron más frecuentes en este grupo²⁰³.

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

Recomendaciones

Un régimen con zidovudina + lamivudina + abacavir debería ser usado solamente cuando no pueda ser utilizada una pauta con NN o IP como terapia inicial (nivel A). No se recomienda utilizar d4T + ddI + ABC como terapia de inicio (nivel A). El comité también recomienda no utilizar en ningún momento pautas con 3 AN que contengan abacavir + lamivudina + tenofovir o didanosina + lamivudina + tenofovir (nivel A). No existe experiencia para dar recomendaciones con otras combinaciones de 3 AN y/o ANt.

6.1.4. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Solo dos NN están comercializados en España: nevirapina y efavirenz. Sus principales características están descritas en la tabla 8^{9,185-187}. Ambos fármacos son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. El efavirenz se administra una vez al día (1 cápsula de 600 mg). Este fármaco está contraindicado durante el embarazo¹⁶. La nevirapina se recomienda administrarla de la siguiente forma: 1 comprimido de 200 mg al día durante 14 días y posteriormente 1 comprimido

de 200 mg dos veces al día. En el estudio 2NN, la nevirapina una vez al día parece ser tan eficaz como nevirapina dos veces al día, aunque en el estudio no hubo poder para valorar la no inferioridad de nevirapina QD. Además, se observó mayor hepatotoxicidad con esta pauta²⁰⁴. Estos fármacos deben utilizarse en combinaciones potentes ya que si no se consigue una supresión completa de la CVP pueden aparecer mutaciones que originan resistencia cruzada a todos los fármacos de esta familia³⁵.

Pautas con nevirapina frente a pautas con IP

La nevirapina ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TAR previo²⁰⁵. Se han publicado dos estudios que comparan regímenes de TAR con nevirapina frente a regímenes con IP: indinavir (Atlantic)¹⁸² y nelfinavir (Combine)²⁰⁶. Es de destacar, que ninguno de estos dos ensayos tenía suficiente poder estadístico para establecer la equivalencia entre ambas pautas. Ambos estudios incluyeron un número relativamente bajo de pacientes con CVP elevadas lo que impide conocer la eficacia de nevirapina frente a IP en pacientes con CVP >100.000 copias/ml. No obstante en el estudio Combine no se observaron diferencias entre nevirapina y nelfinavir en un subgrupo pequeño de pacientes con CVP >100.000 copias/ml (Amplicor HIV-1 monitor, Roche Diagnostic Systems). En un trabajo que analiza los datos de diversos estudios con nevirapina en pacientes sin TAR previo, se encuentra que 82 de 99 (83%) pacientes con CVP > 100.000 copias/ml alcanzaron CVP indetectable a los 6 meses²⁰⁷.

Pautas con nevirapina frente a pautas con 3 AN.

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

Pautas con efavirenz frente a pautas con IP.

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

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

Existen pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de pautas con EFV frente a pautas con IP potenciados con ritonavir. En el ensayo FOCUS se comparó una pauta con EFV frente a saquinavir potenciado (1600 mg de SQV-CGB y 100 mg de ritonavir una vez al día) en 152 pacientes sin terapia previa. La pauta con efavirenz fue más eficaz en la semana 48 (carga viral < 50 copias/ml en el 71 % frente al 51%) y presentó una toxicidad inferior²¹¹.

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

En el estudio BMS AI424-034 se ha demostrado que ATV (una vez al día 400 mg) + AZT + 3TC fue tan eficaz como EFV + ZDV + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²¹².

Pautas con efavirenz frente a pautas con 3 AN.

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

Pautas con efavirenz frente a pautas con nevirapina.

Los resultados de algunos estudios de cohortes sugieren que la eficacia virológica de efavirenz es superior a la de nevirapina, especialmente en pacientes con CVP elevadas²¹³⁻²¹⁵. Recientemente se han publicado los resultados del estudio 2 NN²⁰⁴, que es un ensayo clínico aleatorizado y abierto, que compara la eficacia y tolerancia de 4 pautas que incluyen: EFV; NVP (400 mg/día); NVP (200 mg/12 horas); EFV + NVP combinados con d4T + 3TC. Se incluyeron 1.216 pacientes con infección por el VIH sin terapia previa que tenían una mediana de linfocitos CD4+ basales de 190 células/ μ L y una carga viral basal de 4.7 log copias/ml. Se consideró fracaso de tratamiento a cualquiera de estos tres factores: fracaso virológico (descenso de $< 1 \log_{10}$ en el ARN-VIH del plasma en las primeras 12 semanas o dos determinaciones de carga viral de VIH > 50 copias/ml a partir de la semana 24 o una carga viral ≥ 50 copias/ml en la semana 48), progresión clínica de la enfermedad a estadio C de los CDC o muerte, y cambio de terapia. La proporción de pacientes con fracaso del tratamiento a la semana 48 fue de 43.6% en el grupo de nevirapina una vez al día; 43.7% en el de nevirapina dos veces al día, 37.8% en el de efavirenz y 53.1% en el de nevirapina + efavirenz. La diferencia de 5.9% (IC95% - 0.9 a 12.8) entre los grupos de nevirapina dos veces al día y efavirenz no fue significativa, pero la equivalencia dentro de los límites del 10% no pudo ser demostrada. No hubo diferencias significativas entre los grupos de nevirapina una vez al día o dos veces al día. Los pacientes del grupo de nevirapina + efavirenz tuvieron una frecuencia significativamente más alta de fracaso de tratamiento que aquellos tratados con efavirenz (15.3%, $p=0.0003$), pero no hubo diferencias significativas respecto al grupo de nevirapina una vez al día (9.5%; $p=0.05$). No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos en relación a la proporción de pacientes con ARN-VIH < 50 copias/ml en la semana 48: 70% en el grupo de NVP una vez al día, 65.4% en el de NVP dos veces al día, 70% en el grupo de EFV y 62.7% en el grupo de EFV + NVP (análisis por intención de tratar). Las diferencias en la frecuencia de fracaso de tratamiento entre pacientes con carga viral basal alta y baja (mayor o menor de 100.000 copias/ml) fue de 19.9% para el grupo de nevirapina una vez al día, 15.8% para nevirapina dos veces al día, 5.9% para efavirenz, y 8.2% para nevirapina más efavirenz ($p=0.004$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación con el incremento de la cifra de linfocitos CD4+. El grupo de nevirapina + efavirenz tuvo una mayor frecuencia de efectos adversos y el grupo de nevirapina una vez al día tuvo de forma significativa mayor frecuencia de toxicidad hepatobiliar. De 25 muertes registradas, dos fueron atribuidas a nevirapina. Como conclusión de este estudio se puede decir que en cuanto a eficacia no existen diferencias significativas entre los tres brazos que contienen un NN. La combinación de NVP + EFV tiene una eficacia inferior al grupo tratado con EFV. A la hora de valorar los resultados de este

estudio, debe tenerse en cuenta que en el diseño del mismo se especificó que era clínicamente significativa la existencia (semana 48) de una diferencia del fracaso terapéutico del 10% entre las dos pautas terapéuticas. Los resultados de este estudio indican, sin embargo, que no puede descartarse una diferencia de esa magnitud ya que según el intervalo de confianza del 95% la eficacia de efavirenz sobre nevirapina puede superar el 10%.

En resumen, hasta la fecha se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 AN. Por otra parte, en varios estudios también se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que una pauta con algunos IP (IDV, NFV, SQV + RTV, APV + RTV). Por otro lado, ATV se ha demostrado no inferior a EFV. No se ha realizado ningún estudio que compare la eficacia de EFV frente a LPV/r ni fosamprenavir. Por otra parte en ningún ensayo clínico se ha demostrado que la nevirapina sea más eficaz que un IP. Por último, la comparación entre los dos fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas. Además de estas consideraciones a la hora de elegir un NN se debe tener en cuenta que: 1) Efavirenz está contraindicado en mujeres embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad. Debería evitarse también en aquellas mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que quieran quedarse embarazadas en los próximos meses. Asimismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se deberá informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. 2) Se han descrito con nevirapina eventos hepáticos graves e incluso fatales. Estos eventos se producen durante las primeras semanas de tratamiento. Además de un incremento de las transaminasas, aproximadamente la mitad de los pacientes también desarrollan un exantema cutáneo, con o sin fiebre o síntomas pseudogripales. Por ello, nevirapina debe administrarse con mucha precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas, y está contraindicado cuando las transaminasas tienen unos niveles por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad. Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina constituyen un periodo crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para revelar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica y que supongan un riesgo para la vida o hepatitis grave/ insuficiencia hepática. En las primeras seis semanas de tratamiento existe el mayor riesgo de acontecimientos hepáticos y reacciones cutáneas. Sin embargo, el riesgo de que aparezca cualquier acontecimiento hepático sigue presente después de este periodo y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. Las mujeres y los pacientes con cifra de linfocitos CD4+ elevada tienen aumentado el riesgo de acontecimientos adversos hepáticos. Se ha observado una incidencia alta de eventos hepáticos sintomáticos en mujeres con cifra de linfocitos CD4+ > 250 células/μL respecto a aquellas que tienen unos linfocitos CD4+ < 250 células/μL (11% frente a 0,9%). De igual forma, se ha descrito un aumento del riesgo y en hombres con cifra de linfocitos CD4+ > 400 células/μL respecto a aquellos que tienen unas cifras inferiores de linfocitos CD4 (6,3% frente a 1,2%). En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, reacción cutánea grave o reacciones de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con nevirapina. No debe reiniciarse el tratamiento con nevirapina después de reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves. Debería realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al tercer mes y a partir de entonces regularmente. Debe realizarse una monitorización de las pruebas hepáticas si los pacientes presentan signos

o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad. Si los valores de GOT o GPT $\geq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad antes o durante el tratamiento, las pruebas hepáticas deben monitorizarse más frecuentemente durante las visitas clínicas regulares. Nevirapina no debería administrarse a pacientes con valores de GOT o GPT > 5 veces el límite superior de la normalidad antes del tratamiento hasta que los valores basales de GOT/GPT se estabilicen < 5 veces el límite superior de la normalidad. (Viramune. Ficha técnica). ~~En caso de utilizar nevirapina en estos pacientes se debe hacer una monitorización clínica y analítica durante las primeras 18 semanas.~~ Tanto con efavirenz como con nevirapina debe tenerse especial cuidado en los pacientes que reciben metadona, ya que suelen requerir aumento de las dosis de ésta.

Recomendaciones

Este comité considera que tanto el EFV como la NVP pueden ser una buena opción en el TAR de inicio. En la elección de un fármaco u otro se debe tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas (nivel C). **No se recomienda el uso de nevirapina en mujeres con cifra de linfocitos CD4+ > 250 células/ μ L o en varones con cifra de linfocitos CD4+ > 400 células/ μ L antes del inicio del tratamiento.**

6.1.5. Inhibidores de la proteasa

Ocho ~~Siete~~ IP están comercializados en España: saquinavir (en dos formulaciones de gelatina dura y blanda), indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, **fosamprenavir** lopinavir y atazanavir. ~~En un futuro próximo se comercializará el fosamprenavir.~~ El atazanavir potenciado con ritonavir, está aprobado por la EMEA en pacientes pretratados, pero no en pacientes sin terapia previa. ~~El fosamprenavir ha sido autorizado por la EMEA en julio de 2004.~~ Las principales características de estos fármacos están descritas en la tabla 9^{9,185-187}. Los IP son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. Deben administrarse de dos a tres veces al día y en algunas ocasiones en ayunas y el número de comprimidos es elevado, lo que dificulta la adherencia. El atazanavir puede administrarse una vez al día. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos AN y son las combinaciones triples con las que se tiene mayor experiencia^{23,26}. La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. El indinavir, tomado como único IP tiene que administrarse cada 8 horas en ayunas, lo cual dificulta la adherencia al TAR. No se recomienda la administración de indinavir dos veces al día en ayunas (1200 mg/12 h) debido a la peor respuesta virológica que cuando se administra tres veces al día²¹⁶. Por el contrario, nelfinavir se puede administrar dos veces al día con las comidas ya que estudios con una pauta de 1250 mg dos veces al día es equivalente a la administración de 750 mg tres veces al día²¹⁷. El ritonavir es el IP que peor se tolera²¹⁸ y además se deben tomar 6 capsulas de 100 mg cada **6 12** horas, motivo por el que no se recomienda como pauta de inicio. En la actualidad no se recomienda el saquinavir en su formulación de gelatina dura como único IP por su baja biodisponibilidad y menor eficacia clínica que el resto de los IP²¹⁹. Con respecto al saquinavir en gelatina blanda, datos del estudio CHEESE²²⁰ indican que este fármaco en combinación con AZT y 3TC tiene una actividad virológica e inmunológica a las 48 semanas similares a la pauta con AZT, 3TC e indinavir. El elevado número de cápsulas que hay que tomar (6 cada 8 horas) puede contribuir negativamente en la adherencia del paciente, por lo que este comité no lo recomienda como pauta de inicio. **Recientemente la EMEA ha aprobado la**

presentación saquinavir de 500 mg que se administrará 2 comprimidos 2 veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día. El amprenavir es un IP que debe administrarse dos veces al día y en su formulación actual los pacientes deben tomar 8 comprimidos de 150 mg cada 12 horas²²¹ lo que probablemente limite la adherencia. Por este motivo este comité tampoco lo recomienda en pautas de inicio (Tabla 5). El fosamprenavir, es un profármaco de amprenavir, que permite reducir el número de capsulas por día tanto si se utiliza como IP solo (2 capsulas de 700 mg dos veces al día) o potenciado con ritonavir (1 cápsula de 700 mg + 1 de ritonavir dos veces al día, o bien 2 cápsulas de 700 mg + 2 de ritonavir una vez al día, aunque esta última posología puede ser menos eficaz).). La dosis de fosamprenavir recomendada por la EMEA es 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día. El fosamprenavir solo o potenciado con ritonavir sustituirá al amprenavir. El atazanavir es un IP azapéptido que se administra una vez al día (400 mg) y tiene menos efectos adversos metabólicos que otros IP. Como ya se ha comentado previamente, en el estudio BMS AI424-034 se ha demostrado que ATV (una vez al día 400 mg) + AZT + 3TC no es inferior a EFV + AZT + 3TC en pacientes sin tratamiento previo²¹². La dosis recomendada de atazanavir es de 300 mg (se presenta en cápsulas duras de 100 mg, 150 mg y 200 mg) administrados junto con 100 mg de ritonavir una vez al día con las comidas. Si atazanavir se co-administra con efavirenz se disminuye la exposición del atazanavir, por lo que se recomienda administrar 400 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir con 600 mg de efavirenz (todos en una sola dosis diaria con las comidas).

Combinaciones de TAR que incluyan IP potenciados.

Los TAR que incluyen un IP potenciado con ritonavir se están utilizando cada vez con más frecuencia. Hoy día el motivo principal de administrar dos IP es mejorar el perfil farmacocinético de uno de los dos mediante la combinación con dosis bajas de ritonavir, aunque también pueden combinarse dos IP a dosis plenas para tener una mayor potencia antiviral^{9,185-187}. La utilización de pequeñas dosis de ritonavir (100 ó 200 mg), el IP que tiene mayor efecto inhibidor del citocromo P450, inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético (Tabla 9). La combinación de un IP potenciado con ritonavir puede reducir el número de comprimidos y utilizar una posología de una o dos veces al día con las comidas con lo que se puede favorecer la adherencia al TAR. Además, mejora el cociente C_{min}/C_{I50} del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Estas combinaciones con dos IP tienen el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad. En la tabla 9 se indican las combinaciones más importantes de IP con sus dosis basadas en la mayoría de las ocasiones en estudios farmacocinéticos.

Lopinavir y ritonavir es la primera asociación a dosis fijas de dos IP; su posología es de tres comprimidos (400 mg / 100 mg) cada 12 horas. La eficacia de este fármaco, en esta posología, se ha mantenido a lo largo de 4 años²²². En un estudio piloto en 38 pacientes sin tratamiento previo comparando la dosis estándar de lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) cada 12 horas frente a una dosis de una vez al día (800 mg/200 mg) en combinación con d4T y 3TC, la eficacia y seguridad de los dos regímenes fueron comparables a las 48 semanas (aunque las concentraciones valle de lopinavir/ritonavir una vez al día fueron más bajas y más variables que las del grupo en que se administraba dos veces al día, con un cociente inhibitorio de 40 frente a 84 respectivamente)²²³. En el ensayo clínico Abbott 418 se evalúa la eficacia y tolerancia de lopinavir/ritonavir BID (400/100 mg) frente a lopinavir/ritonavir QD (800/200 mg/)

en combinación con TDF y FTC administrados una vez al día. Se incluyeron 190 pacientes sin terapia antirretroviral previa con una mediana de linfocitos CD4+ de 214-232/ células/ μ L y una mediana de carga viral de 4,6-4,8 log₁₀. La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml a la semana 48 fue de 70% en la pauta lopinavir/ritonavir QD y 64% en la pauta de lopinavir/ritonavir BID (análisis por intención de tratar)¹⁹⁷.

Comparaciones entre IP.

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

En otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 318 pacientes sin terapia previa con IPs se comparó la eficacia y seguridad de indinavir (800 mg tres veces al día), ritonavir (600 mg dos veces al día) y la combinación de ritonavir (400 mg dos veces al día) y saquinavir (400 mg dos veces al día) todos ellos en asociación con 2 AN. La proporción de pacientes con carga viral < 20 copias/ml a la semana 72 fue similar en los tres grupos. El ritonavir se toleró peor que el indinavir y que ritonavir + saquinavir^{226,227}.

En el estudio NEAT, se evalúa la eficacia y tolerancia de fosamprenavir (1400 mg dos veces al día) frente a nelfinavir, ambos en combinación con abacavir y lamivudina, en pacientes sin terapia previa. Un total de 166 pacientes fueron aleatorizados a fosamprenavir y 83 a nelfinavir. Se ha observado que la proporción de pacientes con carga viral < 400 copias/ml a las 48 semanas fue mayor en el grupo de fosamprenavir que en el de nelfinavir (66% y 51% respectivamente; análisis por intención de tratar). En pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml esta proporción fue de 67% y 35% respectivamente²²⁸.

El estudio SOLO es un ensayo clínico aleatorizado en que se comparan 322 pacientes tratados con fosamprenavir potenciado con ritonavir QD (1400 y 200 mg respectivamente) con 327 pacientes tratados con nelfinavir; ambas pautas en combinación con ABC + 3TC. La mediana de linfocitos CD4+ fue de 170 células/ μ L, con un 20% de pacientes con cifra de linfocitos CD4+ <50 células/ μ L; y la mediana de CVP fue de 4,8 log₁₀. En un análisis por intención de tratar, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con CVP <400 copias/ml (69% en la rama de FPV/r vs 68% en la rama de NFV) y <50 copias/ml (55 vs 53%) a las 48 semanas entre ambas ramas. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron fallo virológico fue significativamente superior en la rama de NFV (17%) que en la rama FPV/r (7%)²²⁹.

Se han realizado dos estudios de búsqueda de dosis de atazanavir que tenían un grupo control con nelfinavir, bien en combinación con d4T + ddI (estudio AI424-007) o en combinación con d4T + 3TC (AI424-008). Los resultados de estos estudios han demostrado que la eficacia de atazanavir (400 mg/día) es similar a nelfinavir a las 48

semanas de tratamiento^{230,231}. En un estudio de extensión del AI424-008 (AI424-044), se demostró la durabilidad de la respuesta a 108 semanas²³².

En resumen, en pacientes sin TAR previo, algunos estudios han demostrado que la administración de IP (lopinavir, saquinavir) potenciado con ritonavir tiene ventajas de eficacia respecto a los IP no potenciados. La potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados. El atazanavir ha demostrado tener una eficacia similar al efavirenz cuando se combina con AZT + 3TC²¹² y una eficacia similar o superior a nelfinavir (dosis de 400 mg ó 600 mg respectivamente), cuando se combina con d4T + 3TC²³¹. Por estos datos de eficacia, junto a su fácil administración, y menor frecuencia de alteraciones en el perfil lipídico, el atazanavir, **potenciado con ritonavir**, puede considerarse un inhibidor de proteasa alternativo, ~~potenciado o no con ritonavir~~, en pacientes sin terapia previa, aunque la EMEA todavía no lo ha aprobado para esta indicación. En caso de optar por un IP no potenciado con ritonavir las alternativas serían nelfinavir e indinavir (aunque no son recomendadas como “de elección”). El fosamprenavir potenciado ~~o no~~ con ritonavir puede ser una alternativa en la terapia de inicio cuando se combina con abacavir y lamivudina.

Recomendaciones

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

6.2. Tratamiento una vez al día.

De los parámetros sobre los que se puede influir para mejorar la supervivencia en la infección por VIH en la era de la terapia TARGA, la adherencia constituye el factor más importante, encontrando algunos estudios una estrecha correlación entre las supervivencia y el grado de adherencia²³³. Esto se traduce en que el fracaso de los pacientes que toman bien el tratamiento puede ir de un máximo de 3,6% al año a 5,2% en más de tres años²³⁴. Por otro lado se ha demostrado cómo la adherencia en cualquier enfermedad crónica, se incrementa de forma muy significativa, si el número de tomas diarias de la medicación se reducen a una²³⁵

Existen ya un número significativo de drogas antiretrovirales autorizadas para su administración una vez al día: incluyen efavirenz, didanosina, tenofovir, lamivudina, emtricitabina y atazanavir. Además de ello, otros fármacos como el abacavir²³⁶, la nevirapina^{237,238}, el lopinavir- ritonavir²²³, el saquinavir-ritonavir²³⁹ y el fosamprenavir-ritonavir²²⁹ pueden potencialmente ser utilizados una vez al día en base a los datos farmacocinéticos y de resultados de ensayos clínicos.

Como estrategia terapéutica, la mayoría de los datos que se tienen hasta el momento actual hacen referencia al uso de la terapia antiretroviral una vez al día (QD) para pacientes sin tratamiento previo y para pacientes a los cuales se les quiere simplificar el tratamiento.

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

6.2.1. Tratamiento QD a pacientes sin tratamiento previo

Los ensayos comparativos más importantes para analizar la eficacia de la terapia QD en pacientes sin tratamiento previo, ya han sido comentados en el apartado 6.1, y los resultados de estos estudios sustentan la posibilidad de utilizar algunas pautas de terapias QD en pacientes sin tratamiento previo: así, la combinación FTC + ddI + EFV (3 comprimidos diarios)¹⁹⁶, o la combinación FTC + TDF + EFV (2 comprimidos diarios, dado que en este ensayo, FTC y TDF iban en un único comprimido, ya aprobado por la FDA)^{198,193a}.

El estudio ZODIAC comparaba, en un ensayo aleatorizado la administración de abacavir 600 mg QD (384 pacientes) frente a la administración tradicional de 300 mg dos veces al día (386 pacientes), en ambos casos junto con 3TC y efavirenz administrados QD (~~4 comprimidos en la pauta QD~~). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas (66-68%), ni globalmente ni estratificado por CVP basal. ~~Así pues, aunque la EMEA no lo ha aprobado aún para su utilización QD (sí ha dado un informe favorable inicial para la combinación ABC + 3TC en un único comprimido al día),~~ este ensayo demuestra su no inferioridad respecto a la pauta de dos veces al día^{240,240a}, **habiendo aprobado la EMEA la presentación de Abacavir 600 mg más Lamivudina 300 mg en un solo comprimido de dosificación 1 vez al día, que si se administra con Efavirenz, constituye un tratamiento QD de dos comprimidos.**

Existen otras combinaciones de AN con NN que han sido evaluadas en varios estudios de cohortes con tamaños muestrales reducidos (ddI + 3TC + EFV^{241,242}; ddI + 3TC + NVP²⁴³) y en estudios piloto aleatorizados (ddI + 3TC + EFV¹⁹⁹). Todas ellas han funcionado razonablemente bien, al menos en pacientes no severamente inmunodeprimidos, aunque el escaso tamaño muestral de los estudios hace recomendable ser cautelosos. Cabe reseñar los resultados negativos de la combinación TDF + ddI + EFV, en que el 43% (6/14) **46,7% (8/15)** pacientes aleatorizados a esta combinación fracasaron precozmente, siendo todos los que fracasaron pacientes en estadio C^{244, 244a}.

En cuanto a regímenes QD basados en IP, el estudio Abbott 418, que sustenta la eficacia de la pauta TDF + FTC + LPV/r (~~8 comprimidos/día; siete cuando se apruebe comprimidos/día al aprobarse~~ en nuestro país la coformulación TDF + FTC), ha sido ya comentado en el apartado 6.1. Fosamprenavir/r (4 comprimidos diarios más el resto de antirretrovirales) y atazanavir (2 ó 3 comprimidos, en función de su potenciación o no con ritonavir, más el resto de antirretrovirales) han demostrado efectividad en régimen QD^{212,229}, aunque en los estudios efectuados el resto del régimen no era QD, lo que no permite explicitar con qué combinación de antirretrovirales una vez al día puede administrarse basado en datos de estudios clínicos. Saquinavir/r utilizado QD (~~9 comprimidos~~) ha resultado inferior a EFV (en ambos casos con 2 AN no QD) en un análisis de intención de tratamiento por la elevada incidencia de toxicidad gastrointestinal²⁴⁵.

En la tabla 13 se encuentran los antirretrovirales que han demostrado en estudios farmacocinéticos y/o clínicos que pueden utilizarse en terapia QD.

Recomendaciones

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

6.3 PACIENTES CON TAR PREVIO.

Los motivos habituales de cambio de TAR son el fracaso terapéutico, la intolerancia o toxicidad aguda y la falta de adherencia. En los últimos años han cobrado importancia las estrategias de simplificación del TAR en pacientes con CVP indetectable a los que, por efectos secundarios o para mejorar la adherencia, se les cambia de una pauta con IP por otra sin IP. Otros motivos de cambio de TAR que se han explorado en ensayos clínicos incluyen la estrategia de inducción-mantenimiento en donde, tras una fase de inicio con una pauta intensa, se cambia a una pauta menos potente y tolerable; y la intensificación de regímenes que no han alcanzado el objetivo de CVP indetectable o de regímenes subóptimos (doble terapia), aún a pesar de haber llegado a CVP indetectable.

6.3.1. Fracaso terapéutico del TAR

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los criterios para cada uno de estos tipos de fracaso se han descrito en el apartado 4. En los estudios observacionales que analizaban la experiencia de los primeros años del TARGA se observó que desarrollaban fracaso virológico entre el 20 % y el 63 % de los pacientes que iniciaban su primer TAR dependiendo de la duración del seguimiento y de si habían recibido o no tratamiento previo^{51,246,247}. Sin embargo, la efectividad del TAR ha mejorado notablemente tras la introducción de pautas terapéuticas más cómodas de tomar y con menores efectos adversos. Así, en un estudio con 1326 pacientes que iniciaron su primer TAR entre 1996 y 2002, la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/mL fue de 43% en 1996, fecha en la que los IP sin potenciar constituían la piedra angular del TAR y aumentó de forma progresiva hasta alcanzar el 68% en 2001–2002, periodo en el se utilizaron mayoritariamente pautas basadas en NN²⁴⁸.

6.3.1.1. Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Los factores que influyen en el fracaso del TAR son muy diversos aunque pueden clasificarse en 3 grandes grupos según dependan del paciente, de los fármacos o del virus. La adherencia al tratamiento es el más importante y ha sido identificada como un excelente predictor de la respuesta terapéutica tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes²⁴⁹⁻²⁵².

Entre los factores que dependen del fármaco se debe considerar en primer lugar la potencia del régimen terapéutico. En tal sentido hay que señalar que recientemente se ha confirmado en varios ensayos clínicos la menor potencia antiviral de las pautas de TAR

de inicio con 3 AN^{181,182,200} o con 2 AN y 1 IP no potenciado diferente al atazanavir. Otros factores dependientes del fármaco son los problemas de absorción y de interacciones medicamentosas que pueden dar lugar a bajas concentraciones plasmáticas de los fármacos comprometiendo su eficacia antiviral²⁵³. Desde el punto de vista de la farmacodinamia hay que mencionar el antagonismo entre AZT y d4T por interferencia en la fosforilización intracelular²⁵⁴⁻²⁵⁶.

Entre los factores de fracaso terapéutico que dependen del virus, el más importante es la resistencia a los fármacos que resulta de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH, su gran diversidad y la presión farmacológica anti-VIH. Está bien demostrada la transmisión de virus con mutaciones de resistencia y de hecho en algunos estudios se han detectado virus con alguna mutación de resistencia hasta en el 12% de personas con infecciones recientes^{257,258}. Aunque las mutaciones tienden a desaparecer con el tiempo en ausencia de presión farmacológica selectiva, es posible, al menos teóricamente, que estas resistencias “primarias” puedan ser causa de fracaso terapéutico. Por otra parte, tal y como se ha mencionado anteriormente, algunas combinaciones de inicio basadas en 3 AN que no incluyen análogos de timidina (AZT y d4T) como tenofovir DF (TDF) y 3TC con ABC^{201,259,260} o con ddI²⁶¹ favorecen el desarrollo rápido de mutaciones de resistencia (K65R con o sin M184V) y conducen con rapidez al fracaso virológico en muchos pacientes.

Otro factor dependiente del virus propuesto como causa de fracaso terapéutico es su presencia en zonas corporales de difícil acceso para los fármacos; donde el virus podría replicarse independientemente de su indetectabilidad en plasma. Uno de ellos es el tejido linfático en donde la concentración del VIH supera en 2 a 3 grados de magnitud a la concentración en plasma²⁶². Sin embargo, tras la introducción de TAR, la carga viral ganglionar desciende en paralelo con la del plasma y pese a que muchos pacientes con CVP indetectable tienen virus detectable en ganglios linfáticos, no hay pruebas de que esto favorezca el desarrollo de resistencias^{262,263}.

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

6.3.2. Criterios de cambio de TAR por fracaso terapéutico

Para tomar decisiones de cambio de TAR por fracaso terapéutico suelen seguirse criterios virológicos (apartado 4) salvo en la situación particular del paciente con multifracaso (véase más abajo). Como principio general cabe decir que ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible para evitar el acumulo de mutaciones y la elevación de la CVP y facilitar así la respuesta al nuevo tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica no caben reglas fijas sino actuaciones sopesadas y ajustadas a cada paciente en función de su situación clínica e inmunológica, del tipo de tratamiento que recibe, del número de fracasos previos, del resultado de los estudios de resistencia y de la disponibilidad de nuevos fármacos.

En algunos pacientes con TAR y CVP suprimida se pueden observar elevaciones transitorias de la CVP justo por encima del umbral de detección, también conocidos como “blips”. En la mayoría de los estudios, los “blips” no se han asociado con mayor riesgo de fracaso virológico^{65,265} incluso en pacientes multitratados que reciben terapias de rescate complejas²⁶⁶. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en las cohortes de pacientes infectados por VIH de Frankfurt y de Suiza se encontró que 704 de 2055

pacientes con TAR eficaz desarrollaron “blips” (490 con un episodio y 155 con dos episodios). En los pacientes que presentaron un “blip” el riesgo de fracaso virológico era 2 veces mayor que los pacientes que persistían con CVP suprimida, mientras que en aquellos que tuvieron dos “blips” seguidos el riesgo de fracaso virológico aumentaba en más de 5 veces⁶⁶.

Con respecto al fracaso inmunológico (ver apartado 4) hay que señalar que en la mayoría de las ocasiones viene precedido de un fracaso virológico. Según los resultados de un estudio observacional de los pacientes con fracaso virológico que continuaron el TAR tan solo un 37% experimentó fracaso inmunológico tras una mediana de seguimiento de 3 años a partir de la fecha del fracaso²⁶⁷. En dicho estudio el factor de riesgo más importante de fracaso inmunológico fue el descenso de la CVP inferior a 0,69 log₁₀ con la pauta que posteriormente fracasó. Otro factor de riesgo – aunque de menor importancia – fue una CVP superior a 4,5 log₁₀ tras el fracaso²⁶⁷. Ocasionalmente, algunos pacientes con CVP indetectable presentan un descenso de la cifra de los linfocitos CD4+. En estos casos se podría valorar el tratamiento con IL-2 (ver apartado 13).

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

6.3.3. Recomendaciones generales de cambio de TAR (Tabla 10)

Cuando el cambio terapéutico lo dictan los efectos adversos o la intolerancia, y la CVP es indetectable, se puede realizar la sustitución selectiva del fármaco implicado, sin embargo, cuando afrontamos una situación bien definida de fracaso terapéutico es importante hacer una valoración clínica del paciente con objeto de conocer las causas que motivaron el fracaso para poder diseñar el tratamiento siguiente con más garantía de éxito.

Es muy importante la valoración de la adherencia y en caso de que sea insuficiente se deben identificar las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas. Hay que investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los fármacos y también considerar otras causas de elevación de la CVP como son las infecciones intercurrentes o las vacunaciones.

En general, se debe realizar un estudio de resistencias pues sus resultados pueden ayudar a la identificación de los fármacos a los que el virus es resistente a fin de confeccionar un nuevo régimen terapéutico con las mejores garantías de éxito (ver apartado 4). Habrá que tener en cuenta resultados de estudios de resistencias previos (si los hay) y contar con una historia farmacológica completa que nos pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas in vitro.

Finalmente, merece la pena recordar que los fármacos antirretrovirales son limitados en número y en mecanismo de acción, por lo que cada cambio puede comprometer las opciones posteriores. Por esta razón, todos los cambios deben ser llevados a cabo de forma muy sopesada y por personas que tengan experiencia en el manejo del TAR y en la interpretación de las pruebas de resistencias.

6.3.4 Cambio de TAR tras primer fracaso.

Actualmente se pueden dar diferentes situaciones: que el paciente esté realizando su primer tratamiento con 3 AN, con 2 AN y 1 NN o con 2 AN e IP.

6.3.4.1. Cambio de TAR tras primer fracaso de un régimen que contiene 3 AN

No existen estudios aleatorizados que hayan abordado este problema. Sin embargo, en los pacientes que experimentan fracaso virológico tras un tratamiento de inicio con AZT, 3TC y abacavir se ha visto que la mutación más frecuente es la M184V¹⁸¹ y que la adquisición de mutaciones adicionales en los pacientes que siguen tomando esta combinación es lenta y no da lugar a grandes aumentos en la CVP en un plazo de 6 meses²⁶⁸. En estos casos las pruebas de resistencias también pueden ser útiles para tener información acerca de la resistencia cruzada con otros AN. Tampoco pueden establecerse todavía unas recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de pacientes que fracasan con una pauta de 3 AN basadas en TDF y 3TC con ABC o ddI; situaciones en las que se detecta con mucha frecuencia la mutación K65R con o sin M184V^{201,259-261}. Sin embargo, en estos casos siguen siendo activos los dos análogos de timidina (AZT y d4T), los NN y los IP. En esta situación también se recomiendan las pruebas de resistencia para guiar el tratamiento de segunda línea.

Recomendaciones

En los pacientes que fracasan a una terapia de inicio con 3 AN se podría optar por la combinación de 2 AN nuevos y 1 NN (**nivel C**), por 2 AN e IP (**nivel C**), o por 2 AN nuevos, 1 NN e IP (**nivel C**) (**Tabla 11**).

6.3.4.2. Cambio de TAR tras el primer fracaso de un régimen que contiene 2 AN y 1 NN

Los NN son inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa que - a diferencia de los AN - no requieren activación metabólica para su acción. Una simple mutación es capaz de generar resistencia de alto nivel a uno o todos los NN lo que suele ocurrir con frecuencia cuando se administran en monoterapia o formando parte de pautas que producen una supresión incompleta de la replicación del VIH²⁶⁹.

Recomendaciones

En el momento actual existen muy pocos datos clínicos para recomendar tratamientos de segunda línea en pacientes que han fracasado a una pauta con 2 AN y 1 NN. La opción más razonable es una nueva pauta de TAR con 2 AN nuevos e IP (preferiblemente un IP potenciado con ritonavir) dado que esta opción ha demostrado eficacia antiviral en pacientes tratados previamente con 2 AN y por lo tanto es esperable que tengan un efecto similar en pacientes tratados con 2 AN y 1 NN (**nivel C**) (**Tabla 11**).

6.3.4.3. Cambio de TAR tras primer fracaso de un régimen que contiene IP.

El fracaso virológico de una pauta “clásica” de TAR con 2 AN y 1 IP ha sido un problema relativamente frecuente en la práctica clínica generalmente motivado por mala adherencia al tratamiento. En un estudio de la cohorte APROCO constituida por 1283 pacientes que iniciaron un TAR con IP entre 1997 y 1999 y que han sido seguidos de manera prospectiva se encontró que tras una mediana de seguimiento de 20 meses hubo rebrote de la CVP en el 32% de los 830 pacientes que habían logrado CVP indetectable. El rebrote de la CVP fue más frecuente en pacientes previamente tratados, en los

jóvenes, en los que tenían una cifra basal de linfocitos CD4+ menor de 500/ células/ μ L y en aquellos con CVP basal elevada²⁷⁰.

Los IP presentan algunas diferencias con respecto al resto de fármacos antirretrovirales que tienen implicaciones importantes cuando hablamos de fracaso terapéutico. En primer lugar, el desarrollo de resistencias a los IP es un proceso gradual que requiere normalmente la acumulación de mutaciones¹⁰⁰. En segundo lugar, la eficacia de los IP está mucho más condicionada por factores farmacocinéticos que en las otras clases de antirretrovirales^{71,271}. Las concentraciones plasmáticas de los IP tienen una gran variabilidad interindividual y es frecuente que se obtengan bajos cocientes inhibitorios. Esto ha motivado la práctica común de administrar algunos IP (lopinavir, saquinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir y atazanavir) en combinación con ritonavir (inhibidor del citocromo P450) a dosis sub-terapéuticas para aumentar sus concentraciones plasmáticas y sus cocientes inhibitorios. La potenciación de la farmacocinética de los IP con ritonavir (IP/r) proporciona una exposición al fármaco más predecible, mejora la posología y la adherencia y además hace que el grado de resistencia necesario para que los IP dejen de hacer efecto y tenga lugar un rebrote de la CVP sea mayor que cuando se administran en monoterapia⁸⁶. Como ya se ha mencionado, la potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados.

El tratamiento tras el fracaso de un régimen que contiene IP puede resultar problemático dado que las resistencias cruzadas entre los IP son frecuentes^{86,272-274}, si bien este problema es significativamente menor para los pacientes que fracasan a una pauta con IP que desarrollan, de entrada, mutaciones no cruzadas con otros IP, como nelfinavir¹²⁴, ó atazanavir²⁷⁵, o con pautas de IP potenciados en los que no se ha demostrado el desarrollo de resistencias en pacientes en los que es el primer tratamiento, como ocurre con lopinavir²⁷⁶, y fosamprenavir²⁷⁷. A pesar de ello, la utilización de un segundo IP, un IP/r o 2 IP puede constituir una alternativa válida como terapia de segunda línea, especialmente si el cambio se lleva a cabo con prontitud y no se permite la acumulación de numerosas mutaciones en el gen de la proteasa¹⁰.

La probabilidad de lograr CVP indetectable tras la segunda pauta con IP es mayor cuanto mayor es la cifra de linfocitos CD4+ y cuanto más baja es la CVP²⁷⁸. Cuando no se ha utilizado un NN en la pauta inicial se debe considerar su inclusión en la terapia de segunda línea dado que no existe resistencia cruzada entre este grupo y los IP y los AN y porque puede que cierto grado de resistencia a AN aumente la susceptibilidad del VIH a los NN²⁷⁹. De hecho en varios estudios, se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP y AN y no expuestos a NN, la inclusión de un NN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica²⁷⁹⁻²⁸¹.

El tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/r) y efavirenz, en pacientes multitratados con IP pero que no han recibido previamente NN tiene buena eficacia virológica y se ha visto que existe una correlación entre las pruebas de resistencia basales (genotípicas y fenotípicas) y la respuesta terapéutica²⁸². En los programas de uso expandido se ha confirmado la reducción gradual en la respuesta terapéutica a medida que se acumulan mutaciones²⁸³ y se han establecido en 5 el número máximo de mutaciones en el gen de la proteasa para poder asegurar una buena eficacia con este IP. La presencia de más mutaciones se asocia con una reducción gradual del éxito terapéutico^{284,285}. Es importante señalar que no todas las mutaciones tienen el mismo peso a la hora de restar eficacia a lopinavir/r pues las que más comprometen la eficacia del fármaco son las que ocurren en los codones 33, 82, 84 y 90 también conocidas como “Universal Protease Associated Mutations” (UPAM). En un

estudio reciente se ha observado que en el análisis univariante la presencia de ≥ 5 mutaciones a IP o ≥ 1 UPAM se asociaba de forma significativa con fracaso virológico; sin embargo, en el análisis multivariante tan solo la presencia de ≥ 1 UPAM se asoció de manera independiente con fracaso virológico²⁸⁶. En un pequeño estudio se ha observado que la concentración valle de lopinavir igual o superior a 5,7 $\mu\text{g/ml}$ es un predictor independiente de inhibición de la replicación viral. En dicho estudio se identificaron pacientes que tenían concentraciones valle de lopinavir hasta de 12 $\mu\text{g/ml}$ y que no tenían efectos adversos importantes al fármaco. Estos datos apoyarían la determinación de concentraciones plasmáticas de lopinavir en pacientes que reciben lopinavir/r tras haber fracasado con otros IP y que muestran una respuesta virológica poco satisfactoria a fin de valorar la posibilidad de aumentar la dosis de lopinavir/r en caso de que estas fueran insuficientes²⁸⁷. En este sentido, se han comunicado datos en los que, mediante el aumento de la dosis de fármaco, se consigue una mayor eficacia virológica²⁸⁸.

El atazanavir es un nuevo IP con un perfil de resistencias diferente al de otros fármacos de esta clase^{275,289}. Este fármaco tiene además las ventajas de poder tomarse una vez al día y de producir pocas alteraciones en los lípidos. En un ensayo clínico, 290 pacientes con fracaso terapéutico con IP fueron aleatorizados a recibir un nuevo TAR con atazanavir sin ritonavir o lopinavir/r. Tras 24 semanas, el descenso en la CVP en los grupos de atazanavir y lopinavir/r fue 1,5 $\log_{10}$ copias/mL y 2,0 $\log_{10}$ copias/mL, respectivamente ($P = 0,0032$). En dicho momento, la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/mL en los grupos de atazanavir y lopinavir/r fue de 38% y 54% respectivamente²⁹⁰.

Otras opciones aceptables en pacientes que fracasan a IP son saquinavir potenciado con ritonavir (saquinavir/r), especialmente en pacientes que han fracasado a una primera pauta con nelfinavir²⁹¹ e indinavir potenciado con ritonavir (indinavir/r)^{292,293}. Cuando se usa esta última combinación la respuesta suele ser mejor en pacientes que reciben 800 mg de indinavir con 100 o 200 mg de ritonavir que en aquellos que reciben pautas de 400/400 mg²⁹². La respuesta antiviral en pacientes tratados con saquinavir/r depende del número de mutaciones primarias para saquinavir y de las concentraciones séricas de este IP²⁹⁴.

El amprenavir puede mantener actividad in vitro en cepas de VIH resistentes a uno o más IP²⁹⁵ aunque todavía permanece sin aclarar hasta que punto esto se correlaciona con eficacia clínica. La mutación 50V, seleccionada por el tratamiento con amprenavir, aumenta la concentración de lopinavir/r necesaria para inhibir el virus, lo que nos indica que puede haber una potencial resistencia cruzada entre amprenavir y lopinavir/r²⁷⁶.

El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir que se hidroliza rápidamente por fosfatasas celulares del tubo digestivo durante el proceso de absorción. Una dosis de fosamprenavir de 1400 mg (2 tabletas) BID da lugar a un perfil farmacocinético equivalente a una dosis de amprenavir de 1200 mg (8 tabletas) BID. El estudio CONTEXT es un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase III donde se ha comparado fosamprenavir potenciado con ritonavir (fosamprenavir/r) frente a lopinavir/r en pacientes que habían tomado con anterioridad 1 ó 2 IP. En total se incluyeron en el estudio más de 300 pacientes que fueron asignados en relación 1:1:1 a recibir fosamprenavir/r 1400 mg/200 mg QD, fosamprenavir/r 700 mg/100 mg BID o lopinavir/r BID (400 mg/100 mg BID). Todos los pacientes recibieron además 2 AN. En este estudio se prohibió el uso de NN. El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de ambos grupos de fosamprenavir/r frente al grupo control de lopinavir/r, tomando como variable primaria de eficacia el área bajo de curva de la CVP de VIH

(log₁₀) desde el momento basal hasta las semanas 24 y 48. Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio en la CVP (Log₁₀) a las 24 y 48 semanas con respecto a la basal, la proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/mL a las 24 y 48 semanas y el tiempo hasta el fracaso. Los resultados del estudio mostraron que el fosamprenavir/r QD era inferior a lopinavir/r BID y no se pudo demostrar la no-inferioridad de fosamprenavir/r BID frente a lopinavir/r BID. La proporción de pacientes con CVP < 400 y < 50 copias/ml a 48 semanas fue 50% y 37% para fosamprenavir/r QD, 58% y 46% para fosamprenavir/r BID y 61% y 50% para lopinavir/r BID^{277,296}.

A tenor de los estudios de resistencia (fenotípicos y genotípicos) los pacientes con fracaso a un régimen con lopinavir/r podrían ser subsidiarios de un tratamiento de rescate con amprenavir/r o saquinavir/r aunque la información clínica es todavía muy preliminar²⁹⁷.

Existen otras pautas de rescate sin IP para los pacientes tras un primer fracaso con una pauta de 2 AN y 1 IP consistente en pautas que incorporan 2 nuevos AN y 1 NN²⁹⁸.

Recomendaciones

No existe una pauta estándar para los pacientes que fracasan a un primer TAR con IP. La elección del nuevo tratamiento dependerá por un lado de los factores que han condicionado el fracaso (problemas de farmacocinética, de baja potencia, de mala adherencia) y por otro lado del resultado de las pruebas de resistencia.

Una de las opciones consiste en el cambio a un segundo IP potenciado con ritonavir, 2 nuevos AN y un NN dado que se ha visto que mejora la respuesta virológica. Esta alternativa puede estar particularmente indicada en pacientes que no han presentado problemas de adherencia y en los que el fracaso ha estado motivado predominantemente por problemas de potencia antiviral, de farmacocinética y de resistencia **(nivel C)**.

Otra opción es una pauta con 2 nuevos AN y un NN, siempre y cuando se descarte resistencia cruzada entre los AN de la segunda y primera pauta que puedan comprometer la eficacia antiviral de la pauta de segunda línea y favorecer la aparición precoz de resistencias al NN. Esta opción puede ser atractiva para pacientes con problemas importantes de adherencia **(nivel C)**.

Finalmente cabe considerar el cambio a un IP/r o a otros 2 nuevos IP al ser posible con cambio de los AN, que estaría limitado exclusivamente a pacientes sin problemas importantes de resistencia farmacológica ni de adherencia **(nivel A)**.

En cualquier caso de fracaso terapéutico, tan importante como la pauta de segunda línea elegida es el momento en que se realiza el cambio pues la eficacia virológica será mayor si el cambio tiene lugar precozmente con una CVP baja **(Tabla 11)**

6.3.4.4. Cambio de TAR tras más de un fracaso terapéutico.

6.3.4.4.1. Definición:

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento se ha denominado terapia de rescate, aunque no debe considerarse de la misma forma el rescate tras los dos primeros fracasos que tras fracasos sucesivos. Por ejemplo, en un estudio se comprobó que el porcentaje de pacientes que permanecían con menos de 50 copias/mL al año de haber iniciado un tratamiento de rescate era del 60% para aquellos que recibían una 3ª pauta de tratamiento, del 36% para los que recibían una 4ª y del 0% para los que recibían una 5ª o 6ª pauta²⁹⁹. En última instancia, tan importante o más que el número

de regimenes utilizados es el número de fármacos y de clases de fármacos a los que el paciente haya sido expuesto pues a la postre esto último determina el grado de resistencias cruzadas y las posibilidades de éxito de la nueva terapia.

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

6.3.4.4.2. Objetivo del tratamiento

La incertidumbre que rodea la aproximación al paciente multitratado en situación de fracaso terapéutico está motivada en gran parte por el hecho de que el fracaso virológico rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y clínico^{52,247,301}. De hecho, muchos pacientes en situación de fracaso virológico continúan con recuentos de linfocitos CD4+ estables o en aumento y aproximadamente un tercio experimenta un descenso hasta cifras anteriores al tratamiento transcurridos 3 años como mediana²⁶⁷.

Se puede afirmar por tanto que el objetivo del tratamiento de rescate es diferente para los pacientes con virus con resistencia farmacológica limitada que para aquellos con virus resistentes a todas las clases de fármacos. En los primeros se debe aspirar a la supresión completa de la CVP utilizando una pauta que se tolere aceptablemente. En los segundos es razonable aspirar a descensos limitados de la CVP que permita el mantenimiento o la mejoría inmunológica y la evitación de la progresión clínica en espera de nuevas opciones terapéuticas^{302,303} (**Tabla 10**).

6.3.4.4.3. Alternativas terapéuticas

Existen múltiples ejemplos recientes de terapias de rescate pero resultan difícilmente comparables por la heterogeneidad de la población incluida, de los fármacos usados previamente, de los criterios de eficacia utilizados y del tiempo de seguimiento^{72,278,304-306}.

Una opción terapéutica de rescate que persigue la supresión completa de la replicación viral es la terapia combinada con cinco o más fármacos – algunos de ellos usados previamente – que se ha dado en llamar mega-HAART. En el más amplio publicado hasta la fecha con 106 pacientes se logró CVP por debajo de 400 copias/ml en el 40% tras un año de seguimiento mientras que el 25% presentaron efectos adversos graves³⁰⁷. También se está estudiando la opción de pautas de mega-HAART precedidas de una interrupción del tratamiento con objeto de lograr una reducción de las mutaciones virales y mejorar la actividad antiviral de la nueva pauta, sin embargo los resultados son todavía muy preliminares^{308,309}. De momento se recomienda mucha precaución con las pautas de mega-HAART pues todavía está por demostrar su beneficio clínico y porque resultan difíciles de cumplir, se acompañan de toxicidad importante y resultan costosas; en todo caso deberá considerarse su uso en pacientes en situación de mult fracasado y deterioro inmunológico grave^{8,302}.

Una segunda aproximación al tratamiento del mult fracasado son las pautas de rescate precedidas de una interrupción supervisada del TAR (IST). Recientemente se han comunicado los resultados de 3 estudios cuyos resultados han sido contradictorios debido en parte a las diferencias en el perfil de los pacientes y en el diseño del estudio.

En el estudio CPCRA 064, 270 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a una pauta de rescate guiada por estudios de resistencia precedida o no de una IST de 4 meses. La ausencia de eficacia virológica y la presencia de deterioro inmunológico y clínico en el grupo con IST obligaron a los investigadores a suspender el ensayo clínico³¹⁰. En el estudio Retrogen con 46 pacientes multitratados, la interrupción durante 3 meses seguida de un régimen de 5 fármacos consistente en doble terapia con IPs (lopinavir/r + saquinavir) no aportó tampoco ningún beneficio respecto a la misma terapia sin IST³⁰⁹. En el estudio ANRS 097, los pacientes fueron aleatorizados a una pauta muy compleja (3 AN, 1 NN, 2 IP potenciados con ritonavir e hidroxiurea) precedida o no de una IST de 2 meses. En este estudio, se observaron diferencias significativas en la reducción de la CVP y el incremento en la cifra de CD4 a favor del grupo que interrumpió el tratamiento en todos los momentos en los que se practicaron análisis³⁰⁸. En un análisis reciente de este estudio, las variables asociadas con una buena respuesta virológica fueron la reversión del virus resistente a virus silvestre, las concentraciones plasmáticas de fármacos adecuadas y el uso de lopinavir/r en la pauta de rescate. No se puede recomendar de momento la IST en este contexto por los resultados contradictorios de los ensayos clínicos comentados anteriormente, por la ausencia de información a largo plazo y por los riesgos de deterioro inmunológico y clínico.

También se ha propuesto como terapia de rescate las pautas de dos IP potenciados con ritonavir (potenciación doble) que consisten básicamente en la combinación de lopinavir/r con algún otro IP, generalmente amprenavir o saquinavir. De esta forma, la pequeña dosis de ritonavir que lleva la combinación comercial de lopinavir/r potencia también al segundo IP. Aunque atractiva desde el punto de vista teórico, existen pocos estudios que sustenten esta aproximación como pauta de rescate. Cuando se combinan lopinavir y amprenavir hay que tener presente que existe una interacción entre ambos que da lugar sobre todo a una disminución importante en la concentración valle de lopinavir³¹¹. Asimismo, existe una interacción significativa entre lopinavir y fosamprenavir que produce un descenso en las concentraciones de ambos fármacos³¹². La trascendencia clínica de estos hallazgos no se conoce con exactitud aunque puede que la tenga a tenor de los resultados de un pequeño estudio con pacientes en situación de fracaso terapéutico en donde se encontró que la respuesta virológica fue mejor en los pacientes que recibieron lopinavir/r y saquinavir que en los que recibieron lopinavir/r y amprenavir³¹³. Para remediar la interacción entre lopinavir y amprenavir se han propuesto diferentes soluciones: aumentar la dosis de la presentación comercial de lopinavir/r a 4 cápsulas cada 12 horas en vez de la dosis usual de 3 cápsulas cada 12 horas³¹¹, la administración de una dosis extra de ritonavir (200 mg cada 12 horas)³¹⁴ o el uso de delavirdina dado que es un NN bien tolerado que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de distintos IP³¹⁵.

En general podemos decir que, para poder tener ciertas garantías de éxito, una terapia de rescate debe incluir al menos dos fármacos nuevos de forma simultánea a ser posible con la recuperación de fármacos previamente usados y frente a los que no existe evidencia de resistencia. Afortunadamente las opciones terapéuticas están mejorando a medida que se incorporan nuevos fármacos antirretrovirales al arsenal terapéutico.

~~Un fármaco cuyo papel en pautas de rescate ha sido bien estudiado en ensayos clínicos y estudios observacionales es el tenofovir DF, un nucleótido con potente actividad tanto frente a VIH silvestre como frente a cepas resistentes a nucleósidos³¹⁶ aunque su eficacia en el rescate se reduce significativamente con la mutación K65R y con 3-NAMs o más en presencia de las mutaciones 41L y la 210W³¹⁷. Los estudios 902 y 907 han~~

demostrado que tenofovir DF es un fármaco útil para el tratamiento de intensificación de pacientes infectados por el VIH con amplia experiencia de TAR. El estudio 902 fue un ensayo clínico doble ciego de fase II con 186 pacientes multitratados en situación de fracaso virológico que fueron aleatorizados a recibir tres dosificaciones de tenofovir DF (75 mg, 150 mg y 300 mg) o placebo. Tras 24 semanas, el descenso medio de la CVP plasmática de VIH fue significativamente mayor en los pacientes con tenofovir DF que en los pacientes con placebo³¹⁸. En el estudio 907, con un diseño similar al del 902, los pacientes fueron distribuidos al azar a recibir 300 mg de tenofovir DF (n = 368) o placebo (n = 182). En la semana 24 el descenso medio de la CVP plasmática de VIH en los grupos de tenofovir DF y placebo fue $-0,59 \log_{10}$ copias/mL y $-0,03 \log_{10}$ copias/mL ($p < 0,0001$), respectivamente. Además, el descenso de la CVP plasmática de VIH en el grupo de tenofovir DF se mantuvo hasta la semana 48 ($-0,56 \log_{10}$ copias/mL). En este estudio, la proporción de pacientes con CVP de VIH inferior a 400 copias/mL en la semana 24 fue de 45% en el grupo de tenofovir DF y de 12% en el grupo de placebo (datos por tratamiento recibido, $p < 0,001$)³¹⁹.

El T-20, es un nuevo fármaco perteneciente a una nueva familia de antirretrovirales, los inhibidores de la fusión, que actúan inhibiendo la fusión del VIH con las células humanas evitando que el virus penetre en ellas e inicie su proceso de replicación (tabla 12). El T-20 se administra por vía subcutánea dos veces al día y tiene como principal efecto adverso las reacciones en el punto de inyección. En dos estudios en fase III (TORO I y TORO II) se ha comparado la actividad antiviral del T-20 en combinación con una pauta optimizada de TAR frente a una pauta optimizada de TAR sin T-20. Entre los dos estudios se han incluido a casi 1000 pacientes multitratados (el 75% con sida previo) con una mediana de CVP basal superior a 100.000 copias/ml y una mediana de CD4+ inferior a 100 células/ μ L. En ambos se observó que a las 24 semanas el descenso de la CVP plasmática era significativamente mayor en los pacientes tratados T-20 que en los pacientes tratados únicamente con la pauta de TAR optimizada. El T-20 produjo un descenso adicional de la CVP $0,93 \log_{10}$ en el estudio TORO I y de $0,78 \log_{10}$ en TORO II ($p < 0,0001$)^{320,321}. En el análisis combinado de los dos estudios, el descenso de la CVP en la semana 48 respecto al basal fue de $1,48 \log_{10}$ copias/ml para el grupo que recibió T-20 comparado con un $0,63 \log_{10}$ copias/ml para los que recibieron sólo tratamiento optimizado ($p < 0,0001$)³²². La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica, independientemente de la definición empleada, fue más del doble en los pacientes tratados desde el inicio del estudio con T-20 respecto al grupo control (descenso de CVP $> 1 \log_{10}$ 37% frente 17%, CVP < 400 copias/ml 30% frente 12% y CVP < 50 copias/ml 18% frente a 8%) ($p < 0,0001$). El tiempo hasta el fracaso virológico fue casi el triple en el grupo de T-20 con respecto al grupo control, 32 y 11 semanas respectivamente ($p < 0,0001$)³²³. Es decir, no sólo el análisis primario de eficacia, sino todos los análisis secundarios de eficacia predefinidos en el diseño del estudio, demostraron que el tratamiento de rescate de pacientes con infección VIH multitratados es más eficaz cuando se utilizan pautas basadas en la combinación de T-20 con antirretrovirales seleccionados según los estudios de resistencia.

Los factores predictores de buena respuesta en los pacientes en tratamiento con T-20, definida como la obtención de una CVP inferior a 400 copias /ml son: una CVP basal inferior a 100,000 copias/ml, una cifra basal de linfocitos CD4+ superior a 100 células/ μ L, el haber tomado previamente menos de 10 fármacos antirretrovirales y la inclusión de 2 o más fármacos activos en el tratamiento de rescate³²²⁻³²⁵. Finalmente, hay que señalar que se han identificado mutaciones en la gp41 del virus que reducen la

sensibilidad al T-20 por lo que podemos esperar que el futuro se comuniquen estudios de correlación entre mutaciones específicas y respuesta virológica al T-20^{320,321}.

El atazanavir también ha sido evaluado en pacientes en situación de multifracaso en el estudio BMS AI424-045. Se incluyeron 358 pacientes (mediana de CVP 4,4 log copias/mL y mediana de CD4+ aproximadamente de 300 células/ μ L) que fueron aleatorizados a 3 brazos: atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día o atazanavir 400 mg con saquinavir SGC 1200 mg una vez al día o lopinavir/r a la dosis de 400 mg/100 mg dos veces al día. El objetivo primario del estudio fue el descenso de la CVP ponderado en el tiempo, demostrándose la no inferioridad si el margen superior del IC 97,5% para la diferencia entre los brazos no superaba los 0,5 log₁₀. Los tres grupos recibieron tenofovir DF y un AN adicional. A las 24 semanas, el grupo de ATV/SQV resultó inferior a cualquiera de los otros dos; y el grupo de ATV/r resultó no inferior al grupo de lopi/r. Con el resumen de los datos enviados a la EMEA, estos resultados parecían mantenerse a las 48 semanas³²⁶. En cuanto a la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas (un objetivo secundario del estudio), no hubo diferencias significativas entre las ramas de ATV/r (38%) y LPV/r (46%); pero sí con la de ATV/SQV (26%), que resultó claramente inferior. Sin embargo, cuando se estratificaba a los pacientes en función del número de mutaciones basales en el gen de la proteasa, los resultados favorecieron significativamente al brazo LPV/r respecto a ATV/r cuando se consideraba a los pacientes con 4 ó más mutaciones entre las siguientes posiciones: 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 y 90³²⁶. En este estudio el brazo de atazanavir/ritonavir fue el que menos impacto tuvo en las concentraciones de colesterol y triglicéridos³²⁷. Aunque en pacientes sin tratamiento previo, el atazanavir puede tomarse sin la necesidad de ser potenciado con ritonavir, los datos disponibles indican que en pacientes en situación de multifracaso el fármaco debe ser tomado con ritonavir, especialmente cuando el tenofovir DF forma también parte de la pauta terapéutica de rescate.

El tipranavir es un IP no peptídico y al parecer esta característica le permite unirse de forma más flexible al sitio activo de la proteasa del VIH. En un estudio en fase II se incluyeron 216 pacientes (mediana linfocitos CD4+ 153 células/ μ L, mediana de CVP 4,5 log₁₀ copias/mL) que habían recibido tratamientos previos con las 3 clases de antirretrovirales comercializados, habían tomado previamente al menos 2 IP (37,5% lopinavir/r) y estaban infectados por cepas que tenían al menos 1 mutación para IP. De forma aleatorizada y ciega fueron asignados a recibir 3 dosis de tipranavir con ritonavir (500 mg/100 mg; 500 mg/200 mg; y 750 mg/200 mg) y tras 2 semanas de monoterapia funcional se añadieron nuevos fármacos a la pauta de rescate. Tras 2 semanas de monoterapia funcional con tipranavir el descenso en la CVP (mediana) con respecto a la basal por intención de tratamiento fue de 0,9 log copias/mL, 1,0 log copias/mL, y 1,2 log copias/mL en los brazos de 500/100, 500/200, y 750/200. A la luz de los resultados de este estudio se ha decidido seleccionar la dosis de tipranavir con ritonavir (500 mg/200 mg) para los estudios en fase III³²⁸. En un subanálisis del estudio anterior se ha descubierto que la respuesta antiviral del tipranavir comienza a disminuir cuando la IC50 es el doble de la del virus silvestre, lo que requiere como media la presencia de 16 mutaciones en el gen de la proteasa³²⁹. También se encontró que el punto de corte del cociente inhibitorio a partir del cual comienza a disminuir la actividad viral del fármaco es de aproximadamente 30. Curiosamente, el 80% de los pacientes incluidos en el estudio tenían concentraciones suficientes de tipranavir como para mantener un cociente inhibitorio por encima de dicho nivel. Estos resultados son muy prometedores pues indican que en combinación con ritonavir, el tipranavir logra concentraciones

~~plasmáticas suficientes para inhibir la replicación de cepas virales con numerosas mutaciones de resistencia a IP lo que le convierte en un fármaco muy atractivo para el tratamiento de pacientes en situación de multifracaso.~~

El tipranavir es un IP no peptídico con una potente actividad “in vitro” frente a cepas de VIH con resistencia a los IP aprobados hasta la fecha^{329a}. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA en EEUU en junio de 2005 y recibirá pronto la aprobación por la EMEA. La dosificación aprobada es de 500 mg dos veces al día en asociación con ritonavir 200 mg dos veces al día.

La eficacia antiviral del tipranavir ha sido demostrada en dos estudios de fase III, con idéntico diseño: el RESIST-1 con 630 pacientes de América del Norte y del Sur y el RESIST-2 con 876 pacientes de Europa y Australia^{329b, 329c}. Los criterios de inclusión exigían estar en situación de fracaso virológico tomando una pauta basada en IP con una carga viral superior a 1.000 copias/mL. Además, el estudio genotípico de las cepas debían mostrar al menos una mutación primaria en los codones 30, 46, 48, 50, 82, 84, o 90; pero no más de 2 mutaciones en los codones 33, 82, 84, o 90 (las denominadas PRAMs o UPAMs). Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: a) tipranavir (500 mg con 200 mg de ritonavir dos veces al día) o b) un IP potenciado con ritonavir como comparador (IPrC) entre los que se encontraban amprenavir, indinavir, lopinavir, o saquinavir dos veces al día. Independientemente del grupo terapéutico, a todos los pacientes se les administró un tratamiento acompañante optimizado (TAO) pudiéndose incluir en la pauta enfuvirtida (T-20). En ambos estudios los pacientes partían con cargas virales elevadas (mediana de 4,8 log copias/mL) y cifras bajas de linfocitos T CD4+ (mediana < 200/mm³). En el RESIST-1 la mayoría de los pacientes del grupo IPrC recibieron lopinavir/r (61%), sin embargo en el RESIST-2 la mayoría del grupo IPrC recibió amprenavir/r (40%), seguido a poca distancia por lopinavir/r (38%). Recibieron enfuvirtida el 36% de los pacientes del estudio RESIST-1 y 12% de los pacientes del estudio RESIST-2 (algunos pacientes tenían experiencia previa con este inhibidor de la fusión).

En el estudio RESIST-1 se observó un descenso de la carga viral ≥ 1.0 log₁₀ copias/mL a 24 semanas en el 41,5% del grupo tipranavir/r frente al 22,3% en el grupo IPrC ($P < .001$). Además, la proporción de pacientes en ambos grupos con carga viral < 400 copias/mL era de 34,7% frente a 16,5% ($P < .001$) y la proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/mL era de 25,1% frente a 10,0% ($P < .001$). Los resultados en el estudio RESIST-2 fueron muy similares con una proporción de pacientes que a 24 semanas tenían carga viral < 400 copias/mL de 33,6% y 22,5% y con una proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/mL de 13,1% y 8,6%.

En un estudio en el que se combinaron los datos de ambos estudios RESIST se observó que la respuesta al tratamiento mejoraba mucho cuando se añadía enfuvirtida al TAO en aquellos pacientes que no habían recibido con anterioridad este inhibidor de la fusión. Así, cuando se añadía enfuvirtida a pacientes que no habían recibido este fármaco con anterioridad, la proporción de pacientes que lograron un descenso de la carga viral a las 24 semanas $> 1,0$ log copias/mL fue del 69,6% para el grupo de tipranavir frente al 28,7% para el grupo IPrC^{329d}.

En los análisis de seguridad de los estudios RESIST se ha podido observar que la tolerancia gastrointestinal al tipranavir/r es similar a la de otros IP/r. Sin embargo las alteraciones en los lípidos plasmáticos (especialmente triglicéridos) y las elevaciones en las transaminasas resultaron más frecuentes en los pacientes del grupo de tipranavir/r que en los pacientes del grupo IPrC.

De los datos procedentes de los estudios RESIST se ha podido hacer una correlación entre las mutaciones basales en el gen de la proteasa y la respuesta terapéutica. De

forma que se han seleccionado 21 mutaciones en 16 posiciones de aminoácidos (10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, y 84V)^{329e-g}, observándose una buena respuesta en pacientes con cepas virales con ≤ 3 mutaciones asociadas a tipranavir, respuestas intermedias en aquellos con cepas con 4 - 7 mutaciones y respuestas pobres en aquellos con cepas con ≥ 8 mutaciones.

6.3.4.4.4. ¿Debe suspenderse el TAR en los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos?

En los últimos años se ha planteado la posibilidad de interrumpir el TAR a estos pacientes con objeto de que, en ausencia de presión farmacológica, el virus resistente pueda revertir a virus silvestre a fin de mejorar la respuesta al tratamiento de rescate. En uno de dichos estudios se observó cambio del virus en 2/3 de los pacientes lo que se acompañó de una mejor respuesta transitoria al retratamiento³³⁰. Sin embargo no se puede recomendar de momento esta estrategia por la ausencia de información a largo plazo y por los riesgos de deterioro inmunológico y clínico. Esto último ha quedado bien reflejado por un estudio en donde se observó que tras 12 semanas de interrupción del TAR a pacientes en situación de fracaso virológico se seguía de un aumento pronunciado de la CVP (mediana 0,84 log) y un descenso importante de la cifra de linfocitos CD4+ (mediana 128 células/ μ L) coincidiendo con un cambio de virus resistente a virus sensible en plasma; indicando que a pesar del fracaso virológico el TAR estaba beneficiando al paciente probablemente por la selección de variantes virales menos virulentas³³¹.

A la luz de estos datos y de lo comentado anteriormente sobre la rareza de que el fracaso virológico se siga de deterioro inmunológico y progresión clínica durante los tres primeros años de seguimiento^{52,247} se recomienda mantener el TAR, especialmente en pacientes que no presentan problemas de toxicidad o que tienen bajas cifras de linfocitos CD4+, pues en estos casos el TAR continua aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico.

Recomendaciones

Hay tres aspectos que deben ser tenidos en cuenta antes de iniciar un régimen de rescate: En primer lugar, conviene tener una idea lo más clara posible del riesgo que corre el paciente de desarrollar fracaso inmunológico y clínico. Esta información puede influir en la decisión de iniciar el tratamiento de rescate con poca demora o de retrasarlo en espera de mejores opciones terapéuticas. En segundo lugar, hay que investigar a fondo las opciones terapéuticas disponibles para lo que nos basaremos en un estudio de resistencias y en la historia completa farmacológica. En pacientes que deban iniciar una pauta de rescate, el objetivo será diferente para los pacientes con virus con escasa resistencia con los que debemos aspirar a la máxima supresión de la CVP, que para aquellos con virus con resistencia importante en los que resulta razonable aspirar a descensos limitados de la CVP (incluso de tan solo 0,5 log₁₀ copias/ml) que puedan evitar a corto o medio plazo el deterioro inmunológico y la progresión clínica. Finalmente es importante hacer una valoración tanto de la adherencia como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento, generalmente más complejo, con potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

En general podemos decir que una terapia de rescate para poder tener ciertas garantías de éxito debe incluir al menos dos fármacos nuevos – a los que el virus sea sensible - de

forma simultánea. Generalmente también hay que recurrir al reciclamiento de fármacos previamente usados y frente a los que no exista evidencia de resistencia **(nivel C)**. Se debe evitar a toda costa la adición de un único fármaco nuevo. Es preferible, si la situación clínica e inmunológica del paciente lo permite, continuar con la pauta que fracasó en espera de la disponibilidad de al menos 2 fármacos nuevos a los que el virus sea sensible **(nivel C)**. Afortunadamente las opciones terapéuticas están mejorando a medida que se incorporan nuevos fármacos antirretrovirales al arsenal terapéutico **(Tablas 10 y 11)**.

6.4. Simplificación del TAR eficaz.

Se entiende como simplificación del TAR el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica absoluta por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir la complejidad del mismo, beneficiando de esta manera la calidad de vida del paciente y mejorando su adherencia terapéutica. La simplificación también puede prevenir, reducir o revertir algunos efectos secundarios del TAR.

Debido a sus ventajas, la simplificación del TAR constituye una de las demandas más frecuentes en la actualidad por parte de los pacientes que han conseguido la supresión virológica con un régimen complejo, y ha sido objeto de una reciente revisión por parte de GESIDA³³².

Debemos recordar que esta estrategia comenzó a utilizarse para sustituir el inhibidor de la proteasa de regímenes que los contenían, por otro fármaco que tuviera menos efectos secundarios y menos comprimidos, con la misma eficacia. En este sentido, conviene señalar que los inhibidores de la proteasa más recientes, como lopinavir, y atazanavir y fosamprenavir no presentan los mismos problemas de complejidad y tolerabilidad que los inhibidores de la proteasa de primera generación.

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

6.4.1. Reducción del número de fármacos.

Los primeros estudios de simplificación del TAR tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos, en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento. Esta estrategia consiste en una primera fase de inducción con tres ó cuatro antirretrovirales, seguida de una fase de mantenimiento con menos de tres fármacos, y hasta ahora se ha desarrollado en tres estudios fundamentales^{114,333,334}

Los resultados de estos estudios inducen a pensar que la estrategia de inducción-mantenimiento no es útil en el tratamiento de la infección por VIH, aunque algunas de las razones que pueden contribuir al fracaso de las pautas de mantenimiento utilizadas podrían ser un tiempo de inducción excesivamente corto (3 a 6 meses), un límite de CVP excesivamente elevado para iniciar tratamiento de mantenimiento (200 o 500 copias/ml), la inclusión de pacientes con posible resistencia a alguno de los fármacos, o la menor potencia de la combinación de sólo dos fármacos³³⁵. Por tanto, el fracaso de estos estudios posiblemente se deba más a los diseños de los mismos que al hecho de que la estrategia sea errónea en sí misma.

De hecho, ha sido publicado el estudio ESS40013^{335a}, que desarrolla la estrategia de inducción-mantenimiento con un diseño más adecuado. En este estudio fueron incluidos 448 pacientes sin tratamiento previo, que recibieron la combinación de zidovudina/lamivudina/abacavir dosis fijas (Trizivir®) más efavirenz durante 48 semanas, al cabo de las cuales los 282 que continuaban tomando el tratamiento y mantenían una carga vírica inferior a 50 copias/ml, fueron aleatorizados a continuar con la misma combinación o ver simplificado su tratamiento retirando efavirenz. Tras otras 48 semanas de mantenimiento, no hubo diferencias significativas en cuanto al

porcentaje de pacientes con menos de 50 copias/ml de carga viral (79% en el brazo cuádruple frente a 77% en el brazo simplificado). Hubo mayor porcentaje de eventos adversos entre los pacientes que continuaron con los cuatro fármacos (15%) que entre los que simplificaron (6%). Entre los pacientes que simplificaron hubo también mejoría en el perfil lipídico y en la adherencia al tratamiento. Estos resultados animan a seguir explorando esta estrategia.

Recientemente se ha comenzado a explorar la estrategia de simplificar a monoterapia con lopinavir/ritonavir, tras haber conseguido la supresión virológica a través de un período de inducción con triple terapia que incluye a este fármaco. La justificación de esta aproximación viene dada por la potencia de este fármaco y la aparente ausencia de resistencias al mismo cuando fracasan las pautas que lo contienen, por lo que el eventual rescate a un fracaso no estaría comprometido. Han sido comunicados publicados los primeros datos resultados a 48 semanas de un estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto, en el que fueron incluidos 42 pacientes con carga viral indetectable tras recibir triple terapia que incluía Lopinavir/ritonavir, de los cuales se simplificó el tratamiento a monoterapia con este fármaco a 21, manteniéndose los otros 21 con triple terapia^{336,336a}. Aunque los datos son escasos y el seguimiento corto, por lo que hay que tomar esta estrategia aún con cautela, Tras 48 semanas de seguimiento, el 81% de los pacientes cuyo tratamiento se simplificó a lopinavir/ritonavir continuaban con carga vírica inferior a 50 copias/ml, frente al 95% de los pacientes que mantuvieron la terapia triple ($p=0,34$). Los resultados alcanzados han provocado la realización de un estudio prospectivo con un diseño más exigente y mayor número de pacientes, cuyos resultados ratificarán o no la viabilidad de este tipo de simplificación.

6.4.2. Reducción del número de comprimidos y/o de dosis.

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

Simplificación con efavirenz.

Se han realizado al menos 15 estudios, que hayan sido comunicados o publicados, explorando esta estrategia. Sólo se incluyen en este apartado los únicos que son comparativos: 3 estudios aleatorizados y otros 2 con diseño de caso-control.

En el estudio DMP-049³³⁷ se evalúa la sustitución del IP por efavirenz en 346 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml. La duración media del tratamiento con el IP había sido de 20 meses. Se aleatorizaron 2 a 1 (226 con efavirenz y 120 con IP). A las 48 semanas de tratamiento, presentaron fracaso virológico el 7% de pacientes que recibían efavirenz y el 15% de los que continuaban con el IP. En el análisis por intención de tratamiento, efavirenz resultó eficaz (CVP inferior a 50 copias/ml) en el 84% de pacientes y el IP en el 73% ($p<0.05$). La adherencia fue superior en el grupo de efavirenz.

En el estudio DMP-027³³⁸, de características similares al anterior, pero con un menor número de pacientes incluidos (69 con efavirenz y 65 con el IP), el cambio a efavirenz fué más eficaz que continuar con el IP, observándose por intención de tratamiento una

CVP inferior a 50 copias/ml en el 94 % y 74% de los pacientes, respectivamente, a las 48 semanas ($p<0.01$).

En un estudio español³³⁹ se comparó la eficacia de cambiar el IP por efavirenz ($n=25$), o nevirapina ($n=26$) o continuar con el IP ($n=26$), en pacientes que habían recibido un TAR con IP con el que habían alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 300 células/ μ L y una CVP inferior a 80 copias/ml durante mas de 9 meses. En el análisis por intención de tratamiento, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que mantenían una CVP inferior a 80 copias/ml a las 48 semanas tras haber cambiado a efavirenz (80%) o haber seguido con el IP (77%).

En un estudio con diseño combinado de casos-controles y aleatorizado³⁴⁰, se compararon 167 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml en los que se suspende el IP (casos) con otros 167 pacientes que continúan con el IP (controles). Los casos se aleatorizaron a recibir efavirenz ($n=86$) o abacavir ($n=81$), manteniendo los mismos AN. A las 48 semanas, por intención de tratamiento, el 70% de pacientes tratados con efavirenz y el 54% de pacientes que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/ml ($p<0.05$).

Hirschel et al analizan una cohorte de pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml que cambian el tratamiento con IP por efavirenz y lo comparan con un grupo control que no simplifica el tratamiento. La probabilidad de presentar un fracaso virológico (CVP superior a 1000 copias/ml) fue mayor en el grupo que continuó con el IP, que en el grupo que simplificó a efavirenz (9% comparado con 27%, $p<0.01$)³⁴¹.

Simplificación con nevirapina.

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

En el primero de los estudios aleatorizados³⁴², se incluyen 104 pacientes que simplifican a nevirapina, continuando con los mismos AN, y 34 que continúan con el tratamiento previo. A las 24 semanas, se observa una mayor eficacia terapéutica en el grupo de simplificación (89% frente a 71%, $p<0.01$).

En otro estudio aleatorizado³⁴³, 54 pacientes continúan con el tratamiento previo, con el que habían alcanzado una CVP inferior a 400 copias/ml, y 52 cambian a d4T, ddI y nevirapina. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue similar en ambos grupos, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/ml (79% comparado con 77%) como inferior a 50 copias/ml (74% comparado con 72%).

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

El mismo grupo de investigadores ha publicado un estudio prospectivo destinado a evaluar el impacto sobre el perfil lipídico plasmático de la sustitución de un IP por nevirapina. Un total de 34 pacientes fueron aleatorizados a continuar con el IP ($n=18$) o a sustituirlo por nevirapina ($n=16$). Tras 24 semanas, se observó una mejoría en el perfil

lipídico de los pacientes que cambiaron a nevirapina, expresado tanto por la reducción de los niveles de colesterol y del número de partículas aterogénicas LDL y de su contenido lipídico, como por el incremento de la fracción HDL protectora³⁴⁴.

Dieleman et al estudian, con un diseño de caso-control, una cohorte de pacientes con CVP inferior a 500 copias/ml que reciben IPs en su primer régimen antirretroviral y que sustituyen el IP por nevirapina (n=125) o por otro IP (incluyendo cambio del IP, potenciación con ritonavir, cambio de formulación de saquinavir, etc.) (n=321). Al año de seguimiento, el cambio a otro IP fracasó en 187 pacientes (42%), en 27 (6%) por fracaso virológico (CVP superior a 500 copias/ml) y en 160 (36%) por suspensión del tratamiento. El riesgo relativo de fracasar fue 5 veces superior con el IP que con nevirapina, a expensas de un mayor número de cambios de tratamiento, sin que existieran diferencias significativas en el riesgo de fracaso virológico³⁴⁵.

Simplificación con abacavir.

Existen 5 estudios aleatorizados y un estudio caso-control prospectivo que analizan esta estrategia.

En un primer estudio aleatorizado se analiza la simplificación de tratamiento sustituyendo el IP por abacavir en pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml, que no hubieran presentado fracaso virológico a tratamientos previos, continuando con los mismos AN³⁴⁶. Se aleatorizaron 211 pacientes, cambiando 105 a abacavir y continuando 106 con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas fue superior en el grupo de abacavir que en el del IP, tanto considerando una CVP inferior a 400 copias/ml (88% comparado con 77%, $p<0.05$) como inferior a 50 copias/ml (86% comparado con 70%, $p<0.05$). El incremento de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos. La adherencia a las 48 semanas mejoró con abacavir y empeoró con el IP con respecto al nivel de adherencia basal.

Se han comunicado los resultados a las 48 semanas del estudio TRIZAL³⁴⁷, en el cual pacientes que han recibido tratamiento supresivo con IP son aleatorizados a recibir AZT + 3TC + abacavir, administrados en una asociación fija en forma de 1 comprimido cada 12 horas (n=106), o a continuar con el IP (n=103). Antes de iniciar TAR, el 15% de los pacientes del grupo AZT + 3TC + abacavir y el 21 % del grupo IP habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos AN. Analizando por intención de tratamiento, el 78% de pacientes de cada grupo presentaron una CVP inferior a 400 copias/ml.

En un estudio suizo³⁴⁸ se aleatorizaron 163 pacientes con CVP inferior a 50 copias/ml a continuar el tratamiento previo (n=79) o a simplificarlo cambiándolo por AZT + 3TC (en asociación fija) y abacavir (n=84). El 46% y el 36% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con monoterapia o biterapia que incluía AZT. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica (CVP inferior a 400 copias/ml) tras una mediana de seguimiento de 68 semanas fue del 71% en el grupo de IP y del 75% en el grupo de abacavir ($p=NS$). Se produjo elevación de la CVP por encima de 400 copias/ml en el 6% (IP) y en el 15% (abacavir) ($p=0.06$). El fracaso virológico se produjo fundamentalmente en los pacientes con monoterapia o biterapia previa con AZT.

El ensayo COLA30305³⁴⁹ incluyó a 87 pacientes, que se aleatorizaron a cambiar el IP por abacavir (n=58) o continuar con el IP (n=29). Los pacientes aleatorizados a recibir abacavir continuaron tomando además el IP durante las primeras cuatro semanas. A las 24 semanas de tratamiento, en un análisis por intención de tratamiento, un número similar de pacientes en cada grupo presentaba una CVP inferior a 50 copias/mL (78% comparado con 76%, respectivamente, p=NS). El aumento de linfocitos CD4+ fue algo superior en el grupo de IP pero las diferencias no fueron significativas. La adherencia fue mejor en el grupo de abacavir.

En otro estudio aleatorizado, John et al incluyen a 37 pacientes con CVP inferior a 400 copias/ml que reciben tratamiento con AZT o d4T, 3TC y un IP a continuar con el mismo tratamiento o a cambiar a AZT + 3TC (Combivir®) y abacavir. Un paciente que cambió el tratamiento presentó fracaso virológico y tres (14%) presentaron hipersensibilidad a abacavir. Se observó una ligera mejoría objetiva de la lipodistrofia en los pacientes que cambiaron el tratamiento³⁵⁰.

Por último, en otro estudio comentado anteriormente, el 65% de pacientes tratados con abacavir y el 54% de los que continuaron con el IP presentaban una CVP inferior a 500 copias/ml (p<0.05) a las 48 semanas por intención de tratamiento³⁴⁰.

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

Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación de TAR.

Se han publicado los resultados del estudio NEFA³⁵². En este estudio, se compara nevirapina (n=155), efavirenz (n=156) y abacavir (n=149) en sustitución de IP en pacientes con CVP inferior a 200 copias/ml. El 50%, 58% y 46% de pacientes, respectivamente, habían recibido tratamientos subóptimos con uno o dos AN antes de iniciar el TAR con el IP. Por intención de tratamiento, la eficacia terapéutica a las 48 semanas (CVP inferior a 200 copias/ml) fue similar en los tres grupos (77%, 72% y 77% respectivamente, p=NS). El número de pacientes que presentaron fracaso virológico fue significativamente más elevado en el grupo de abacavir (6%, 4% y 12%, respectivamente, p<0.05), fracasando fundamentalmente los pacientes que habían recibido tratamientos subóptimos previos. El análisis genotípico de las muestras de los pacientes con fracaso virológico, puso de manifiesto un número significativamente más alto de mutaciones asociadas a resistencias a análogos de nucleósidos entre los pacientes que habían recibido abacavir^{352a}. El número de pacientes que suspendió el tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente menor en el grupo de abacavir (17%, 17% y 6%, respectivamente, p<0.01).

También se ha comparado la simplificación a tres análogos (siendo el tercer fármaco abacavir) frente a la simplificación a la combinación de dos análogos más nevirapina, en otro estudio español, aleatorizado, recientemente publicado^{352b}. Un total de 134 pacientes fueron incluidos en este estudio: 68 tratados con zidovudina/lamivudina/abacavir en combinación a dosis fija (Trizivir®) y 66 a

zidovudina/lamivudina a dosis fija (Combivir®) más nevirapina, tras haber recibido una combinación exitosa de primera línea. En el análisis por intención de tratamiento, a las 48 semanas, el 65% del primer grupo y el 63% del segundo presentaban una carga viral indetectable, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas respecto a la aparición de efectos secundarios, ni en la mejoría del perfil lipídico, que ocurrió en ambos grupos.

Simplificación con Atazanavir.

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

Simplificación a regímenes de administración en una vez al día.

Una forma de simplificación es la administración de un régimen QD a pacientes que han logrado un buen control con el TAR.

En este sentido, en un ensayo clínico se aleatorizaron 355 pacientes o a seguir con el TAR con el que habían conseguido negativizar la carga viral y alcanzar unos linfocitos CD4+ de 540 células/ μ L de media, o a cambiar a una terapia QD constituida por ddI + FTC + EFV. En la semana 48, el 95% 87% de los pacientes de la rama QD vs. el 87% 79% que seguían en su TAR previo ($P=0,01$ $p<0,05$) tenían menos de 50 copias/ml de CVP³⁵⁴^{354a}. En un estudio no aleatorizado, se incluyeron 169 pacientes con CVP <50 copias/ml, de los que 84 siguieron con su TAR habitual y 85 se cambiaron a la combinación ddI (dosis no ajustada) + TDF + NVP en régimen QD. Aunque la eficacia virológica de esta combinación fue buena (76 vs 86% en análisis IT), la cifra de linfocitos CD4+ disminuyó en la rama QD con un decremento medio de 95 linfocitos CD4+/ μ L³⁵⁵. Otro estudio que analizó 18 pacientes que iniciaban tratamiento con ddI + TDF y un tercer fármaco no IP, y 280 que habían iniciado un régimen que incluía inhibidores de proteasa con el que habían logrado la supresión de la carga viral y luego habían simplificado a ddI + TDF + EFV, y en un seguimiento de un año manteniendo siempre cargas viales negativas, mostró resultados similares, aunque el descenso de linfocitos CD4 fué más pronunciado en los pacientes que tomaban dosis de ddI de 400 mg respecto a los que tomaban la dosis de 250 ó 200 mg^{355a}; por lo que, . Por todo ello, en el momento actual, esta combinación no debe utilizarse de forma rutinaria hasta que se tengan resultados más concluyentes respecto a su posología, seguridad y eficacia³⁵⁶.

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

Sin embargo, es necesario conocer que el impacto de perder por olvido o incumplimiento una dosis de medicación es **puede ser** mayor en un régimen QD que en un régimen de múltiples dosis diarias, ya que perder una dosis en un régimen de varias tomas diarias conduce al paciente a estar desprotegido por sólo unas pocas horas, mientras perder una dosis en un régimen QD puede conducir al paciente a estar desprotegido por un período más largo, permitiendo al virus infectar nuevas células y desarrollar resistencias³⁶¹. **Esta posibilidad, no obstante, debe explorarse en los estudios que se realicen con regímenes QD, ya que por ejemplo en los estudios de interrupción estructurada de tratamiento, en que los pacientes parten de una carga viral inferior a 50 copias/ml, no se detecta una elevación de la carga viral hasta transcurridos varios días desde la interrupción del tratamiento^{361a}, lo que iría en contra de que el olvido ocasional de una toma en un régimen QD, fuera a tener trascendencia clínica.**

Conclusiones.

Existe evidencia de que la supresión virológica y la mejoría inmunológica alcanzadas de forma estable con un régimen que incluye uno o varios IP, se mantienen adecuadamente, e incluso mejoran, al sustituir el IP por efavirenz, nevirapina o abacavir, al menos tras un año de seguimiento.

Las ventajas que aporta esta estrategia incluyen una mejoría en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento, y en algunos casos disminución de efectos secundarios, especialmente los relacionados con el perfil lipídico. La mejoría del perfil lipídico se ha evidenciado de forma más intensa y más consistente entre los distintos estudios cuando la simplificación se ha realizado con nevirapina.

En pacientes sin fracaso previo de AN, no existen diferencias notables en eficacia entre los tres fármacos utilizados en la sustitución del IP. Sin embargo, en pacientes con fracaso previo con AN o con tratamientos anteriores subóptimos, la principal causa de fracaso virológico en todos los grupos de simplificación es la acumulación de mutaciones de resistencia a los AN, secundaria a fracasos virológicos previos, afectando este hecho de forma más importante a la eficacia del abacavir.

Otras estrategias de simplificación, como la monoterapia con lopinavir/ritonavir o la simplificación a atazanavir, están siendo exploradas, y los resultados preliminares son prometedores, aunque aún han de confirmarse dichos resultados en un número mayor de pacientes y a más largo plazo, para poder ser recomendadas.

Recomendaciones

1. En pacientes con supresión virológica mantenida con una pauta con IP, se puede simplificar el tratamiento. **(nivel A)**.
2. En aquellos pacientes sin fracaso previo con AN ni tratamientos subóptimos, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a efavirenz, nevirapina o abacavir **(nivel A)**.
3. No se recomienda simplificar a abacavir, cuando existe fracaso previo con AN **(nivel A)** y está contraindicada esta simplificación a abacavir asociado a tenofovir y lamivudina o a tenofovir y didanosina **(nivel C)**.
4. En pacientes con carga viral indetectable, en su primera pauta terapéutica, es posible simplificar a una pauta QD consistente en ddI + FTC + EFV **(nivel A)**, tenofovir + 3TC + EFV **(nivel B)** y, probablemente, a ddI + 3TC + EFV **(nivel C)**.
5. Otras posibles simplificaciones referidas como estudios piloto en este apartado deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos y no, de momento, en la práctica clínica habitual **(nivel C)**.

7.- ADHERENCIA

La falta de adherencia al TAR es la primera causa de fracaso terapéutico. Las características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias. Varios estudios han demostrado que para que el TAR sea efectivo y suprima la replicación viral ($CVP < 50$ copias/mL) es necesaria una adherencia al mismo superior al 95%^{174,233,249,362}. Además, se ha demostrado que una mala adherencia se asocia a una peor respuesta inmunológica³⁶³ y a un mayor riesgo de mortalidad^{174,233,364}. Por tanto, es muy importante que los pacientes sean conscientes de su enfermedad, entiendan claramente cuál es el objetivo del TAR, participen en la decisión de iniciarlo, se sientan capaces de cumplir dicho tratamiento y comprendan la enorme importancia que tiene una toma continuada y correcta de la medicación. Con las actuales posibilidades terapéuticas y debido a la cinética del VIH, el TAR exige que los pacientes sean disciplinados y constantes.

Se han identificado varios factores predictores de mala adherencia, entre los cuales destacan los siguientes: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas y/o alcohol, enfermedad mental, falta de educación del paciente, falta de acceso por parte del paciente a un seguimiento correcto y a la medicación, efectos secundarios de los fármacos y, más recientemente, miedo acerca de la aparición de efectos metabólicos y morfológicos secundarios al tratamiento^{14,362}. En el lado contrario, los factores que predicen una correcta adherencia al TAR incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad de los pacientes para incluir la medicación en su vida diaria, la comprensión por parte de los pacientes de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación, y poder tomarla delante de otras personas³⁶². Corregir los factores que puedan predecir mala adherencia, e incrementar los factores que mejoran la misma debe formar parte de la optimización del TAR.

El inicio del TAR no es urgente en los pacientes con una infección crónica por el VIH¹⁴. Dada la importancia que tiene realizar correctamente el primer TAR, conviene, antes de iniciar la terapia, preparar al paciente, tratar de identificar las potenciales situaciones concomitantes que puedan dificultar una correcta adherencia y corregirlas^{14,365}. Es muy importante conocer los factores dependientes del paciente (aspectos laborales, restricciones dietéticas, etc) para poder hacer un TAR a la medida de cada caso. Si se decide que el paciente inicie el TAR, es imprescindible que en el momento de la prescripción y la dispensación de los fármacos se ofrezca una información detallada, soporte y accesibilidad en todos los aspectos relacionados con el tratamiento. En este sentido la utilización de un teléfono directo puede facilitar el contacto entre el paciente y los profesionales. Durante el TAR, la evaluación periódica de la adherencia es imprescindible y deberá tenerse en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas. Al no existir un único método fiable, se recomienda utilizar varias técnicas como la entrevista y el cuestionario estructurado, el recuento de la medicación sobrante y la asistencia a las citas de dispensación de fármacos junto con la evolución clínica y analítica del paciente¹⁴. Para ello es indispensable que exista una buena coordinación entre todos los estamentos implicados y en particular entre clínicos y farmacéuticos. Si se detecta una falta de adherencia debe intervenir de forma activa para corregirla, y en situaciones extremas puede valorarse la suspensión del tratamiento ya que un TAR realizado de forma incorrecta favorecerá la aparición de resistencias y limitará las futuras opciones

terapéuticas del paciente¹⁴. Por último, es importante recordar que la adherencia decae con el tiempo de tratamiento, y por tanto las estrategias diseñadas para optimizar la adherencia deben ser dirigidas no sólo a incrementarla sino también a mantenerla constante de forma duradera³⁶⁶. En este sentido, se han identificado en otros contextos diversos factores que se asocian a la disminución de la adherencia con el tiempo³⁶⁷. Es imprescindible que conozcamos cuales son las causas que se asocian a la disminución de la adherencia en nuestro medio para así poder optimizar las estrategias adecuadas en orden a volver a incrementarla.

Todos estos aspectos han quedado analizados en el mayor estudio sobre adherencia realizado en nuestro país: el estudio GEEMA. En este estudio fueron incluidos 3.004 pacientes que habían comenzado tratamiento con nelfinavir, junto con otros antirretrovirales, entre Enero de 1998 y Diciembre de 1999, en 69 hospitales españoles. Entre los resultados que han sido publicados o comunicados hasta el momento, derivados del análisis de dicho estudio, destacan los siguientes: se ha validado el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ), para identificar a pacientes no adherentes, y se ha comprobado la influencia que tienen los factores sociales y la comunicación entre médico y paciente en la adherencia, así como el poder predictor de la adherencia inicial al TAR sobre la eficacia, la progresión clínica y la mortalidad y la diferencia en adherencia entre los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual. Sin duda, los resultados finales de este estudio podrán servir de referencia para evaluar aspectos relacionados con la adherencia al TAR en nuestro medio.

GESIDA y el PNS, conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹⁴, han revisado los factores que influyen en la adherencia, los métodos de evaluación y las posibles estrategias de intervención y de actuación de un equipo multidisciplinario que debe ser integrado por médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y personal de soporte. Este documento está en proceso de actualización. Desde estas recomendaciones nos remitimos a ese documento para profundizar en este tema de la adherencia al TAR.

Recomendaciones

Antes de comenzar el TAR se debe preparar al paciente e identificar y corregir las causas que pueden limitar la adherencia al mismo. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio del TAR. Una vez iniciado el TAR es recomendable efectuar un primer control a las 2-4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitar la adherencia al mismo. Para ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales del VIH. Si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas **(nivel C)**. El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinario, y en el deben estar implicados no sólo el médico sino también la enfermería, los profesionales de apoyo psicológico y la farmacia hospitalaria **(nivel C)**.

8. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

En las tablas 14-19 se describen los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales que pueden ser agudos o a medio-largo plazo y fármaco-específicos o grupo-específicos. En la tabla 14 se expone la toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales y en la tabla 15 se comenta la toxicidad por órganos y aparatos, su relación con los distintos fármacos y patogenia, su diagnóstico y la actitud a tomar ante ellos: anemia³⁶⁸, miopatía³⁶⁹, neuropatía³⁷⁰, toxicidad neuropsíquica³⁷¹, exantema y/o hipersensibilidad^{372,373}, hepatitis³⁷⁴⁻³⁷⁶, toxicidad gastrointestinal, pancreatitis³⁷⁷, insuficiencia renal y nefrolitiasis³⁷⁸.

El efecto secundario grupo-específico más importante de los AN es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja pero que si no se reconoce puede llegar a ser mortal (1 episodio por cada 1000 pacientes/año)³⁷⁹. La causa probablemente es secundaria a una toxicidad mitocondrial de los AN por inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial. Puede haber manifestaciones clínicas y acidosis si el lactato es superior a 5 – 10 mmol/L. La clínica es subaguda y poco específica. Puede haber astenia, disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Se debe tener un alto grado de sospecha, pues a pesar de la relativa rareza de este cuadro, puede ocasionar la muerte. Por tanto, es muy importante efectuar un diagnóstico precoz. El tratamiento consiste en retirar los AN de la pauta antirretroviral y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato³⁷⁹ (Tabla 16). El uso de AN también se ha relacionado con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo del síndrome de lipodistrofia son multifactoriales³⁸⁰. Las pautas que incluyen estavudina han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia^{195,381}. De los efectos secundarios fármaco-específicos es muy importante saber reconocer la reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir. La reacción de hipersensibilidad al abacavir es rara (3-4%), aunque puede ser fatal. Suele aparecer de forma relativamente temprana (antes del primer mes) y evoluciona de forma rápida³⁸². La clínica consiste en fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantema, lo que hace que este efecto sea difícil de distinguir de otros procesos. Existen marcadores específicos que permiten predecir el riesgo de hipersensibilidad a abacavir, aunque la relación coste-beneficio no justifica su uso clínico en la actualidad³⁷³. Si no se interrumpe abacavir o si se hace y se vuelve a reintroducir, puede aumentar la gravedad de los síntomas, habiéndose descrito, incluso, casos de fallecimiento. Por tanto, ante un síndrome de hipersensibilidad a abacavir, no se debe volver a utilizar el fármaco³⁸².

Los efectos secundarios grupo-específicos más importante de los NN son el exantema (no necesariamente cruzado entre los NVP y EFV) y la hipertransaminasemia que en general son leves o moderados, siendo infrecuentes los casos de síndrome de Stevens-Johnson y de hepatitis grave, que en especial se relacionan con la nevirapina³⁷⁵. De los efectos fármaco-específicos es importante explicar a los pacientes que el efavirenz puede originar hasta en mas del 25% de casos síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, despersonalización o confusiones), que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que en menos de un 3% de casos obligan a interrumpir el tratamiento³⁷¹. En los pacientes con antecedentes psiquiátricos este fármaco debe evitarse si es posible.

Los efectos secundarios más frecuentes de la familia de los IP son la dislipemia y la resistencia a la insulina. El riesgo es mayor cuando se utiliza ritonavir, ya sea como único IP o como potenciador de otro IP. Aunque la información es aún escasa, el nuevo

IP atazanavir no parece compartir los efectos secundarios metabólicos del resto de los IP. La dislipemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de HDL-colesterol; su manejo se comenta en la tabla 17^{383,384}. La resistencia a la insulina suele ser asintomática, aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas en un 2% de pacientes³⁸⁵ (Tabla 18). Estas alteraciones metabólicas suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal. A corto plazo no se ha observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares³⁸⁶, aunque estudios de cohortes durante un período de tiempo superior a un año han evidenciado que la duración del tratamiento antirretroviral es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica³⁸⁷.

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acumulo de grasa central -abdomen, mamas, cuello- (lipoacumulación). En la actualidad, la etiopatogenia de la lipodistrofia es desconocida. Aunque se considera como un efecto secundario del TAR, no queda claro si éste es la única causa de este problema. La incidencia de lipodistrofia moderada o severa en pacientes que comienzan TAR aumenta progresivamente con el tiempo. La estimación de lipodistrofia moderada o severa en estos pacientes al cabo de 2 años es del 20%³⁸⁰. En la tabla 19 se discuten la evaluación y las opciones terapéuticas para el síndrome de lipodistrofia³⁸⁸⁻³⁹⁰.

Se desconoce si la osteopenia es o no un efecto adverso del TAR, dado que se puede detectar incluso en personas infectadas por el VIH que no han recibido tratamiento. La osteopenia no produce clínica; sólo sus consecuencias potenciales (fracturas) son sintomáticas. El diagnóstico se realiza por densitometría. Su causa o causas, prevalencia y factores de riesgo son desconocidos³⁹¹. Asimismo se desconoce si la osteonecrosis es un efecto adverso del TAR. Es poco frecuente, se produce generalmente a nivel del cuello de fémur y puede ser unilateral o bilateral. No se conocen los factores de riesgo, aunque se ha relacionado con el tratamiento con corticoides³⁹².

Recomendaciones

Se debe monitorizar la tolerancia y los efectos secundarios agudos del TAR durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo las modificaciones necesarias en función de los fármacos implicados en estos efectos. Para ello, debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales que los atienden. Se deben evitar los fármacos que puedan potenciar patologías preexistentes. En los pacientes que reciben TAR se recomienda solicitar al inicio un perfil lipídico y monitorizar cada 2-4 meses los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma. Se aconseja también evitar, en la medida de lo posible, los IP en pacientes con antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares **(nivel C)**.

9. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Muchos antirretrovirales, en especial los IP y NN, tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibitor o inductor del metabolismo, que en algunas ocasiones pueden ser clínicamente relevantes. Por otro lado, muchos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas) también pueden actuar como inductores o inhibidores enzimáticos. El hecho de que en la actualidad sea una práctica habitual la asociación de ritonavir a dosis bajas con otros IP para potenciar su farmacocinética y que en algunas ocasiones se les asocie otro IP o un NN, hace que se puedan producir interacciones entre tres fármacos a la vez, sin olvidarnos del resto del tratamiento (convencional o alternativo) que pueda llevar el paciente, lo que hace tremendamente complejo el manejo de estos pacientes. En las tablas 7, 8, 9 y 12 se especifican las dosis que deben administrarse cuando en el TAR se emplean estos fármacos en combinación^{253,393-417,417a-j} o con otros fármacos (tuberculostáticos^{418-429,429a-e}, metadona^{430-435,435a}, estatinas⁴³⁶⁻⁴³⁹, interferon/ribavirina y otros^{440-449,449a-g}) y aquellas asociaciones contraindicadas o no recomendadas. En la tabla 20 se especifican los ajustes de dosis de los fármacos antirretrovirales en caso de insuficiencia renal o hepática^{450-466,466a-f}.

Aunque sin duda alguna las interacciones más importantes son las farmacocinéticas, también existen algunas interacciones farmacodinámicas^{256,467-469} de interés, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre AZT y d4T ó entre 3TC y ddC. Se ha visto que esta interacción tan solo se produce si ambos fármacos se administran simultáneamente. En la actualidad, debido al tratamiento de los pacientes coinfectados por VHC con interferon y ribavirina, tiene también interés el hecho de que ribavirina haya mostrado antagonismo *in vitro* con AZT y d4T. Sin embargo, un subestudio farmacocinético del APRICOT demostró que esta interacción no se produce en los pacientes tratados con estos fármacos⁴⁴⁷.

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

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

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

Con respecto a las interacciones farmacocinéticas, las más importantes son las metabólicas, que tienen lugar principalmente en el citocromo P-450. Los antirretrovirales pueden actuar como sustratos, inductores o inhibidores de los principales isoenzimas del citocromo P-450. Se ha demostrado que en los pacientes

infectados por VIH la actividad del CYP3A4 es un 20% menor y la del CYP2D6 un 40% menor. También se producen algunas interacciones metabólicas a nivel de glucuronización hepática. Por otra parte, cada vez está adquiriendo un mayor protagonismo la glicoproteína-P, bomba de membrana celular capaz de alterar la biodisponibilidad de diversos fármacos (entre ellos los antirretrovirales) y su distribución por el organismo.

A continuación se detalla el comportamiento de los diferentes antirretrovirales en las interacciones metabólicas.

- AN y nucleótidos: tienen pocas interacciones metabólicas. AZT se glucuroniza por lo que otros fármacos pueden alterar su glucuronización. Presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. El 3TC, FTC, d4T, ddC y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas. Con la nueva presentación de ddI en cápsulas entéricas se evitan las interacciones a nivel de absorción que producían los comprimidos tamponados, de manera que actualmente la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas.
- NN:
 - Nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6.
 - Efavirenz es un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor de algunos isoenzimas como el CYP2B6.
 - Delavirdina es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19.
- IP:
 - Ritonavir se comporta como inhibidor de los siguientes isoenzimas: CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 e inductor del CYP1A2, 2B6, 2C9/19, 3A4⁴⁷⁰ y de la glucuronización. Ritonavir es capaz de autoinducir su propio metabolismo.
 - Nelfinavir es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 (es poco probable que una interacción en estos últimos tenga significación clínica), y actúa como inductor del CYP2B6 y de la glucuronización.
 - Indinavir: es un inhibidor del CYP 3A4.
 - Saquinavir: es un inhibidor del CYP 3A4.
 - Amprenavir: es un inhibidor del CYP 3A4 y, en menor proporción, del CYP2C19. Es probable que amprenavir presente efecto inductor sobre el CYP3A4³⁹⁵.
 - Lopinavir/ritonavir inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuronización y los CYP2C9/19⁴⁷¹.
 - Atazanavir es inhibidor del CYP3A4 y de la UDP-glucuroniltransferasa 1A1, que también es el enzima encargado de la glucuronidación de la bilirrubina, y es por ello que con este fármaco es habitual el aumento de bilirrubina total (especialmente en la no conjugada)⁴⁷².
 - Tipranavir se diferencia del resto de IP en que es predominantemente un inductor enzimático. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con ritonavir predomina el efecto inhibidor enzimático de ritonavir. No obstante, se recomienda mucha precaución a la hora de valorar posibles interacciones, ya que recientemente se han observado reducciones importantes en los niveles plasmáticos de diferentes IP potenciados con ritonavir al añadir tipranavir⁴¹⁷.

Las interacciones metabólicas en el citocromo P-450 se producen por inducción o inhibición de los isoenzimas hepáticos. La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas. Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los sustratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico. Las rifamicinas (rifampicina >>rifabutina), antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina, así como nevirapina y efavirenz son los principales inductores enzimáticos. Los IP son sustratos del CYP3A4 y, por ello, al combinarlos con inductores de este enzima, pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas (Cp).

La inhibición enzimática se produce de manera inmediata y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor. Generalmente se produce a través de un mecanismo competitivo, pudiendo aparecer los efectos tóxicos de los sustratos en pocas horas (24-48 horas en el caso de los IP). Es necesario tener en cuenta que el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis en asociación a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente (se han descrito casos de muerte en asociación a ritonavir). Los principales inhibidores enzimáticos son: IP (ritonavir +/- lopinavir>>indinavir=nelfinavir=amprenavir=atazanavir>>saquinavir), delavirdina, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo voriconazol y fluconazol los menos inhibidor del CYP3A4), macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio), quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim. Efavirenz, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibidor *in vitro* sobre algunas isoenzimas del citocromo P450.

En la actualidad, la inhibición enzimática que producen algunos IP (en especial ritonavir) o delavirdina se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros antirretrovirales que son sustratos del citocromo P-450. Con ello, se logran pautas más asequibles para el paciente con mayor probabilidad de una adherencia adecuada y se omiten las restricciones dietéticas (asociaciones indinavir-ritonavir). La mejora en la farmacocinética de los IP permite mejorar también la actividad frente a cepas resistentes de VIH (se ha visto p. ej. con lopinavir/ritonavir), o compensar el efecto inductor enzimático que ejercen algunos NN.

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

Recomendaciones:

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

10. HEPATOPATIA CRONICA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En pacientes infectados por el VIH la existencia de hepatopatía tiene gran relevancia clínica y muy especialmente en cuanto al manejo de los antirretrovirales. Estos fármacos pueden inducir toxicidad hepática y deben ser manejados con especial cuidado en pacientes con hepatopatía. Asimismo, pueden presentar interacciones con fármacos indicados en el tratamiento de las hepatopatías o, como en el caso del 3TC, FTC y tenofovir, pueden tener actividad antiviral frente a virus hepatotropos que hay que tener en cuenta a la hora de su indicación.

Toxicidad hepática de los antirretrovirales.

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

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

Recomendaciones

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

En caso de hepatotoxicidad asociada a TAR se deberán retirar los antirretrovirales si existe clínica acompañante o las transaminasas se elevan más de 10 veces del límite superior de la normalidad (toxicidad grado IV), independientemente del mecanismo de toxicidad (**nivel C**). Si las transaminasas se elevan entre 5 y 10 veces del límite alto de la normalidad se debe considerar de forma individual la suspensión del TAR en función de la situación clínica, inmunológica y virológica de los pacientes; de los fármacos potencialmente hepatotóxicos utilizados y de la historia previa de antirretrovirales (**nivel C**). El TAR debe interrumpirse si se sospecha toxicidad mitocondrial como mecanismo de hepatotoxicidad. En estos casos se puede reintroducir TAR con fármacos con menor toxicidad o sin ella dependiendo de las características del paciente (**nivel C**). También debe interrumpirse el TAR en caso de reacción de hipersensibilidad, introduciendo otros antirretrovirales, pudiendo incluirse en las alternativas fármacos de la misma familia (**nivel C**).

Manejo de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía

En pacientes con hepatopatía, se pueden alterar el metabolismo y la biodisponibilidad de los fármacos antirretrovirales con incremento de la toxicidad o alteración de su actividad antiviral^{454,462,479-485}. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

- a) Hepatitis aguda: No existen estudios que demuestren la seguridad del empleo de TAR en esta situación.
- b) Hepatitis crónica sin signos de insuficiencia hepatocelular: Esta situación es muy frecuente y la experiencia indica que se pueden usar los antirretrovirales a las dosis habituales. La eficacia del TAR no está comprometida en estas circunstancias. ~~En estos casos, los AN y efavirenz son más seguros que nevirapina o la mayoría de los IP.~~
- c) Hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular: En pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática grave se encuentra reducido el metabolismo de fármacos que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450 o de la glucuronoconjugación. El efavirenz y el tenofovir⁴⁶⁴ se pueden administrar a dosis plenas; sin embargo, la nevirapina puede resultar especialmente tóxica por lo que, si es posible, debe evitarse su uso. Los IP, por sus características metabólicas, precisan ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática, tanto más cuanto más avanzada sea ésta (grado de Child-Pugh). Para reducir su toxicidad y preservar la actividad antiviral del IP se puede ajustar la dosis mediante la determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco una vez alcanzado el estado de equilibrio, si bien ni la determinación de niveles ni las concentraciones óptimas de antirretrovirales están suficientemente estandarizadas.

Recomendaciones:

En caso de hepatitis aguda debe interrumpirse el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema **(nivel C)**.

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

En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular se intentará ajustar la dosis dependiendo de las concentraciones plasmáticas especialmente en pacientes con sospecha de toxicidad **(nivel C)**.

Tratamiento de la hepatitis crónica C y TAR en pacientes coinfectados

El tratamiento actual de la hepatitis crónica por VHC es la combinación de interferón pegilado con ribavirina⁴⁸⁶. Este tratamiento, aunque menos eficaz, también es de elección en pacientes coinfectados por VHC y VIH^{487,488,489,489a,490,490a,491,491a-b}. La pauta más adecuada de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por VIH y VHC está aún por definir. Resultados preliminares indican que estos pacientes deberían ser tratados al menos durante un año independientemente del genotipo^{490,490a,491b}. El interferón es un fármaco inmunomodulador con múltiples efectos secundarios. En su forma pegilada tiene actividad antirretroviral con descensos de la viremia de aproximadamente 1 log^{490a}. La ribavirina es un análogo de nucleósido que es fosforilado dentro de las células y que puede producir anemia hemolítica. Ambos pueden presentar interacciones farmacodinámicas con los antirretrovirales con aumento de los efectos adversos o disminución de actividad antiviral^{467,492-496}. Recientemente se

ha estudiado el efecto in vivo de la ribavirina sobre las concentraciones plasmáticas e intracelulares de AZT, d4T y 3TC y, a diferencia de lo descrito in vitro, no se ha demostrado interacción significativa tras 8-12 semanas de tratamiento⁴⁴⁷. Sin embargo, la asociación de ribavirina con ddI puede aumentar el riesgo de pancreatitis, acidosis láctica y, en el caso de pacientes con cirrosis, descompensación hepática^{497,498}.

Recomendaciones

En caso de que sea posible, se debe tratar la hepatitis crónica por VHC antes de iniciar el TAR **(nivel C)**. No existen datos para recomendar la interrupción del TAR en pacientes con infección VIH estabilizada y buena situación inmunológica con el fin de tratar el VHC con menor riesgo de toxicidad e interacciones **(nivel C)**. Cuando se tratan ambas infecciones al tiempo, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente por el posible aumento de efectos adversos especialmente hepatotoxicidad, acidosis láctica, descompensación hepática en casos de cirrosis, pancreatitis, citopenias y toxicidad del SNC **(nivel B)**. Si es posible, se evitará la asociación de ribavirina con ddI **(nivel B)**. No se considera necesaria una monitorización especial de la replicación del VIH durante el tratamiento simultáneo con antirretrovirales y fármacos para la hepatitis crónica C **(nivel C)**.

Tratamiento de la hepatitis crónica B y TAR en pacientes coinfectados

A la hora de elegir el tipo de TAR en pacientes coinfectados por VHB y VIH hay que tener en cuenta que algunos antirretrovirales tienen actividad frente al VHB y que existe muy poca información que permita definir cuál es la estrategia terapéutica más conveniente en esta situación^{499,500}. En pacientes coinfectados por VHB y VIH existe experiencia en el tratamiento de la hepatitis B con lamivudina, emtricitabina, tenofovir, y adefovir y entecavir^{501-505,505a}. Todos ellos han demostrado ser eficaces en disminuir la viremia por VHB pero también pueden dar lugar a la selección de cepas resistentes de VHB. El tratamiento con adefovir a dosis de 10 mg/día en pacientes coinfectados por VIH y VHB por cepas de VHB resistentes a lamivudina, fue bien tolerado y dio lugar a una reducción significativa del DNA de VHB en suero durante tres años. En este mismo estudio, en los pacientes sin supresión de la replicación del VIH no se observó el desarrollo de mutaciones asociadas al tratamiento con adefovir que pudieran comprometer el tratamiento con tenofovir⁵⁰⁴. Es posible que las pautas de tratamiento antirretroviral que incluyen tenofovir y lamivudina (ó emtricitabina) permitan un mejor control de la replicación del VHB y un menor riesgo del desarrollo de resistencias.

Recomendaciones

En pacientes que deban recibir tratamiento para la infección por VHB pero que no sean candidatos a recibir TAR se debe evitar la monoterapia con 3TC (ó FTC) o tenofovir para no comprometer opciones futuras de tratamiento de la infección por VIH. En estos casos se debe considerar el interferón, o el adefovir o entecavir para el tratamiento de la infección por VHB como alternativa al inicio de TAR con fármacos activos frente a VHB **(nivel C)**. En pacientes con indicación de TAR y replicación del VHB se recomienda incluir en la pauta de tratamiento tenofovir y 3TC (ó FTC) **(nivel C)**. Si por cualquier motivo se suspende 3TC (ó FTC) ó tenofovir a un paciente con infección crónica por VHB sin incluir otro fármaco con actividad anti-VHB se recomienda un

seguimiento estrecho por la posibilidad de que ocurra un brote de hepatonecrosis (**nivel C**).

11. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-FETAL

11.1. EVIDENCIAS PARA LA TOMA DE DECISIONES

La transmisión maternofetal es la causa de prácticamente todos los casos de infección por VIH en niños. La tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13-48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos⁵⁰⁶, dado que, aunque la mayor parte de la transmisión ocurre al final del embarazo y durante el parto, la lactancia materna es también una forma de transmisión muy efectiva, justificando el 40% de los casos de transmisión vertical en países subdesarrollados⁵⁰⁷. Además, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical ha reavivado el interés por la procreación tanto en parejas en que ambos miembros están infectados por el VIH como en parejas discordantes. A continuación se resumen las evidencias científicas sobre las que se basan las recomendaciones para el TAR en el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Para aquellas personas que precisen una información más completa y un acceso a una bibliografía más amplia sobre el tema, pueden dirigirse al documento: "Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada", elaborado entre GESIDA, AEP, SEGO y PNS¹⁶ y a las recomendaciones del Servicio Público de Salud de EEUU^{507a}.

Aunque varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pueden influir en el riesgo de transmisión vertical, la CVP de la madre durante el embarazo y en el momento del parto es el factor predictor fundamental de transmisión¹⁶. Existe una clara correlación entre nivel de CVP materna y riesgo de transmisión. Sin embargo, no existe un nivel de la CVP por encima del cual la transmisión sea del 100%. También es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de CVP por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión (se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CVP < 1000 copias/ml tratadas con antirretrovirales, y de 9,8% de mujeres no tratadas con CVP inferior a 1000 copias/ml, lo cual demuestra la importancia del TAR incluso en madres con CVP baja)⁵⁰⁸.

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello, desde un punto de vista clínico, es obligado ofrecer a toda mujer embarazada, con la información adecuada, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente a VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, las estrategias que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el TAR y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical^{509-510, 510a}.

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

- El tratamiento con AZT (500 mg/día vía oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de la gestación, AZT intravenosa en el parto y AZT oral al recién nacido, durante 6 semanas) disminuye el riesgo de transmisión de 25,5% a 8,3⁵¹¹. Sólo parte de la eficacia del AZT en disminuir la transmisión vertical se

correlacionaba con una disminución en la CVP materna, estableciéndose la hipótesis de que la mayor parte del efecto podría ser atribuible a un efecto profiláctico⁵¹², similar al que es capaz de disminuir la probabilidad de infección post-accidente ocupacional. Pautas cortas de AZT en países con pocos recursos resultan poco o nada efectivas a largo plazo⁵¹³.

- La nevirapina en dosis única como único antirretroviral en el momento del parto reduce el riesgo de transmisión en un 50%⁵¹⁴, y es capaz de mantener su efectividad a los 18 meses en niños que se alimentan con lactancia materna⁵¹⁵. Sin embargo, la aparición de la mutación en la posición K103N a las 6 semanas postparto, en el 20% de las mujeres tratadas y en el 46% de los niños infectados tratados⁵¹⁶, en al menos el 65% de los casos^{516a} asociado a la demostración de su ineficacia cuando se añade a un TAR estándar y la confirmación de riesgo de desarrollo de resistencias en un ECA en EEUU⁵¹⁷, desaconseja la utilización de este fármaco en dosis única en nuestro medio y cuestiona su utilización en el mundo subdesarrollado⁵¹⁸.
- En estudios de cohortes se ha demostrado que la combinación de AZT y 3TC reduce la transmisión vertical a un 1,6%⁵¹⁹. Además, en algunos estudios observacionales de mujeres con TARGA, muchos de ellos con IP, la transmisión vertical ha sido del 0% (IC 95%: 0-2%) y cifras por debajo del 3% se están observando tanto en nuestro país⁵²⁰ como en Europa⁵²¹ y EEUU^{522,523,523a}. Los datos de seguridad de los antirretrovirales para el feto son, en general, limitados. En la tabla 21 se puede observar la clasificación de la FDA de la seguridad de los antirretrovirales. De los datos disponibles, se puede destacar: 1) Zidovudina es seguro al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugiere un riesgo, aunque sea muy pequeño, de toxicidad mitocondrial en niños nacidos de madres tratadas con análogos nucleósidos (no confirmado por otros autores). 2) Es posible que, en un pequeño número de niños, la utilización de IPs en la madre se asocie con riesgo de muy bajo peso al nacer^{521,524}. 3) La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y la mayoría se catalogan como categoría “C” según la FDA (tabla 21). A la vista de los resultados de los estudios de teratogenicidad en animales y de la muy escasa información disponible en humanos, se deben evitar (hasta no disponer de más información) los siguientes antirretrovirales: ddC, tenofovir, efavirenz, abacavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir e hidroxiurea. Si existen otras alternativas, se desaconseja también el uso de indinavir por el riesgo de ictericia neonatal. La información disponible respecto a lopinavir es también muy limitada⁵²⁵. 4) En un registro establecido en 1989 se recogen de forma prospectiva, hasta enero agosto de 2004, los datos de exposición a antirretrovirales antes del parto y la evolución de 3944 4391 niños. La prevalencia de defectos al nacimiento entre los expuestos en el primer trimestre de embarazo ha sido de 3,1% nacidos vivos, cifra que no difiere significativamente de nacidos no expuestos (2,1)⁵²⁶.

En cuanto a la madre, cabe reseñar: 1) Se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en mujeres embarazadas, las cuales pueden estar más predispuestas a esta complicación. Aunque estos efectos secundarios se asociaron inicialmente al AZT, posteriormente se han descrito casos relacionados con otros AN, especialmente d4T. Se han comunicado tres muertes maternas (y dos de los fetos) en el postparto inmediato en mujeres tratadas durante todo el embarazo con d4T y ddI en combinación con otros antirretrovirales (nevirapina o IP). La causa de la muerte fue debida a acidosis láctica (dos de ellas con pancreatitis) que se presentó tardíamente en la gestación⁵²⁷. Además, la FDA ha comunicado más casos de acidosis láctica grave en

mujeres embarazadas tratadas con d4T o d4T + ddI, incluyendo 3 fallecimientos de mujeres y 3 muertes fetales, por lo que desaconseja el uso de esta combinación, salvo que no existan otras alternativas terapéuticas, en cuyo caso la monitorización deberá ser estrecha⁵²⁸. Se han comunicado casos aislados de acidosis láctica grave, no letales, en embarazadas tratadas con otros AN por lo que probablemente esta complicación se relacione también con otros fármacos del grupo⁵²⁹. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por nevirapina sería 12 veces superior en mujeres embarazadas con CD4+ > 250/ml⁵³⁰. Además, cualquier TAR que no sea radicalmente supresivo, tiene riesgo potencial de desarrollo de resistencias, hecho que ha de ser tenido en cuenta al diseñar cualquier pauta terapéutica, incluidas las de las mujeres embarazadas¹⁶.

La cesárea programada (realizada antes del inicio del parto) como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical del VIH se ha mostrado útil en algunas situaciones. En un metaanálisis de estudios de cohorte cuando la cesárea se efectuó antes de la ruptura de membranas el riesgo de transmisión disminuyó en cerca del 50% (OR 0,43; IC 95: 0,33-0,56). La probabilidad de transmisión disminuyó en un 87% para aquellos casos de cesárea programada y tratamiento con AZT (anteparto, intraparto y posparto) comparado con otras formas de parto y sin TAR (OR 0,13; IC 95: 0,09-0,19). En parejas madre-hijo que recibieron AZT (anteparto, intraparto y postparto) la transmisión vertical fue del 2% entre las 196 madres sometidas a cesárea electiva y del 7,3% entre las 1255 madres con otras formas de parto⁵³¹. En un ensayo clínico europeo las mujeres con cesárea programada tenían una transmisión vertical significativamente más baja que las que tuvieron un parto vaginal (1,8% vs 10,5%, $p < 0.001$). Sin embargo, en las pacientes tratadas con AZT, la reducción en la transmisión era menor aunque no significativamente (4,3% en parto vaginal vs 0,8% en cesárea; OR: 0,2; IC 95%: 0-1,7)⁵³² (influido probablemente por el escaso tamaño muestral de este grupo). Datos recientemente comunicados sugieren que en mujeres que se presentan al parto con carga viral <1000 copias/ml, la cesárea electiva no es efectiva en disminuir el riesgo de transmisión: se observó una tasa de transmisión de 0,8% en cesárea electiva, frente a 0,7% en parto vaginal⁵²². Aunque inicialmente preocupó la morbilidad, un estudio realizado en Europa en más de 900 mujeres concluye que, al menos en Europa, la cesárea electiva no presenta morbilidad severa en mujeres infectadas por VIH, y, por otro lado, el parto vaginal no está libre de riesgo, debiendo valorarse la indicación de profilaxis antibiótica en mujeres infectadas por VIH que precisan una episiotomía mediolateral⁵³³. La lactancia, en el mundo desarrollado, está contraindicada por el riesgo de transmisión de la infección.

11.2. Recomendaciones

1. En el momento actual el diagnóstico de la infección por VIH en la mujer embarazada permite prevenir la transmisión a su hijo, con una alta efectividad, por lo que el test de VIH debe incluirse en la evaluación de toda mujer embarazada.
2. El adecuado control de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical (**nivel B**). El tratamiento de la madre debe contemplar no solo el TAR sino otros aspectos como: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc.
3. Se debe informar a la madre de las ventajas que el TAR tiene para ella y de su utilidad en la disminución de la transmisión vertical. También se debe informar acerca de los efectos secundarios conocidos de los fármacos y de las incertidumbres respecto a la su seguridad tanto para ella como para el feto a medio y largo plazo. Se

deben realizar controles periódicos, incluyendo hemograma, bioquímica, determinación de CVP y de linfocitos CD4+. Es fundamental planificar un control de CVP próximo al parto, hacia la semana 32-34 para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no (**niveles B y C**). .

4. En la referencia^{534507a} y en la dirección www.gesidaseimc.com se recoge la actuación en las diferentes situaciones. En todas ellas, además de los principios generales hay que tener en cuenta:
- El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable, con una combinación de fármacos antirretrovirales (**nivel B**). Uno de dichos fármacos, en lo posible, debe ser AZT que se administrará durante el embarazo, en el parto y en el recién nacido. Incluso en aquellos casos que se ha utilizado AZT en una pauta previa que ha fracasado, debe indicarse AZT intravenoso en el parto y AZT oral en el recién nacido (**nivel A**).
 - No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico elevado (como efavirenz, ddC e hidroxiurea) (**nivel A**) o con riesgo elevado de toxicidad sobre el feto (como indinavir) o de riesgo todavía poco definido (amprenavir, abacavir, lopinavir, tenofovir) (**nivel C**).
 - No se recomienda la combinación de d4T + ddI debido al riesgo de acidosis láctica grave (**nivel B**). En caso de que no existan otras alternativas, el tratamiento con esta combinación obliga a un seguimiento muy estrecho de la paciente (**nivel C**).
 - No se recomienda la utilización de nevirapina como dosis única añadido a TARGA en el periparto (**nivel A**). Tampoco se recomienda el inicio de TARGA con nevirapina en mujeres embarazadas con CD4+ > 250/ml si existen otras alternativas (**nivel B**).
 - En caso de que no se consiga una CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/ml) o en aquellos casos en que la mujer decida no iniciar ningún TAR o hacerlo sólo con AZT, está indicada la cesárea programada en la semana 37-38 (**nivel A**). Probablemente también esté indicada en aquellos casos en que, a pesar de TAR, no se consigue CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/ml) (**niveles B y C**).
 - Las pacientes que quedan embarazadas estando en fracaso virológico, son las que tienen un mayor riesgo de transmisión. En esta situación, debe utilizarse también AZT, (al menos en el momento del parto, sabiendo que es incompatible con d4T), e indicar cesárea programada en torno a la semana 37-38 de gestación (**nivel C**). En esta situación, está indicado un estudio de resistencias para guiar el TAR (**nivel C**).
 - Las pacientes que conocen su condición de infectadas por el VIH muy cerca del parto deben recibir TAR, al menos con tres fármacos incluyendo AZT. Además debe recomendarse la cesárea programada dadas las escasas posibilidades de conseguir una CVP suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1000 copias/ml) en un corto espacio de tiempo (**nivel A**).
 - En cualquiera de las situaciones anteriores es obligado la administración de AZT i.v. durante el parto a 2 mg / kg la primera hora y posteriormente a 1 mg/ kg/ h hasta la ligadura del cordón al recién nacido. Además, lo antes posible, habitualmente en las primeras 6-8 horas después del parto, se continuará con la administración al recién nacido de AZT oral a 2 mg/kg/cada 6 horas en las 6 primeras semanas (**nivel A**).
 - Además, en todas las situaciones, está indicado el TAR en el niño, más o menos intenso dependiendo del riesgo, incluyendo siempre AZT en jarabe durante las seis primeras semanas (**nivel A**). Los lectores que estén interesados en las recomendaciones en el niño, pueden ampliar su información en las guías españolas sobre prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en

la mujer embarazada¹⁶. En esa misma referencia se pueden consultar recomendaciones para las parejas serodiscordantes que desean tener descendencia.

12. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PPE)

12. 1. Profilaxis post-exposición ocupacional.

En estudios prospectivos se ha estimado que el riesgo de transmisión del VIH a personal sanitario tras exposición percutánea a sangre infectada es del 0,3%^{535,536} y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09%⁵³⁷.

En un estudio de casos y controles se ha demostrado que el tratamiento solamente con AZT reduce el riesgo de infección hasta en un 81%⁵³⁸, por lo que se aconseja la utilización de un TAR potente tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. En la actualidad no existen datos que permitan establecer recomendaciones firmes en la pauta, dosis o duración del tratamiento tras una exposición accidental. Sin embargo, se sabe que para que la profilaxis sea eficaz es fundamental iniciarla antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el accidente^{539,540}.

Basándose en los conocimientos actuales de la patogenia de la infección por el VIH, se recomienda un TAR que incluya al menos dos AN que no se hayan administrado al paciente fuente y añadir un IP en caso de riesgo elevado⁵⁴¹. La duración de la profilaxis no está establecida, pero se considera que debe administrarse durante un periodo de 4 semanas.

Los CDC han clasificado los accidentes laborales en función del riesgo de adquisición de la infección y según el mismo, basan las directrices terapéuticas (Tablas 22 y 23)⁵⁴². Los CDC recomiendan la administración de 2 AN en caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o una pauta TARGA en el caso de accidentes con riesgo elevado, lo que ya se aconsejaba en ediciones anteriores de estas Recomendaciones de Gesida y PNS. El efavirenz no se puede usar en caso de embarazo y se ha de tener en cuenta que la elevada incidencia de exantema secundario puede confundirse con el exantema de la infección aguda al VIH. En cuanto a la nevirapina, aunque por su potencia, rapidez de acción y capacidad de prevención de la infección por VIH en modelos animales⁵⁴⁰, podría considerarse para profilaxis, no se recomienda por el riesgo de toxicidad hepática grave en este contexto⁵⁴³. Si se sabe o se sospecha que el paciente fuente puede tener un virus resistente a uno o varios fármacos, se deben seleccionar antirretrovirales sin resistencia cruzada con aquellos^{543,544}. Algún estudio ha demostrado que hasta el 38% de los virus de los casos fuente presentan mutaciones de resistencia, especialmente a AN⁵⁴⁵. Esto podría ser una indicación de realizar estudios de resistencias en el caso fuente pero sin demorar la instauración de la profilaxis en el paciente expuesto^{15,35}. Se debe recordar que la intolerancia a los fármacos antirretrovirales entre el personal sanitario es muy elevada (50%)⁵⁴⁶ por lo que en caso de utilizar un IP, se debe considerar como primera opción lopinavir-ritonavir que combina tolerancia y potencia.

Recomendaciones (niveles B y C)

Se debe iniciar administración precoz de TAR (inicio antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan aconsejar una determinada pauta de TAR. Se recomienda administrar 2 AN (AZT/3TC o d4T/3TC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 AN más un IP (lopinavir-ritonavir o indinavir o nelfinavir) o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir medicamentos sin resistencia cruzada. Para iniciar el TAR de forma precoz, se recomienda administrar la primera dosis de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de la profilaxis. Si se realizan estudios de

resistencia en el caso fuente, no debe demorarse el inicio del TAR hasta disponer de los resultados.

12.2 . Profilaxis post-exposición no ocupacional.

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

Las ventajas e inconvenientes de la PPE no-ocupacional han sido analizadas por diferentes autores e instituciones en relación a la patogenia de la infección VIH, la información procedente de otras profilaxis frente al VIH (exposición ocupacional, transmisión vertical) y datos procedentes de experimentación animal. Todos ellos apoyan en mayor o menor grado la PPE no-ocupacional con antirretrovirales^{17,549-552}.

Recientemente se han publicado ~~una revisión que recopila la experiencia mundial de los datos observados sobre la efectividad de este tipo de intervención preventiva~~⁵⁵³ **unas directrices específicas por los CDC^{553a}**.

Los inconvenientes de la PPE no-ocupacional son fundamentalmente dos. En primer lugar, que no está exenta de riesgos a tenor de la información de que se dispone⁵⁵³⁻⁵⁵⁵. En segundo lugar, se corre el riesgo de que su difusión pueda perjudicar a las estrategias de prevención primaria, en el sentido de que una supuesta “profilaxis para el mismo día” podría relajar la seguridad en las prácticas sexuales o la inyección de drogas. Hay antecedentes al respecto; por ejemplo, en la ciudad de San Francisco en donde la generalización del TARGA se asoció a una disminución en la seguridad de las prácticas sexuales^{550,556}. Sin embargo cuando la PPE se acompaña de la oportuna intervención de educación sanitaria puede reducir las prácticas de riesgo^{549,557-559}.

En la “Guía de actuación para la PPE no ocupacional al VIH”¹⁷ del Centro de Estudios Epidemiológicos sobre Sida de Cataluña (CEESCAT), el PNS y GESIDA **y en la guía de los CDC^{553a}**, se insiste en dos aspectos claves de la PPE: 1) la actuación médica no debe ceñirse exclusivamente a valorar la indicación de PPE con antirretrovirales, sino que debe contemplar la oferta de la prueba para el VIH, educación sanitaria para la reducción del riesgo de adquisición del VIH, valoración del riesgo de transmisión de otras infecciones y seguimiento clínico. 2) la decisión de llevar a cabo PPE con antirretrovirales ha de ser tomada por el médico y el paciente de forma individualizada, valorando sus beneficios y riesgos y desaconsejándola en personas con exposiciones repetidas de riesgo (Tablas 24 y 25). La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico y/o prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TAR recibido por el paciente fuente caso de estar infectado por el VIH y la existencia de factores de riesgo añadidos^{17,553}.

Recomendaciones (nivel C)

No se recomienda el uso generalizado de PPE no-ocupacional con antirretrovirales dada la ausencia de evidencia de un claro beneficio. El empleo de PPE en estas situaciones debe individualizarse y llevarse a cabo en el marco de una intervención médica integral. La PPE no-ocupacional puede recomendarse en las situaciones denominadas de “riesgo apreciable” si se dan las siguientes condiciones: a) instauración precoz (**antes de 72 horas, pero** preferiblemente en las primeras 6 horas), b) ausencia de contraindicaciones para la toma de antirretrovirales, c) exposición de riesgo excepcional y d) garantía de seguimiento clínico y analítico del paciente.

13. NUEVAS ESTRATEGIAS.

Dadas las especificidades de este apartado, se ha decidido esperar al CROI 2006 antes de decidir su actualización. En función de los estudios que se presenten en el CROI, se decidirá su actualización, en cuyo caso se haría antes de finales de febrero, o dejarlo sin cambios hasta la próxima versión.

13.1. Interrupciones estructuradas del tratamiento.

Existen nuevos datos sobre las interrupciones supervisadas del TAR (IST) que permiten mejorar los conocimientos de estas estrategias. Las IST se han planteado, generalmente, por alguno de los siguientes tres objetivos: 1) Estimulación de la respuesta inmune celular en pacientes con CVP indetectable (auto-inmunización). 2) Reversión de mutaciones del VIH, en pacientes en mult fracasado, previo al reinicio de un TAR de rescate, generalmente Megahaart. 3) Reducción de la exposición al TAR, principalmente en pacientes con CVP indetectable, para prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas).

Los estudios que intentan la auto-inmunización se han diseñado como IST intermitentes⁵⁶⁰, con una duración fija de los períodos de “sin tratamiento”. En el resto, las IST son permanentes⁵⁶¹, hasta alcanzar los objetivos predeterminados (desaparición de efectos adversos, reversión de resistencias, o valores de linfocitos CD4+ o CVP).

El planteamiento teórico de la IST para la auto-inmunización es conseguir mediante brotes de replicación viral intermitente, la estimulación de la respuesta inmune específica frente al VIH con el fin de conseguir una baja replicación viral que permita mantener a los pacientes libres de TAR durante períodos prolongados. Estos objetivos, se han logrado en parte en contextos de primoinfección pero no en la infección crónica⁵⁶². Un estudio piloto y un ensayo clínico, ambos con un pequeño número de pacientes y un estudio observacional efectuado en 133 pacientes demostraron que aunque era posible inducir una respuesta inmuno-específica frente al VIH, el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia de TAR fue muy bajo⁵⁶³⁻⁵⁶⁵. En el último estudio las tasas fueron del 17% y del 8% a las 12 y 56 semanas de parar el TAR.

Las IST previas a un TAR de rescate tienen como objetivo revertir las resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales³³⁰ lo que teóricamente mejoraría la respuesta al TAR de rescate. Con estas estrategias se corre el riesgo de un descenso acusado en la cifra de linfocitos CD4+ coincidiendo con la retirada del TAR. Tres estudios recientemente publicados^{309,310,331}, ya apuntados en el apartado de tratamiento de rescate, han demostrado que las interrupciones del TAR de 3 ó 4 meses no comportan ningún beneficio virológico ni inmunológico en comparación con continuar con el mismo TAR y por el contrario existe un mayor riesgo de progresión clínica de la enfermedad, por lo que se desaconseja. Datos preliminares indican que interrupciones de menor tiempo (2 meses) seguidas de MEGAHAART podrían tener un beneficio virológico e inmunológico adicional³⁰⁸.

En un contexto similar, en pacientes con CVP detectable y en mult fracasado, se han experimentado las llamadas interrupciones parciales de tratamiento (IPT). Estas consisten en interrumpir generalmente los IP, manteniendo el tratamiento con NRTI, a los cuales el virus es resistente. Esta estrategia permite contener la replicación viral, al perpetuar las mutaciones virales que condicionan una baja capacidad replicativa,

prolongando la supervivencia, al menos temporalmente, de linfocitos CD4⁺^{267,566}. Estas IPT se plantearían como soporte hasta disponer de nuevos fármacos de rescate.

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

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

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

Recomendación

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

13.2. Tratamientos inmunomediados

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

terapéuticas y en el segundo caso el tratamiento con inmunomoduladores como la interleucina-2 (IL-2).

13.2.1. Citocinas: IL-2.

En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la IL-2, administrada de forma intermitente por vía subcutánea (4,5 a 7,5 MU cada 12 horas durante 5 días cada 8 semanas) en combinación con TAR aumenta de forma importante el número de linfocitos CD4⁺ y se asocia con una mejor respuesta virológica en comparación con el TAR solo^{574,575}. Todavía no se sabe si esta mejoría inmunológica tiene algún impacto en reducir la progresión de la enfermedad a largo plazo. Para responder a esta pregunta, se están realizando actualmente dos grandes estudios, con seguimiento a 5 años: el SILCAAT (1400 sujetos con cifra de linfocitos CD4⁺ entre 50 y 300 células/ μ L) y el ESPRIT (4000 pacientes con cifra de linfocitos CD4⁺ superiores a 300 células/ μ L).

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

Los efectos adversos del tratamiento con IL-2 son moderados y dosis dependientes. Consisten en síntomas generales como fiebre, malestar general, mialgias, etc. Se presentan unas 4 horas después de la inyección siendo máximos en el 4º y 5º día del ciclo, y mejoran a las 24 horas de la finalización. También pueden existir nódulos en los lugares de las inyecciones.

Recomendaciones

Aunque existe evidencia de que el tratamiento con TAR e IL-2 incrementa de forma significativa la cifra de linfocitos CD4⁺ (**nivel A**), todavía no existen datos que demuestren el beneficio clínico de este tratamiento. Por este motivo, las recomendaciones para su uso clínico deberán individualizarse. Este tratamiento podría plantearse en pacientes que tras más de 12 meses de TAR y CVP indetectable persisten con cifras de linfocitos CD4⁺ < 200 células/ μ L (**nivel A**).

13.2.2. Inmunizaciones terapéuticas.

El objetivo de las inmunizaciones terapéuticas es potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH. Se han realizado varios estudios con diferentes vacunas terapéuticas en los que se ha observado una respuesta inmuno-específica frente al VIH, pero sin embargo no se ha observado un claro beneficio inmunológico, virológico y clínico⁵⁷⁷. En la actualidad las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental y no pueden recomendarse para su uso clínico.

13. 3. Nuevos antirretrovirales

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

Las formulaciones nuevas de fármacos preexistentes (d4T 100 mg, nelfinavir 625 mg, saquinavir 500 mg.), y la reciente o próxima aprobación de otros (emtricitabina, atazanavir, fosamprenavir, enfuvirtida) mejoran la conveniencia, eficacia y tolerancia de las opciones terapéuticas, como ya se ha apuntando en otras partes de este documento. El desarrollo de antirretrovirales activos frente a cepas virales resistentes se centra tanto en productos que inhiben dianas conocidas (retrotranscriptasa y proteasa), como sobre nuevas dianas (inhibidores de la entrada, de la fusión o de la integración viral)⁵⁷⁸. Estos últimos, al actuar sobre otros pasos del ciclo viral, no tienen “per se” resistencia cruzada con los actuales. Describiremos aquellos en fases de desarrollo algo más avanzada, y que tengan opciones de entrar en el uso clínico.

De la familia de los análogos de nucleósidos destaca Reverset (D-D4FC). Análogo de la citidina, con una vida media de 17 horas que permite el uso una vez al día. Es capaz de inhibir cepas con mutaciones 184V y TAMs, aunque es menos activo en presencia del complejo Q151M y de la mutación K65R⁵⁷⁹. A dosis de 50, 100, o 200 mg día, consigue, en monoterapia, reducciones de 1,67 log₁₀ de CVP en 10 días⁵⁸⁰. La toxicidad mitocondrial es baja, y posiblemente menor con la forma enantiomera L-D4FC⁵⁸¹. Actualmente en ensayos en fase IIb, en pacientes con resistencia previa a NRTI. Entre otros posibles candidatos de esta familia, son el amdoxovir (DAPD)⁵⁸², análogo de guanosina, activo también frente al VHB y a cepas resistentes a NRTI, salvo en presencia de la K65R or L74V. Cristaluria con nefropatía obstructiva y depósitos corneales pueden frenar su desarrollo⁵⁸³. El SPD-754⁵⁸⁴, análogo de citosina como 3TC y el Reverset, también es activo frente a cepas resistentes a AZT y 3TC. La asociación a este último disminuye la concentración intracelular al 16% sin modificar las plasmáticas, por posible competencia de la fosforilización. En pacientes sin TARGA previo alcanza reducciones de 1.44 log₁₀ copias/mL a los 10 días en monoterapia⁵⁸⁵.

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

De la familia de los inhibidores de proteasa, tipranavir ha alcanzado la fase de acceso expandido, continuando con los ensayos fase 3. Es el primer IP no peptídico, consigue en pacientes sin TARGA previo, asociado a ritonavir, reducciones de 1,64 log₁₀ a los 14 días⁵⁸⁸. Es activo frente a la mayoría de cepas con fracaso a múltiples IPs^{589,590}, siendo necesarias 3 o más mutaciones universales de resistencia asociada a IP (UPAMs,

mutaciones en las posiciones 33, 82, 84 y 90) para conferir resistencia a tipranavir⁵⁹¹. La dosis utilizada en los dos grandes ensayos clínicos que actualmente se realizan, es de 500 mg (capsulas de 250 mg) con 200 mg de ritonavir, dos veces al día. El otro prometedor IP es el TMC 114, también es un IP no peptídico, de vida media superior a 10 horas, lo que permite su uso una vez al día, y muy sensible incluso a cepas con mutaciones de multiresistencia (UPAMs) a IPs⁵⁹². Por ahora está en fase II.

Por último, los desarrollos de fármacos sobre nuevas dianas se centran en los diferentes pasos de la entrada del VIH, inhibidores de: el receptor CD4 (BMS-488043), de la unión gp120-CD4 (Cyanovirina -N), de receptores de quimioquinas CCR5 y CXCR4 (SCH-D, PRO-140, UK 427), y de la fusión de membrana (T-1249). El SCH-D es una pequeña molécula, inhibidora del receptor CCR5, que permite administrarse por vía oral, dos veces al día, con una potente actividad antiretroviral (reducción 1 log₁₀ a los 10 días). Es posible que tenga efecto “post-antibiótico”, al comprobar que durante la primera semana de “lavado” tras su supresión, no existía replicación viral⁵⁹³. El T-1249 ha detenido su desarrollo por el momento, a pesar de haber demostrado su eficacia en pacientes sin TARGA previo, como en pacientes con resistencia demostrada a Enfuvirtida (T-20). Tiene la ventaja farmacocinética de ser administrado una vez al día, consiguiendo reducciones de 1.96 log₁₀ copias/mL de CVP en pacientes multitratados, a los 14 días⁵⁹⁴. Existen revisiones actualizadas de estos posible nuevos fármacos^{578,595}.

14. Coste comparativo de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales.

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

Referencias bibliográficas

1. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (1ª edición). Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995: (3) 1-12 .
2. Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral del adulto (4ª edición). Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997: (10) 1-16.
3. GESIDA. Tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14 (Supl 1):1-52.
4. Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.
5. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (II). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:396-412.
6. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A et al. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 1998;110:109-16.
7. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al

tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.

- 7a. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Octubre 2004). *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin* 2004;22:564-642
8. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. July 2003.
- 8a. Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2005). *HIV Med* 2005;6 Suppl 2:1-61.
9. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J.Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, March 23, 2004.
- 9a. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the U.S.Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents - October 6, 2005. <http://AIDSinfo.nih.gov> .
10. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2004;292:251-65.
11. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
12. 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.
13. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
14. Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, Garcia B, Antela A et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39.

15. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:53-60.
16. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:314-35.
17. Almeda J, Casabona J, Allepuz A, Garcia-Alcaide F, del Romero J, Tural C et al. Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. Grupo de consenso español sobre profilaxis postexposición no ocupacional al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:391-400.
18. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
19. Guyatt G, Rennie D. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press, 2002.
20. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-3.
21. Guerra Romero L, Stanley K, Parras Vazquez F. La historia natural de los antirretrovirales: el continuum de su evaluación. *Med Clin (Barc)* 1999;112 Suppl 1:59-66.
22. Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998;110:679.
23. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998;351:543-9.
24. Delta. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
25. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
26. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.

27. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.
28. 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.
29. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *AIDS* 1997;11:101-5.
30. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
31. 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.
32. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997;336:1531-2.
33. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996;335:1091-8.
34. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
35. 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.
36. 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.
37. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996;271:324-8.
38. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.

39. Tebas P, Henry K, Nease R, Murphy R, Phair J, Powderly WG. Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy. *AIDS* 2001;15:591-9.
40. Plana M, Garcia 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.
41. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996;334:701-6.
42. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443-5.
43. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:252-5.
44. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12:1815-22.
45. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351:228-30.
46. Peña JM, Miro JM. Restauración inmunológica en pacientes con Sida. ¿Requiem por las profilaxis? *Med Clin (Barc)* 1999;113:375-8.
47. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama* 1999;282:2220-6.
48. Pulido F, Peña JM. Síndromes de reconstitución inmune. In Gonzalez J, Moreno S, Rubio R, eds. *Infección por VIH*, 2001, pp 53-74. Madrid: Ediciones Doyma, 2002.
49. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:1682-6.
50. Kostense S, Raaphorst FM, Notermans DW, Joling J, Hooibrink B, Pakker NG et al. Diversity of the T-cell receptor BV repertoire in HIV-1-infected patients reflects the biphasic CD4⁺ T-cell repopulation kinetics during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:235-40.
51. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999;13:35-43.

52. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000;181:946-53.
53. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998;351:723-4.
54. 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.
55. 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.
56. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershow RC, Katzenstein DA et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. The Women Infant Transmission Study Clinics. Virology Quality Assurance Program. *AIDS* 1999;13:2269-79.
57. Anónimo. Guidelines for the performance of CD4+ T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-17.
58. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:1121-5.
59. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998;12:9-14.
60. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998;12:1619-24.
61. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001;135:954-64.
62. Huang W, DeGruttola V, Fischl M, Hammer S, Richman DD, Havlir D, Mellors J. Patterns of Plasma HIV RNA Responses in Antiretroviral Treatment Success and Failure. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000 .

63. 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.
64. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, Guatelli JC, Riggs NL, Havlir DV et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998;72:2422-8.
65. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *Jama* 2001;286:171-9.
66. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1967-9.
67. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996;2:625-9.
68. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *AIDS* 2001;15 Suppl 5:171-81.
69. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal MJ et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1996;124:1039-50.
70. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996;52:541-6.
71. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998;12:111-5.
72. Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Dronda F, Antela A, Dehertogh P et al. Plasma drug levels, genotypic resistance, and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS* 2002;16:47-52.
73. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis* 1998;177:1514-20.
74. Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998;3:215-20.
75. Fatkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, Schwenk A, Franzen C, Reiser M et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:1485-9.

76. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001;15:1089-95.
77. DiCenzo R, Forrest A, Fischl MA, Collier A, Feinberg J, Ribaud H et al. Pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir in treatment-naïve, human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:918-23.
78. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol. Ther.* 2003;73:20-30.
79. Dieleman JP, Gyssens IC, Van Der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-8.
80. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
81. 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.
82. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
83. Gallego L, Barreiro P, del 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.
84. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.
85. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002;16:2311-5.
86. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000;182:758-65.
87. Duval X, Lamotte C, Race E, Descamps D, Damond F, Clavel F et al. Amprenavir Inhibitory Quotient and Virological Response in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on an Amprenavir-Containing Salvage Regimen without or with Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:570-4.

88. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3907-16.
89. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4171-5.
90. Drake JW, Charlesworth B, Charlesworth D, Crow JF. Rates of spontaneous mutation. *Genetics* 1998;148:1667-86.
91. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol* 1995;69:5087-94.
92. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
93. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
94. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995;267:483-9.
95. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
96. Wain-Hobson S. Is antigenic variations of HIV important for AIDS and what might be expected in the future? In Morse SS, ed. *The Evolutionary Biology of Viruses*, pp 185-209. Nueva York: Raven Press, 1994.
97. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995;171:1411-9.
98. Richman DD. Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine-resistant isolates of human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990;88:8S-10S.
99. Condra JH, Holder DJ, Schleif WA, Blahy OM, Danovich RM, Gabryelski LJ et al. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol* 1996;70:8270-6.
100. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med* 1996;2:760-6.
101. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999;13:123-7.

102. Oari SH, Respass R, Weinstock H. A comparative analysis of Virco Antivirogram and ViroLogic PhenoSense phenotypic assays for drug susceptibility of HIV-1. *Antiviral Ther* 2000;5:49.
103. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (VirtualPhenotype). *Antiviral Ther* 2000;5:49.
104. Miró JM, Pumarola T, García F. Prevalence of transmission of HIV-1 drug resistant mutations in patients with primary HIV-1 infection in Barcelona (Spain). XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000 . 2000.
105. Puig T, Perez-Olmeda M, Rubio A, Ruiz L, Briones C, Franco JM et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group. *AIDS* 2000;14:727-32.
106. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, Perez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998;12:1015-20.
107. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer E, Rubio A, Clotet B et al. Changes in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in Spain. *AIDS* 2001;15:1894-6.
108. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, Cohen CJ, Baxter JD, Zhang H et al. Use of genotypic resistance testing to guide hiv therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001;134:440-50.
109. Sax PE. Meeting notes from the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Resistance rates in treatment-naive patients. *AIDS Clin Care* 2003;15:80.
110. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
111. D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, Japour AJ, Kuritzkes DR, DeGruttola V et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *Ann Intern Med* 1995;122:401-8.
112. Japour AJ, Welles S, D'Aquila RT, Johnson VA, Richman DD, Coombs RW et al. Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *J Infect Dis* 1995;171:1172-9.
113. Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, Katzenstein DA, Aguiniga E, Halpern J et al. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse

- transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:832-8.
114. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med* 1998;339:1261-8.
 115. Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:237-42.
 116. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antivir Ther* 2000;5:41-8.
 117. Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:774-82.
 118. Haubrich R, Demeter L. International perspectives on antiretroviral resistance. Clinical utility of resistance testing: retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26 Suppl 1:51-9.
 119. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:83-93.
 120. Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther* 2000;5:65-70.
 121. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciana P, Gonzalez J et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-18.
 122. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:579-88.
 123. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002;16:369-79.
 124. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dube MP, Forthal DN, Leibowitz M et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV

- phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2001;15:609-15.
125. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002;16:727-36.
 126. Mazzotta F, Lo CS, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:268-80.
 127. 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.
 128. Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: A meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002;3:1-8.
 129. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA3, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
 130. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal--infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000;14:263-71.
 131. Comisión asesora sobre resistencias a los antirretrovirales. Las resistencias a los fármacos antirretrovirales: utilización de los tests en la práctica asistencial. Informe de secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. <http://www.msc.es/sida/novedades/home.htm> Consulta: 11/5/2004.
 132. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33-9.
 133. Stekler J, Collier A. Treatment of Primary HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:81-7.
 134. Pilcher CD, Eron JJ, Jr., Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004;113:937-45.
 135. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1452-8.
 136. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Jr., Lennox J et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003;163:2097-100.

137. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134:25-9.
138. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000;14:2333-9.
139. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C, et al. Effect of Treatment during versus after Acute Retroviral Syndrome (ARS) on HIV Viral Load and CD4 Cell Counts within 3 Years of Infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 23].
140. Blattner WA, Ann OK, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C et al. Rapid Clearance of Virus after Acute HIV-1 Infection: Correlates of Risk of AIDS. *J. Infect Dis* 2004;189:1793-801.
141. Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A et al. Virological and immunological effects of short course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:2049-54.
142. Portsmouth S, Imami N, Pires A, Stebbing J, Hand J, Nelson M et al. Treatment of primary HIV-1 infection with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy is effective and well tolerated. *HIV Med* 2004;5:26-9.
143. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001;193:169-80.
144. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1756-68.
145. Oxenius A, Yerly S, 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.
146. Oxenius A, Fidler S, Brady M, Dawson SJ, Ruth K, Easterbrook PJ et al. Variable fate of virus-specific CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Eur J Immunol* 2001;31:3782-8.
147. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.
148. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Jr., Crabbs C et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.

149. Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfeld M, Allen T, Johnston M, Lee P, et al. Limited Durability of Immune Control following Treated Acute HIV Infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 24].
150. Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, Arvieux C, et al. Final Results of the Multicenter Prospective PRIMSTOP Pilot Trial. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 395].
151. Miro JM, Plana M, Garcia F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, et al. Structured Treatment Interruptions (STI) in Patients Receiving HAART within 90 days after onset of Primary HIV-1 Infection (PHI) Symptoms: Spontaneous Control of Viremia in only one Third of Cases after Four Cycles Off Therapy. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract ThOrB1437].
152. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguel F, Flynn T, Johnston M et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS* 2003;17:1086-9.
153. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combres C, Lauglin M, Krzywick R, Pignoss C et al. Early control of HIV replication in primary HIV-Infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS* 2001;15:1437.
154. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, 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.
155. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziewicz J et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:619-22.
156. Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellfsen K, Ciuffreda D et al. Treatment of primary HIV-1 infection with ciclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002;109:681-8.
157. Goh LE, Perrin L, Hoen B, Cooper D, Phillips A, Janossy G et al. Study protocol for the evaluation of the potential for durable viral suppression after quadruple HAART with or without HIV vaccination: the QUEST study. *HIV Clin Trials* 2001;2:438-44.
158. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002;415:331-5.
159. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003;9:27-32.
160. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, et al. Randomized, Placebo-controlled, Phase1/2a Evaluation of the Safety, Biological

Activity and Antiretroviral Properties of an Avipox Virus Vaccine Expressing HIV gag-pol and Interferon-gamma in HIV-1 Infected Subjects. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 169].

161. Kinloch S, Perrin L, Hoen B, Lampe F, Phillips A, Goh L, et al. Evaluation of 2 Therapeutic HIV Vaccination Regimens in HAART-treated Primary HIV Infection Subjects following Analytical Treatment Interruption: QUEST PROB3005, a Randomized, Placebo-controlled Study. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 168].
162. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001;15:282-4.
163. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:2406-7.
164. Narciso P, Tozzi V, D'Offizi G, De Carli G, Orchi N, Galati V et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:214-22.
165. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;177:40-7.
166. Mellors JW, 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.
167. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998;352:1510-4.
168. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999;180:666-72.
169. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:2455-9.
170. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, De Luca A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001;15:983-90.
171. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama* 2001;286:2560-7.

172. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama* 2001;286:2568-77.
173. Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J.Infect.Dis.* 2003;188:1421-5.
174. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Ann.Intern.Med* 2003;139:810-6.
175. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect.Dis.* 2003;37:951-8.
176. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:2251-7.
177. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
178. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-19.
179. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
180. Pulido F, Arribas JR, 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.
181. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850-61.
182. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003;17:987-99.
183. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-

naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285:1155-63.

184. 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.
185. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital 2004 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection. http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/book_toc.html. 12^a Edition. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
186. Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Podzamczar D, Miró JM. Guía Practica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8^a Edición. Barcelona: Masson-Salvat, 2004.
187. Peiperl L, Volberding P. HIV InSite Knowledge Base. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>. 2004. University of California San Francisco and San Francisco General Hospital.
188. Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: U.S.: Department of Health and Human Services, 2001.
189. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, Becker S, Sawyer GA, Fisher RL et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000;14:671-81.
190. Pollard R, Ive P, Farthing C, Whelden M, Thompson S, Brett-Smith H. Stavudine XR vs Stavudine IR as Part of Potent Antiretroviral Combination Therapy: 24-Week Safety and Antiviral Efficacy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002 [Abstract 411-W].
191. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2293-303.
192. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D' Aquila RT et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drugs regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349:2304-15.
193. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *Jama* 2004;292:191-201.

193a. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Superior outcome for tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients. 3rd IAS

194. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Castillo S, Bonny T, Thorpe D, Hernandez J, Scott T. Efficacy and safety of abacavir (ABC) versus zidovudine (ZDV) in antiretroviral therapy naive adults with HIV-1 infection. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Abstract H-446].
195. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Lonca M, et al. Toxicity and Efficacy of 3TC/EFV Associated with Stavudine or Abacavir in Antiretroviral-naïve Patients: 48-week Results of a Randomized Open and Multicenter Trial (ABCDE Study). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 716].
196. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A randomized trial. *Jama* 2004;292:180-9.
197. Gathe J, Podzamczar D, Johnson M, Tressler R, Brun S. Once-Daily vs. Twice-Daily Lopinavir/ritonavir in Antiretroviral-Naïve Patients: 48-Week Results. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 570].
- ~~198. Arribas JR, DeJesus E, Campo R, Jemsek J, Gallant JE, Gazzard B, Pozniak AL, Lu B, Miller MD, Cheng A, for the study 934 Team. The Combination of Tenofovir DF (TDF), Emtricitabine (FTC) and Efavirenz (EFV) Has Significantly Greater Response vs Fixed Dose Zidovudine/Lamivudine(CBV) and EFV in Antiretroviral Naïve Patients: A 24 week preliminary analysis. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, UK, November 14-18, 2004. 2004.~~
199. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2003;8:339-46.
200. Bartlett JA, Johnson² J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) in combination with Efavirenz (NNRTI), Amprenavir/Ritonavir (PI) or Stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS) preliminary 48 week results. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuOrB1189].
201. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS. Early Non-Response to Tenofovir DF (TDF) + Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC) in a Randomized Trial Compared to Efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 Unplanned Interim Analysis. 43th ICAAC, Chicago, 2003 [Abstract: H-1722a].
202. Gilead. "High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once-daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and

tenofovir.". Gilead Sciences, Inc., October 14, 2003 . Comunicado posteriormente: Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA)

203. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple NRTI regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003;17:2045-52.
204. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
205. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay P, Easterbrook P et al. Long-term follow-up of antiretroviral-naïve HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:462-5.
206. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir. Ther.* 2002;7:81-90.
207. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naïve persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001;2:317-22.
208. Arribas JR, Staszewski S, Nelson M, Barros Aguado C, Rubio Garcia R, Podzamczar D, Farina C. 3-year durability of response with an Efavirenz (EFV)-containing regimen: 144 week follow-up of study 006. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Estambul, 2001 .
209. Dybul M, Chun TW, Ward DJ, Hertogs K, Larder B, Fox CH et al. Evaluation of lymph node virus burden in human immunodeficiency virus-infected patients receiving efavirenz-based protease inhibitor--sparing highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1273-9.
210. Stein A, Luskin-Hawk R, Pegram S. Efficacy of efavirenz in combination with stavudine (d4T) and didanosine (ddI) in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients (Study 044). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999 [Abstract I-1982].
211. Montaner JSG, Saag MS, Baryliski C, et al. FOCUS Study: Saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 2002 .
212. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-9.

213. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, D'Arminio MA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J.Infect.Dis.* 2002;185:1062-9.
214. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3:296-303.
215. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
216. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, de Jesus Pedro R, Gallant JE, Uip DE et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000;14:1973-8.
217. Petersen A, Antunes F, Arasteh KN, et al. A comparison of the long-term antiviral efficacy of bid and tid dosing of nelfinavir in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) beyond 48 weeks. 7th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV- Infection, Lisboa, Portugal, 1999 [Abstract 205].
218. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:236-45.
219. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, Bruun JN, Hemmer R, Clotet B et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. *AIDS* 2001;15:999-1008.
220. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, Koopmans PP, Sprenger HG, Juttmann JR et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). *AIDS* 1999;13:53-8.
221. Murphy RL, Gulick RM, DeGruttola V, D'Aquila RT, Eron JJ, Sommadossi JP et al. Treatment with amprenavir alone or amprenavir with zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 347 Study Team. J Infect Dis* 1999;179:808-16.
222. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC, Jr., Eron JJ, Jr., Kessler HA et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
223. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J.Infect.Dis.* 2004;189:265-72.
224. Ruane P, Mendonca J, Timmerman A, Cernohous P, Bauer E, Bernstein B, Sun E. Kaletra vs. Nelfinavir in antiretroviral-naive subjects: week 60 comparison in a

phase III, blinded, randomized clinical trial. The 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Buenos Aires, 2001 .

225. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
226. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, Lundgren JD, Nielsen H, Obel N et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000;182:744-50.
227. Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C et al. Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 1999;13:9-16.
228. 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.
229. Gathe JC, Jr., 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 naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18:1529-37.
230. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2003;32:18-29.
231. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS* 2003;17:2603-14.
232. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G et al. Long-Term Efficacy and Safety of Atazanavir With Stavudine and Lamivudine in Patients Previously Treated With Nelfinavir or Atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:684-92.
233. 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.
234. 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.

235. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
236. Piliero PJ, Shachoy-Clark AD, Para M, Preston S, Lou I, Drusano G, et al. A Study Examining the Pharmacokinetics of Abacavir and the Intracellular Carbovir Triphosphate (GSK Protocol CNA10905). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA. Category A - Antimicrobial Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and General Pharmacology Session 179 - Poster Session - Antiviral Pharmacology, 2003 [Abstract: A-1797].
237. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Wit FW, Lange JM et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000;14:77-82.
238. Garcia F, Knobel H, Sambeat MA, Arrizabalaga J, Aranda M, Romeu J et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. *AIDS* 2000;14:2485-94.
239. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Higgs C, Fletcher C, Johnson C, Mandalia S, Gazzard BG, Pozniak AL. Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) Pharmacokinetics (PKs) in HIV+ Subjects: 1000/100mg BD vs 1600/100 and 2000/100mg Once Daily (OD). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003 [Abstract: A-1612].
240. ~~Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, Castillo H, Zhao H, Gordon D, Spreen W, Scott T. Abacavir (ABC) Once Daily (OAD) plus Lamivudine (3TC) OAD in Combination with Efavirenz (EFV) OAD is Well Tolerated and Effective in the Treatment of Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Adults with HIV-1 Infection (ZODIAC Study: CNA30021). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA. Category Late Breakers Abstracts Session 167 - Slide Session - HIV II, 2003 [Abstract: H-1722b].~~
- 240a. Moyle, G.J.; DeJesus, E.; Cahn, P.; Castillo, S.A.; Zhao, H.; Gordon, D.N.; Craig, C.; Scott, T.R. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:417-25.
241. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003;17:1017-22.
242. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, Pan A, Rizzi M, Provettoni G et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir. Ther.* 2001;6:249-53.
243. Ribera E, Rodriguez D, Soler A, Rubio M. Efficacy And Safety Of Nevirapine, Didanosine And Lamivudine As A Once-Daily Highly Active Antiretroviral

Therapy In Adult Hiv-1-Infected Naive Patients. 9th European Aids Conference (Eacs) Warsaw Poland.1st Eacs Resistance & Pharmacology Workshop, 2003 [Abstract 7.3/1].

244. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Iniguez D, Ruiz I. Early virological failure and occurrence of resistance in naive patients receiving tenofovir, didanosine and efavirenz. XIII International HIV Drug Resistance Workshop.Tenerife (Spain), 8-12 June 2004 [Abstract 156]. 2004.

244a. Podzamczar,D.; Ferrer,E.; Gatell,J.M.; Niubo,J.; Dalmau,D.; Leon,A.; Knobel,H.; Polo,C.; Iniguez,D.; Ruiz,I. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005; 10:171-177.

245. Montaner JS, Saag MS, Siemon-Hyczky P. FOCUS Study: saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 24 week analysis in HIV infected patients. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago [Abstract I-670].
246. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
247. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353:863-8.
248. Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. Improvement in Virologic, Immunologic, and Clinical Outcomes in Clinical Practice from 1996 to 2002. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 558].
249. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
250. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999;13:271-8.
251. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13:1099-107.
252. Casado JL, Knobel H, Sabido R, Ruiz I, Rodriguez MA. Initial Adherence Level Predicts Antiretroviral Efficacy, Clinical Progression, and Mortality: Results of a Prospective, Nation-Based Survey Over 3,000 Patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract I-1719].

253. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH. <http://www.interaccioneshiv.com> Consulta: 05/05/2004.
254. Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:289-304.
255. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182:321-5.
256. Hoggard PG, Sales SD, Kewn S, Sunderland D, Khoo SH, Hart CA et al. Correlation between intracellular pharmacological activation of nucleoside analogues and HIV suppression in vitro. *Antivir Chem Chemother* 2000;11:353-8.
257. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
258. Bennett D, Smith A, Heneine W, McCormick L, Zaidi I, Garcia-Lerma G, Weinstock H. Geographic variation in prevalence of mutations associated with resistance to antiretroviral drugs among drug-naïve persons newly diagnosed with HIV in ten US cities, 1997-2001. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 787].
259. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naïve HIV-infected patients. The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 43].
260. Landman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, Trylesinski A, Katlama C, Girard PM, Raffi F, Yeni P, Bentata M, Jarrousse B, Michelet C, Flandre P. Low Genetic Barrier to Resistance Is a Possible Cause of Early Virologic Failures in Once-Daily Regimen of Abacavir, Lamivudine, and Tenofovir: The Tonus Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 52].
261. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor Virologic Responses and Early Emergence of Resistance in Treatment Naïve, HIV-infected Patients Receiving a Once Daily Triple Nucleoside Regimen of Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004 [Abstract 51].
262. Cavert W, Notermans DW, Staskus K, Wietgreffe SW, Zupancic M, Gebhard K et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* 1997;276:960-4.
263. Erice A, Li W, Balfour HH, Jr., Boies LR, Jr., Melroe H, Henry K. Analysis of HIV-1 reverse transcriptase and protease sequences in paired plasma and lymphoid tissue specimens from HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2001;15:831-6.

264. Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 2001;15:2379-84.
265. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, Righart M, de Jong D, Kaye S et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:105-13.
266. Havlir D, Bassett R, DeGruttola V, Hammer S, Gulick R, Mellors J. Are Episodes of Transient Viremia ("Blips" in HIV RNA) Predictive of Virologic Failure in Heavily Treatment-Experienced Patients? 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002 [Abstract 93].
267. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002;16:201-7.
268. Melby T, Tortell S, Thorborn D, Pearce G, Spreen W, Scott J, Madison S, Lafon S, Lanier ER. Time to Appearance of NRTI-Associated Mutations and Response to Subsequent Therapy for Patients on Failing ABC/COM. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001 [Abstract 448].
269. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res* 1999;27:348-52.
270. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vezinet F, Piroth L et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002;16:21-9.
271. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, del Giudice P et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-9.
272. Tisdale M, Myers RE, Maschera B, Parry NR, Oliver NM, Blair ED. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1704-10.
273. Schock HB, Garsky VM, Kuo LC. Mutational anatomy of an HIV-1 protease variant conferring cross-resistance to protease inhibitors in clinical trials. Compensatory modulations of binding and activity. *J Biol Chem* 1996;271:31957-63.
274. Dronda F, Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Garcia-Arata I, Antela A et al. Phenotypic cross-resistance to nelfinavir: the role of prior antiretroviral therapy and the number of mutations in the protease gene. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:211-5.

275. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friberg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J.Infect.Dis.* 2004;189:1802-10.
276. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003;17:955-61.
277. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The Context Study: Efficacy and Safety of GW433908/RTV in PI-experienced Subjects with Virological Failure (24 Week Results). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 2003 (Abstract 178).
278. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell J, van Lunzen J, Parkin JM et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2001;15:201-9.
279. Mellors J, Vaida F, Bennett K, Hellmann NS, DeGruttola V, Hammer S. Efavirenz Hypersusceptibility Improves Virologic Response to Multidrug Salvage Regimens in ACTG 398. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002 [Abstract 45].
280. Walmsley SL, Kelly DV, Tseng AL, Humar A, Harrigan PR. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor failure impairs HIV-RNA responses to efavirenz-containing salvage antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1581-4.
281. Munsiff A, Watson-Bitar M. How Effective are Various Types of HAART after Failure of an Initial Nefinavir-Based Regimen? *Int Conf AIDS* 2000;13.
282. Danner S, Brun S, Sylte J, Isaacson J, Lazzarin A, Girard PM, Rockstroh J, Becker S, Pantaleo G, Bergmann F, Clumeck N, Ho D, Tübiana R, Carosi G, Berth R, Hsu A, King M, Richards B, Kempf D, Sun E. Kaletra (lopinavir/ritonavir) and Efavirenz: 72 Week Safety/Efficacy Evaluation and Phenotypic/Genotypic Breakpoints in Multiple PI Experienced Patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract I-1925].
283. Isaacson J, Kempf D, Calvez V, Cohen-Codar I, Descamps D, Guillevis E, Bernstein B, Sun E, Chauvin JP, Rode R. Quantitative Estimate of the Effect of Individual Baseline Mutations in HIV Protease on the Virologic Response to Lopinavir/Ritonavir Therapy in Heavily Antiretroviral-Experienced Patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, 2002 [Abstract 559-T].
284. Cohen-Codar I, Boer F, Terrier R, Guillevis E, Pellier D, Ngo Van P, Chauvin J. Pre-Registrational Use of ABT 378/r in Heavily-Experienced Patients: the French ATU Program Experience. Abstract: I-1926. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract: I-1926].

285. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Diaz B, Valencia E, Jimenez-Nacher I et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antiretroviral drug families. *HIV Clin Trials* 2002;3:304-9.
286. Postel N, Wolf E, Ruemmelein N, Buchberger A, Jaegel-Guedes E, Jaeger H. Universal protease associated mutations (UPAMS) are responsible for lopinavir/ritonavir (LPV/R)-based HAART-failure - analysis of 79 patients based on genotyping. 9TH european AIDS conference (EACS) 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop, Varsovia, Polonia, 2003 [Abstract 3.4/9].
287. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002;16:2081-3.
288. Bertz R, Li J, King M, Kempf D, Podzamcer D, Flexner C, Katlama C, et al. Lopinavir Inhibitory Quotient (IQ) Predicts Virologic Response in Highly Antiretroviral (ARV)-Experienced Patients Receiving High-Dose Lopinavir/ritonavir (LPV/r). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 134]. 2004.
289. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1324-33.
290. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Cohen C, McGovern R, Adler E, McLaren C. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with 2 nrtis in patients who have experienced virologic failure with prior pi-containing regimen(s): 24-week results from BMS. 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 117].
291. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson JH, Erice A et al. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999;13:23-8.
292. Rice H, Zolopa A, Coram M, Murlidharan U, Shulman N, Vaamonde C, Condra JH, Hellmann NS, King H, Bates M. Correlation of Phenotypic Resistance and Virologic Response to Indinavir/Ritonavir Boosted Regimens. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002 [Abstract 558-T].
293. Casado JL, Moreno A, Marti-Belda P, Sabido R, Pinheiro S, Bermudez E et al. Overcoming resistance: virologic response to a salvage regimen with the combination of ritonavir plus indinavir. *HIV Clin Trials* 2003;4:21-8.
294. Valer L, De Mendoza C, de Requena DG, Labarga P, Garcia-Henarejos A, Barreiro P et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002;16:1964-6.

295. Schmidt B, Korn K, Moschik B, Paatz C, Uberla K, Walter H. Low level of cross-resistance to amprenavir (141W94) in samples from patients pretreated with other protease inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:3213-6.
296. Telzir, Scientific Discussion.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm>. 2004.
297. Brun S, Kempf D, Isaacson J, Molla A, Mo H, Benson C, Sun E. Patterns of Protease Inhibitor Cross-Resistance in Viral Isolates with Reduced Susceptibility to ABT-378. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001 [Abstract 452].
298. Swindells S, Cohen C, Berger D, Tashima K, Liao Q, Snidow J, Pober B. Virologic Response to Abacavir/Efavirenz/ddI + Hydroxyurea in Subjects Failing Initial NRTI + PI Therapy (NZTA4008 Study). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract I-1918].
299. Fessel WJ, Follansbee SE, Young TP. Salvage therapy and formulation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:194-5.
300. Ledergerber B, Lundgren JD, Fusco GP, Weber R, Wit F, Castelli F, Staszewski S, Hogg R, Walker AS, Petoumenos K, d'Arminio Monforte A, Mussini C, Lampe F, Gill MJ, Phillips AN. Factors Contributing To The Success Of Art Following Three Class Virologic Failure: The Plato Collaboration. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 576].
301. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:401-10.
302. Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient. *AIDS* 2001;15:117-9.
303. Youle M. Salvage treatment in HIV disease. *Int J STD AIDS* 2001;12:286-94.
304. Mocroft A, Lundgren JD, Phillips AD. Response to salvage therapy in patients exposed to all three classes of antiretrovirals: the EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2000;5 (suppl.2):abstract 21.
305. Arrizabalaga J, Iribarren JA, Pinilla J, Rodriguez Arrondo FJ, Von Wichmann MA, Labarga P, Riera M, Aliaga L, Aguirrebengoa K. Prospective, multicenter study of ddI+hydroxyurea (HU)+Efavirenz (EFV)+ Protease Inhibitor (PI) salvage therapy. 1-year of follow-up. Correlation of viral outcome and Genotypic Mutations. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000 [Abstract WePeB4164].
306. Paredes R, Puig T, Arno A, Negredo E, Balague M, Bonjoch A et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-

- experienced patients and predictors of virologic response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:132-8.
307. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001;15:61-9.
 308. Katlama C, Dominguez S, Gourelain K, Duvivier C, Delaugerre C, Legrand M et al. Benefit of treatment interruption in HIV infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004;18:217-26.
 309. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martinez-Picado J, Paredes J et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188:977-85.
 310. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003;349:837-46.
 311. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* 2002;16:797-8.
 312. Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, Vergis EN, Klingman K, Mellors J, Eshleman SH, Brothers CH, Collier AC. Combining GW433908 (Fosamprenavir; 908) With Lopinavir/Ritonavir (LPV/R) In HIV-1 Infected Adults Results In Substantial Reductions In Amprenavir (APV) And LPV Concentrations: Pharmacokinetic (PK) Results From Adult ACTG Protocol A5143. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003 [Abstract H-855a].
 313. Zala C, Patterson P, Coll P, Bouzas MB, Kaufman S, Gun A, Perez H, Cahn P. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with Lopinavir/R plus either Saquinavir or Amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuPeB4492].
 314. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, Taburet AM, Droz C, Le Tiec C, Clavel F, Girard PM. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir $\pm$ an additional boost with ritonavir: 1-year results of PUZZLE 1-ANRS104 study. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 585].
 315. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002;16:798-9.
 316. Harrigan PR, Miller MD, McKenna P, Brumme ZL, Larder BA. Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:1067-72.

317. Miller MD, Margot N, Lu B, Zhong L, Chen SS, Cheng A et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J.Infect.Dis.* 2004;189:837-46.
318. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002;16:1257-63.
319. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Jr., Steinhart CR, Berger D, Bellos NC et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:313-20.
320. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.
321. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.
322. Katlama C, Arasteh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract LB2].
323. Trottieri B, Arasteh K, Henry K, Katlama C, Lazzarin A, Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Salgo M. Durability of Response of Enfuvirtide through 48 Weeks in the TORO Trials. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Abstract: H-835].
324. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Gafoor Z, Salgo M. Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: implications for patient management. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 116].
325. Walmsley S, Clotet B, Cooper D, Lalezari J, Nelson M, O'Hearn M, Piliero P, Reynes J, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Salgo M. Efficacy of enfuvirtide in subgroups of patients through 48 weeks of therapy in the TORO trials. 9th European AIDS Conference (EACS), Varsovia, Polonia, 2003 [Abstract 7.3/15].
326. Reyataz, Scientific Discussion. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>. 2004.
327. De Jesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, Nieto-Cisneros L, Coco J, Lazzarin A, Lichtenstein K, Johnson M, Rightmire A, Sankoh S, Wilber R. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS A1424-045. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004. Abstract 547.
328. Gathe J, Kohlbrenner VM, Pierone G, Arasteh K, Rubio R, LaLonde R, Piliero P, McCallister S, Garfinkel S, Chaves R, Mukwaya GM, Dohnanyi C, Shaw S,

Drees U, Mayers D. Tipranavir/Ritonavir Demonstrates Potent Efficacy in Multiple Protease Inhibitor Experienced Patients: BI 1182.52. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 2003 [Abstract 179].

329. Mayers DL, Kohlbrenner VM, Dohnanyil C, Sabo JP, MacGregor TR, Verbiest W, McKenna P, McCallister S. The inhibitory quotient of tipranavir/ritonavir in triple class experienced HIV+ patients; results from BI 1182.52. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract 9].

329a. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical isolates. *AIDS*. 2000; 14:1942-1948.

329b. Hicks C. RESIST-1: a phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir (TPV/r) to an optimized comparator protease inhibitor/r (CPI/r) regimen in antiretroviral (ARV) experienced patients: 24-week data. Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC. Abstract H-1137a.

329c. Cahn P. 24-week data from RESIST-2: phase 3 study of the efficacy and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) or an optimized ritonavir-boosted standard-of-care (SOC) comparator PI (CPI) in a large randomized multicenter trial in treatment-experienced HIV+ patients. Program and abstracts of the 7th International Congress on Drug Therapy and HIV Infection; November 14-18, 2004; Glasgow, United Kingdom. Abstract PL14.3.)

329d. Cooper D, Hicks C, Lazzarin A, et al. 24-week RESIST study analyses: the efficacy of tipranavir/ritonavir (TPV/r) is superior to lopinavir/ritonavir LPV/r), and the TPV/r treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen (OBR). Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 560.

329e. Schapiro J, Cahn P, Trottier B, et al. Effect of baseline genotype on response to tipranavir/ritonavir (TPV/r) compared with standard-of-care comparator (CPI/r) in treatment-experienced patients: the phase 3 RESIST-1 and -2 trials. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 104.

329f. Kohlbrenner V, Hall D, Schapiro J, et al. Development of a tipranavir mutation score: analysis of protease mutations associated with phenotypic drug susceptibility and antiviral response in Phase II clinical trials. Program and abstracts of the XIII International HIV Drug Resistance Workshop; June 8-12, 2004; Tenerife, Spain. Abstract 129.

329g. Valdez H, Hall DB, Kohlbrenner VM, et al. Non-response to tipranavir is associated with pretreatment resistance characterized by tipranavir phenotype or genotypic tipranavir score. *Antiviral Therapy* 2005; 10:S29.

330. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000;14:2857-67.
331. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001;344:472-80.
332. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antiretroviral. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin* 2002;20 Suppl 2:48-57.
333. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998;352:185-90.
334. Flandre P, Raffi F, Descamps D, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002;16:561-8.
335. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection--time to think hard. *N.Engl.J Med* 1998;339:1319-21.
- 335a. Markowitz M, Hill-Zbala Ch, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, Davis EA, Shaefer M. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 257-264.
336. ~~Arribas JR, Pulido F, Lorenzo A, et al. Simplification to Lopinavir/r single-drug HAART: 24 weeks results of a randomized, controlled, open label, pilot clinical trial (OK Study). XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004 [Abstract TuPeB4486].~~
- 336a. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression. A randomized, controlled, open-label, pilot clinical trial. OK Study: 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:280-7.
337. Becker S, Rachlis A, Gill J, DeJesus E, Pierone G, Kirkland L, Koosian S, Farina D, Labriola D, Ruiz N, Bessen L, Villano S. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz (EFV) in Patients with Undetectable Viral Loads—A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001 [Abstract 20].
338. Katlama C, Staszewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective,

randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000 [Abstract LbPeB7044].

339. Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002;34:504-10.
340. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37:41-9.
341. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
342. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, 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.
343. 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.
344. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002;16:1383-9.
345. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH et al. Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis*. 2002;185:1261-8.
346. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001;15:1517-26.
347. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
348. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2002;185:1251-60.

349. Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L. Simplification of protease inhibitor-containing HAART regimens with abacavir maintains viral suppression and favourable adherence in HIV-1 infected adults (COLA30305). 39th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Francisco, CA, 2001
350. John M, McKinnon EJ, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 2003;33:29-33.
351. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003;362:1979-80.
352. 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.
- 352a. de Echaguen AO, Arrendó M, Xercavins M, Martínez E, Rosón B, Ribera E, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. *AIDS* 2005; 19(13): 1385-1391.
- 352b. Bonjoch A, Paredes R, Gálvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3): 313-6.
353. Markowitz M, Simon V, Vasan S, Louie M, Hurley A, Rowe L et al. 48-week results of an atazanavir-based QD regimen in patients switching from BID pi-based HAART. *Antivir.Ther.* 2003;8 (Suppl.1):abstract.
- ~~354. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Yeni P, Rozenbaum W, Journot V et al. Once-daily Combination of Emtricitabine, Didanosine, and Efavirenz vs Continued PI-based HAART in HIV-infected Adults with Undetectable Plasma HIV RNA: 48-week Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial (ALIZE-ANRS 99). *Conf.Retroviruses Opportunistic Infect.* 2003;10: abstract.~~
- 354a. Molina,J.M.; Journot,V.; Morand-Joubert,L.; Yeni,P.; Rozenbaum,W.; Rancinan,C.; Fournier,S.; Morlat,P.; Palmer,P.; Dupont,B.; Goujard,C.; Dellamonica,P.; Collin,F.; Poizot-Martin,I.; Chene,G. 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; 191:831-839.
355. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciana P et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir.Ther.* 2004;9:335-42.

- 355a. Barrios,A.; Rendon,A.; Negredo,E.; Barreiro,P.; Garcia-Benayas,T.; Labarga,P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005; 19:569-75.
356. Negredo E, Molto J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004;18:459-63.
357. Arasteh K, Wood R, Teofilo E. Amprenavir (APV) 600 mg/ritonavir (RTV) 100 mg BID or APV 1200 mg/RTV 200 mg QD given in combination with abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) maintains efficacy in ART naive HIV-1 infected adults over 24 weeks (APV20001). Program and abstracts of the 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; Athens, Greece, 2001 [Abstract 218].
358. Cardillo PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebkul P, Mahanontharit A, Samor TM et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2002;29:464-70.
359. Cardillo PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, van Heeswijk RP, Burger D, Hill A et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. *J Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2003;32:375-9.
360. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Gyssens IC, Nouwen J, de Marie S et al. A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir.Ther.* 2003;8:455-61.
361. Pollard RB. Can HIV infection be treated successfully with a once-daily regimen? *AIDS Read.* 2002;12:489-8, 500, 508.
- 361a. Dybul,M.; Chun,T.W.; Yoder,C.; Hidalgo,B.; Belson,M.; Hertogs,K. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:15161-6.
362. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 2:171-6.
363. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 2004;35:261-8.
364. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-8.
365. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.

366. Casado JL, Knobel H, Ruiz I, González J, and the GEEMA Study Team. Change in adherence level and outcome of HIV infection: the importance of the consistency of adherence to antiretroviral therapy. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 2002. [Abstract H-1707].
367. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004;18:683-8.
368. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.
369. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1098-105.
370. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:153-61.
371. Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:336-43.
372. Knobel H, Miro JM, Domingo P, Rivero A, Marquez M, Force L et al. Failure of a Short-Term Prednisone Regimen to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The GESIDA 09/99 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:14-8.
373. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
374. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
375. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
376. Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.

377. 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;363:in press.
378. Martinez E, Leguizamon M, Mallolas J, Miro JM, Gatell JM. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis* 1999;29:422-5.
379. 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.
380. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
381. Dube MP, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive zidovudine+lamivudine or didanosine+stavudine combined with nelfinavir, efavirenz or both: A5005s, a substudy of ACTG 384. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy. San Diego, September.22-25 2002 [Abstract 27].
382. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23:1603-14.
383. Dube MP, Stein JH, Aberg J, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
384. Martinez E, Fernández Miranda C, Conget I, Moreno S, Santamaria JM, Boix V et al. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. In GESIDA, ed. Documentos de consenso de GESIDA. Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002), pp 157-71. 2002.
385. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-75.
386. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
387. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.

388. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004;5:82-7.
389. Boix V. Polylactic acid implants. A new smile for lipoatrophic faces? *AIDS* 2003;17:2533-5.
390. Strauch B, Baum T, Robbins N. Treatment of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy with dermafat graft transfer to the malar area. *Plast.Reconstr.Surg.* 2004;113:363-70.
391. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:63-7.
392. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P et al. Osteonecrosis in HIV: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:19-25.
393. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
394. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001;23:591-605.
395. Agencia Europea del Medicamento. Amprenavir (Agenerase®). All summary of product characteristics. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Agenerase/Agenerase.htm>
Consulta:04/05/2004.
396. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, Randall D, Geraldles M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract H-1716].
397. Bertz RJ, Foit C, Ashbrenner Horn P, Selness D, Bernstein B, Chiu Y, Hsu A, Granneman R, Sun E. Assessment of the Steady-State Pharmacokinetic Interaction of Lopinavir/Ritonavir with Either Indinavir or Saquinavir in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract 1822].
398. Boyd M, Ruxrungtham K, Zhang X, Bellibas E, Buss NE, Patel IH. Enfuvirtide: Investigations on the Drug Interaction Potential in HIV-infected Patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 541].
399. Breilh D, Bertouin K, Pellegrin I, Xuereb F, Munck M, Remi H, et al. In Vivo Intracellular and Plasma Pharmacokinetic Parameters to the Combination of Lopinavir/r and Amprenavir in HIV Infected Patients During Salvage Therapy.

42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002. [abstract H-1714].

400. Corbett AH, Eron JJ, Diebold M, Rezk N, Troiani L, Kashuba ADM. A triple protease inhibitor [PI] salvage regimen of amprenavir [APV] + saquinavir [SQV] + minidose ritonavir [r]: steady state [SS] pharmacokinetics [PK] and initial RNA and CD4 response. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July 7-12, 2002. [Abstract TuPeB4464].
401. Harris M, Alexander C, Ting L, McNabb K, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Rescue therapy with indinavir (IDV) 600 mg twice daily and lopinavir/ritonavir (LPV/RTV): baseline resistance, virologic response and pharmacokinetics (PK). 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 17-21, 2002. [Abstract 170].
402. Kaul S, Damle B, Bassi K, Xie J, Gale J, Ryan K, et al. Pharmacokinetic Evaluation of Reduced Doses of Didanosine Enteric Coated Capsules (ddI EC) in Combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Food for a Once-Daily Antiretroviral Regimen. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March 2003. [Abstract 8.1].
403. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, Namini H, Cheng A. Didanosine and Tenofovir DF Drug-drug Interaction: Assessment of Didanosine Dose Reduction. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [abstract n° 533].
404. Loutfy M, Raboud J, Thompson C, Tseng A, Abdurrahman Z, Kovacs C et al. Clinical impact of double protease inhibitor boosting with lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2003;4:301-10.
405. Mummaneni V, Randall D, Geraldine M, Uderman H, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Lamivudine (3-TC) and Zidovudine (ZDV) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract H-1713].
406. Peytavin G, Meynard JL, Lamotte C, Vray M, Matheron S, Morand-Joubert L, Girard PM, Brun-Vézinet F, Costagliola D, for the Narval Trial Group. Impact of non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) plasma concentrations on virological response to antiretroviral therapy in HIV-1 infected NNRTIs naïve-patients enrolled in ANRS 088 trial. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March 2003. [abstract 17: P 4.1].
407. Prelutsky D, Salvato P, Falcon R. Pharmacokinetics of Saquinavir hard gel (Invirase) when combined with Atazanavir. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March 2003. [Abstract 8.11].

408. Ribera E, Diaz M, Pou L, Ruiz L, Ruiz I, Ocana I, et al. Steady-state Pharmacokinetics of double boosting regimen of Lopinavir, plus Minidose Ritonavir, plus Saquinavir Soft-Gel in HIV-infected adults. XIV International AIDS Conference.Barcelona 2002. [Abstract B4545].
409. Smith GHR, Klien MB, Murphy T, Macleod JD, Routy JP, LeBlanc RP, et al. Double, boosted salvage therapy with lopinavir(LOP)/ritonavir(RIT) and saquinavir-sgc(SQR) in HIV-1 infected patients having failed 3 antiretroviral classes. XIV International AIDS Conference.Barcelona, July 7-12, 2002. [Abstract B4547].
410. Smith PF, Robbins G, Shafer R, Wu HYu S, Hirsch M, Merigan T, Morse GD. ACTG 384 Study Team. Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Nelfinavir and M8 in Naïve, HIV-infected Patients Receiving Long-term HAART Therapy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 148].
411. Tackett D, Child M, Agarwala S, Geiger M, Geraldles M, Laura B, O'Mara E. Atazanavir: A Summary of Two Pharmacokinetic Drug Interaction Studies in Healthy Subjects. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 543].
412. Tseng A, Phillips E, Antoniou A, Walker S, van Heeswijk R, Giguère P. Steady-State Pharmacokinetics and Tolerability of Indinavir When Co-Administered With Lopinavir/r in Antiretroviral-Experienced Subjects . 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Cannes, France, 27-29 March 2003. [Abstract 8.10].
413. Fosamprenavir (Lexiva®). Prescribing information. GlaxoSmithKline, 2003.
414. Schürmann D, Gathe J, Sanne I, Sanne I, Wood R, on behalf of the SOLO Study Team. Efficacy and safety of GW433908/ritonavir once daily in therapy-naïve subjects, 48 week results: the SOLO Study. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.Glasgow, UK, 17-21 November 2002. [Abstract PL14.4].
415. Barrail A, Raffi F, Brun-Vezinet F, Vincent I, Sereni D, Force G, et al. Pharmacokinetic parameters of GW433908/ritonavir-containing regimen in heavily protease inhibitors experienced patients (APVF3002). 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.Rome, Italy, 11-13 March 2004 [Abstract 15].
416. Boffito M, Dickinson L, Hill A, Nelson M, Moyle G, Higgs C, et al. Steady State Pharmacokinetics of Saquinavir Hard Gel/Fosamprenavir 1000/700 plus 100 mg and 200 mg of Ritonavir Twice Daily in HIV+ Patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 608].
417. Leith J, Walmsley S, Katlama C, Arasteh K, Pierone G, Blick G, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir alone or in combination with saquinavir, amprenavir or lopinavir: interim analysis of BI1182.51. 5th

International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 34].

417a- Dejesus E, Piliero P, Summers K, Shelton MJ, Wire MB, Lou Y, et al. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug Interaction between Fosamprenavir (FPV), FPV plus Ritonavir (RTV), and Nevirapine (NVP) in HIV-Infected Patients (APV10014) [abstract A-447]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.

417b- Stocker H, Kruse G, Arasteh K, Breske A, Herzmann C, Izbicki D, et al. Pharmacokinetic Interaction between Saquinavir/r and Nelfinavir in HIV-Infected Patients [abstract A-454]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.

417c- Langmann P, Zilly M, Winzer R, Nolte C, May O, Weissbrich B, et al. Efficacy and safety of ATV in combination with LPV/r [abstract 56]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

417d- Zilly M, Winzer R, Nolte C, Weißbrich B, Trein A, Schnaitmann E, et al. Double PI boosting with Atazanavir and Fos-Amprenavir: Favourable Pharmacokinetics [abstract 93]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

417e- Duvivier C, Peytavin G, Ait-Mohand H, Wirden M, Ktorza N, Agher R, et al. Dual boosted atazanavir/lopinavir/ritonavir containing regimen in HIV-1 infected pretreated patients : plasma trough concentration and efficacy results [abstract WePe3.2C10]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

417f- Khanlou H, Bhatti L, Farthing C. Interaction between atazanavir and fosAmprenavir in the treatment of HIV-infected patients [abstract WePe3.3C11]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

417g- Slater C, Castelino S, McCormick S, Tong C, Peters B, Kulasegaram R. 96 week data on the efficacy & safety of fosamprenavir / lopinavir/r dual protease inhibitor therapy in a clinic cohort & the impact of drug levels on virological response [abstract WePe12.9C12]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

417h- Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, Acosta EP, Vergis EN, Klingman K, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. AIDS 2005;19:145-152.

417i- Slim J, Najjar M, Fallon S, Smith S. A novel, dual protease inhibitor antiretroviral regimen containing atazanavir and fosamprenavir [abstract WePe12.9C14]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

417j- Boffito M, Dickinson L, Hill A, Back D, Moyle G, Nelson M, et al. Steady-State pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1376-1384.

418. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
419. Ribera E, Pou L, 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.
420. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Geraldles M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic (PK) effect of rifabutin (RIF) on atazanavir (ATV) with and without ritonavir (RTV) in healthy subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, 2002. [Abstract 445].
421. Boulanger C, Ha B, Desrosiers M, Simon V, Jayaweera D. Rifabutin Given Twice Weekly With Ritonavir-Boosted Amprenavir in a Once-Daily HAART Regimen May Result in Sub-Therapeutic Levels of Rifabutin Despite Directly Observed Treatment. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March 2003. [Abstract 8.5].
422. Justesen U, Andersen A, Klitgaard N, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic Interaction between Rifampin and the Twice-daily Combination of Indinavir and Low-dose Ritonavir in HIV-infected Patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 542].
423. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:1553-60.
424. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17:637-8.
425. Moreno S, Podzamczar D, 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.
426. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/PDF/tbhiv.pdf Version 1.20.04. Consulta: 11/5/2004.
427. Azuaje C, Lopez RM, Ribera E, Domingo P, Soriano A, Pou L, et al. Pharmacokinetics and efficacy of once daily regimen with saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in patients with tuberculosis and HIV infection (TBQD Study). 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 14].

428. 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.
429. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas J, Ruiz J, León E, Vergara A, Alarcón A. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of efavirenz (EFV) 800 mg qd co-administered with rifampin (R) in HIV-infected patients with tuberculosis. The 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, July 13-16, 2003. [Abstract 895]. 2004.
- 429a- Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M, et al.; Tuberculosis Trials Consortium. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1343-1349.
- 429b- Van Heeswijk R, Sabo J, Macgregor T, Elgadi M, Harris F, Mayers D, et al. The Pharmacokinetic (PK) Interaction Between Single-Dose Rifabutin (RFB) and Steady-State Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) in Healthy Volunteers [abstract A-456]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.
- 429c- Van Heeswijk R, Sabo J, Macgregor T, Elgadi M, Harris F, S. McCallister, et al. The Effect of Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) on the Pharmacokinetics (PK) of Clarithromycin (CLR) in Healthy Volunteers [abstract A-457]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.
- 429d- Grange S, Schutz M, Schmitt C, Riek M, Gaudeul-Ehrhart E. Unexpected hepatotoxicity observed in a healthy volunteer study on the effects of multiple dose rifampicin on the steady-state pharmacokinetics of ritonavir boosted saquinavir and viceversa [abstract 35]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.
- 429e- Burger D, Agarwala S, Child M, Wang Y, Grasela D. Effect of Rifampin on Steady--state Pharmacokinetics of Atazanavir and Ritonavir in Healthy Subjects [abst#657]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, 2005.
430. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 2000;67:429-36.
431. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:1143-5.

432. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-7.
433. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:213-7.
434. Friedland G, Rainey P, Jatlow P, Andrews L, Damle B, McCancekatz E. Pharmacokinetics (pK) of didanosine (ddI) from encapsulated enteric coated bead formulation (EC) vs chewable tablet formulation in patients (pos) on chronic methadone therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July 7-12, 2002. [Abstract TuPe 4548].
435. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:650-1.
- 435a- Friedland G, Andrews L, Schreiber T, Agarwala S, Daley L, Child M, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005;19:1635-1641.
436. Gerber JG, Fichtenbaum CJ, Rosenkranz S, Vega JM, Yang A, Alston B, et al. Efavirenz Is a Significant Inducer of Simvastatin and Atorvastatin Metabolism: Results of ACTG A5108 Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 603].
437. Wire MB, Baker KL, Moore KHP, Weller S, Lou Y, Stein DS. The Pharmacokinetic (PK) Interaction of GW433908 (908) with Atorvastatin (ATO) and 908/ Ritonavir (RTV) with ATO (APV10013). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003. [Abstract 1622].
438. van Heeswijk R, Sabo JP, Cooper C, Cameron W, MacGregor TR, Elgadi M, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 35].
439. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16:569-77.
440. Stockley IH. Drug Interactions. 5^a Ed. Nottingham, Reino Unido: Pharmaceutical Press, 1999.
441. Aweeka F, Lizak P, Karan L, Kosel B, Au S, Weiner M, Lu M. The Effect of Ethanol on Protease Inhibitor Exposure in Chronic Heavy Ethanol Users. 10th

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 545].

442. Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson L, Stock P, Benet LZ. Two-year Evaluation of the Interactions between Antiretroviral Medication and Cyclosporine in HIV⁺ Liver and Kidney Transplant Recipients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 540].
443. Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz R, Robinson M, Gaedigk A, Kashuba ADM. A Two-way Drug Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Phenytoin. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 535].
444. Mummaneni V, Randall D, Chabuel D, Geraldles M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Clarithromycin (CLR) in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract H-1717].
445. Neff G, Tzakes A, Safdar K, Jayaweera D. Liver Transplantation in HIV, Complex Pharmacokinetic Interactions between Tacrolimus and Highly Active Antiretroviral Therapy. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March 2003. [Abstract 8.4].
446. Vogel M, Qurishi N, Lichterfeld M, Ziske C, Michaelis HC, Sudhop T, Rockstroh JK, Sauerbruch T, Spengler U. Management of drug to drug interactions between cyclosporin A and the proteinase-inhibitor lopinavir/ritonavir in an organ-transplanted HIV-infected patient. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 17-21, 2002. [Abstract 192].
447. Gries JM, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Soriano V, Borucki MJ, Piliero P, et al. Effect of Ribavirin on Intracellular and Plasma Pharmacokinetics of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Patients With HCV/HIV Co-infection: Final Results of a Randomized Clinical Study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 136LB].
448. van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor TR, Elgadi M, Harris F, Mayers D, et al. The effect of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID on the pharmacokinetics of fluconazole in healthy volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 20].
449. Voriconazol (Vfend®). Prescribing information. Pfizer, 2003 .

449a- Yeh RF, Gaver V, Park JJ, Patterson KB, Rezk N, Baxter-Meheux F, et al. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) inhibits intestinal to a greater extent than hepatic CYP3A activity, using Midazolam (MDZ) as a biomarker in healthy human volunteers [abstract

8]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

449b- Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Hughes E, Chung E, et al. Pharmacokinetic effect of Famotidine on Atazanavir with and without Ritonavir in healthy subjects [abstract 11]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

449c- van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede H, de Graaff M, Koopmans PP, Burger DM. The effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects [abstract 12]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

449d- Blenke A, Van der Lee M, Verweij-Van Wissen C, Rongen G, Koopmans P, Pharo C, et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers [abstract 13]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.

449e- Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al.; AIDS Clinical Trials Group A5108 Team. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:307-312.

449f- Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:e73-5.

449g- McCance-Katz EF, Pade P, Friedland G, Morse G, Moody D, Rainey P. Efavirenz Decreases Buprenorphine Exposure, but Is Not Associated with Opiate Withdrawal in Opioid Dependent Individuals [abst 653]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, 2005.

450. Guardiola JM, Manges MA, Domingo P, Martinez E, Barrio JL. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998;12:1395.

451. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:384-95.

452. Taburet AM, Naveau S, Zorza G, Colin JN, Delfraissy JF, Chaput JC et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:731-9.

453. Bossi P, Peytavin G, Lamotte C, Ait-Mohand H, Bonmarchand M, Ktorza N, Simon A, Delagerre C, Calvez V, Bricaire F, Costagliola D, Katlama C. High Indinavir Plasma Concentrations in HIV-1 Patients Co-infected with Hepatitis B or C Virus Receiving Indinavir and Ritonavir Low Dosages: A GENOPHAR

- Substudy. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 546].
454. Fiske W, Benedek I, Brennan J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1999. [Abstract 367].
 455. Kearney B, Liaw S, Yale K, Hayashi S, Namini H, Wolf J, Coakley D, Flaherty J. Pharmacokinetics following single-dose administration of tenofovir DF in patients with renal impairment. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 17-21, 2002. [Abstract 4].
 456. Lamson M, Maldonado S, Hutman H, et al. The effects of underlying renal or hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of nevirapine (Viramune®) [abstract TuPeB3301]. XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica, July 9-14, 2000. (Viramune®). XIII International AIDS Conference, Durban, Sudáfrica, July 9-14, 2000. [Abstract TuPeB3301].
 457. Leen C, Wat C, Nieforth K, Patel H. PK of T-20 in a patient with impaired renal function. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 17-21, 2002. [Abstract 191].
 458. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B et al. Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1 infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:642-3.
 459. Regazzi MB, Villani P, Zucchi P, Cusato M, Sighinolfi L, Catania A, Guaraldi G, Calzetti C, Giacomazzi D, Stoppini L, Rossi MC, Castelli P, Palvarini L, Maserati R. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in HIV/HCV co-infected patients with and without cirrhosis. 4rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, March 27-29, 2003. [Abstract 14:P3.5].
 460. Billaud E, Dailly E, Reliquet V, Breurec S, Perré P, Léautez S, Raffi F. A population approach to study the influence of HCV or HBV coinfection on nevirapine pharmacokinetics in hiv-1 patients. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, 2003. [Abstract 4.2/5].
 461. Dominguez S, Benhamou Y, Peytavin G, Astriti M, Simon A, Agher R, et al. Indinavir-ritonavir regimen (400 MG/100 MG BID) in HIV/HCV coinfecting patients in the hepadosc study: relationship between protease inhibitors plasma concentrations and liver lesions. The 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, July 13-16, 2003. [Abstract 995].
 462. Arribas J, Pulido F, Peng JZ, Kemmis S, Li JL, Lorenzo A. Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV and HCV co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency. 9th European AIDS Conference (EACS). 1st EACS resistance & pharmacology workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, 2003. [Abstract F2/6].

463. Harris M, Zalunardo N, Bonner S, Werb R, Valyi M, Montaner JSG. Use of Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Renal Toxicity in Patients Receiving Tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 750].
464. Kearney BP, Benhamou Y, Flaherty J, Sayre J, Yale K, Currie G, et al. Tenofovir Pharmacokinetics in Hepatic Impairment and Drug Interaction Potential with Agents Used to Treat Viral Hepatitis. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 600].
465. Lavrut T, Héripret L, Durant J, Séreni MA, Carsenti H, Dellamonica P, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-HCV-coinfected patients. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, April 1-3, 2004. [Abstract 8].
466. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Boudraa C, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of HCV or HBV Infection on Efavirenz Plasma Concentrations in HIV-infected Patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, 2004. [Abstract 837].

466a- Valdez H, Sabo J, Wruck J, Macgregor T, Garfinkel S, Chen L, et al. Tipranavir (TPV) Excretion Mass Balance and Metabolite Profile when Coadministered with Ritonavir (r) [abstract A-455]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.

466b- Wyles DL, Gerber J. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. Clin Infect Dis 2005;40:174-181.

466c- Bartlett JG. Pocket Guide to adult HIV/AIDS treatment. January 2005. Johns Hopkins HIV Care Program. Available at: <http://hopkins-aids.edu/publications/pocketguide/pocketgd0105.pdf> [Accessed September 6th, 2005].

466d- Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Amprenavir, a Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor, in Subjects with Normal or Impaired Hepatic Function. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:821-826.

466e- Dickinson L, Micheli V, Meraviglia P, Tjia J, Almond L, Regazzi M, et al. The impact of co-infection with hepatitis C or hepatitis B on lopinavir pharmacokinetics in patients infected with HIV [abstract WePe3.2C06]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

466f- Cooper C, van Heeswijk R, Bilodeau M, Kovacs B, Sabo J, MacGregor T, et al. The pharmacokinetics of single-dose and steady-state tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg in subjects with mild or moderate hepatic impairment [abstract TuPe 3.1B07]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.

467. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Evidence Suggesting Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV Co-infected Patients Receiving Ribavirin and Didanosine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003. [Abstract 546].
468. Hor T, Deshayes J, Banisadr F, Pol S, Rosenthal E, Carrat F, Perronne C, on behalf of the ANRS HC02 group. Concomitant ddI/d4T and IFN (Standard or Pegylated)/Ribavirin Treatments May Induce a High Risk of Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV infected Patients (ANRS HC02- RIBAVIC study). 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract H-1735].
469. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: Comparison of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. [Abstract LbOr20A].
470. Hsu A, Granneman R, Bertz R. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin Pharmacokinet 1998;35:275-91.
471. Yeh R, Gaver V, Park J, Patterson K, Rezk N, Baxter-Meheux F. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and CYP2C19 activity, as measured by warfarin and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004. [Abstract 13].
472. O'Mara E, Randall D, Passarell J, Steinberg S, Grasela D, Cirincione B. Population Pharmacodynamic Assessment of Atazanavir Exposure, Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase (UGT) 1A1 Genotype and Safety in Healthy Subjects. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002. [Abstract A-1253].
473. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2000;14:2895-902.
474. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B et al. Severe Hepatotoxicity During Combination Antiretroviral Treatment: Incidence, Liver Histology, and Outcome. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:259-67.
475. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. Jama 2000;283:74-80.
476. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of protease inhibitor containing antiretroviral regimen in

- human immunodeficiency virus-infected patients. 44:3451-3455. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-5.
477. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G. Hepatotoxicity in the U.S. Adults Clinical Trial Group. *Gastroenterology* 2001;A54.
 478. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
 479. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus infection and hepatic disease (AIDS Clinical Trials Group protocol 062). *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2732-7.
 480. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:363-6.
 481. Schaad HJ, Petty BG, Grasela DM, Christofalo B, Raymond R, Stewart M. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine (d4T) in patients with severe hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2793-6.
 482. Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi Y, Yasuoka A, Oka S. Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Jpn J Infect Dis* 1999;52:177-8.
 483. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Badley A, Cameron DW. Therapeutic Drug Monitoring of Nelfinavir in HIV Patients with Liver Disease. [Abstract 369]. 1999. Chicago, IL.
 484. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:108-15.
 485. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:821-6.
 486. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
 487. Perez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS Res.Hum.Retroviruses* 2003;19:1083-9.

488. 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.

~~489. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, Peters M, Koziel M, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C, AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. A Randomized, Controlled Trial of PEG Interferon-alfa 2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa 2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004 [Abstract 110].~~

489a. 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 patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.

~~490. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez Torres M, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa 2a + Ribavirin vs Interferon-alfa 2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004 [Abstract 112].~~

490a. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.

~~491. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, et al. Final Results of ANRS HC02 RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated Interferon-alfa 2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa 2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004 [Abstract 117LB].~~

491a. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani, Benzekri et al. Pegylated Interferon alfa 2 b vs standard interferon , plus ribavirin, for chronic Hepatitis C in HIV-Infected patients. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848

491b. 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 coinfecting patients. *AIDS* 2004; 18:F27-F36.

492. Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E. Potentiating effect of ribavirin on the anti-retrovirus activity of 3'-azido-2,6-diaminopurine-2',3'-dideoxyriboside in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 1989;11:161-71.
493. Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1613-7.
494. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:235-46.
495. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19 Suppl 1:17-24.
496. Hittinger-Chalucet G. Mitochondrial toxicity in HIV/HVC coinfecting patients treated with ribavirin, interferon alpha and antiretroviral therapy. X International AIDS Conference, Barcelona, 2002 [Abstract TuPeB4516.].
497. Perronne C, Sadr FB, Morand P, Lunel F, Rosenthal E, Pol S et al. Adverse events in HIV/HCV-coinfecting-patients with interferon alfa2b and ribavirin (ANRS HC 02 Ribavir trial). *Antiviral Therapy* 2003;8.
498. Mauss S, Larrey D, Valenti W, Torriani F, Dieterich D, Passet S et al. Risk factors for hepatic decompensation in cirrhotic patients with HIV/HCV co-infection treated with pegylated interferon- α or interferon- α and ribavirin, or placebo. *Antiviral Therapy* 2003;8.
499. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1032-5.
500. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodriguez M, Martinez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV co-infection. *AIDS* 1999;13:1002-3.
501. Cooper D, Dore G, Pozniak A, DeJesus E, Tran S, Sayre J, Lu B, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Combination Therapy Compared to Lamivudine Alone for HBV in Therapy-naïve HIV/HBV Co-infected Patients: 48-week Interim Results. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 825].
502. Marcelin AG, Tubiana R, Benhamou Y, Katlama C, Calvez V, Thibault V. Long-term tenofovir treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B in HIV Co-infected patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 824].

503. Piketty C, Pellegrin I, Katlama C, Rozenbaum W, Neau D, Le Teuff G, Tamalet C, et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Hepatitis B Virus in HIV-co-infected Patients: The TECOVIR Study. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 834].
504. Benhamou Y, Thibault V, Calvez V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. 3-Year Treatment with Adefovir Dipivoxil in Chronic Hepatitis B Patients with Lamivudine-resistant HBV/HIV Co-infection, Results in Significant and Sustained Clinical Improvement. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 835].
505. Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K, Mondou E, Sorbel J, Dalton M, Rousseau F. Emtricitabine Therapy for Hepatitis Infection in HIV+ Patients Co-infected with Hepatitis B Virus: Efficacy and Genotypic Findings in Antiretroviral Treatment-naïve Patients. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 836].
- 505a. Pessoa W, Gazzard B, Huang A, Brandao-Mello C, Cassetti L, Correa M, et al. Entecavir in HIV/HBV co infected patients: safety and efficacy in a phase II study (ETV-038). En 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 (abstract 123).
506. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
507. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Jama* 2000;283:1167-74.
- 507a. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, November 17, 2005. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Consulta : 20/11/2005.
508. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
509. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000;355:2237-44.
510. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:1879-91.
- 510a. Riley LE, Yawetz S. Case 32-2005. A 34-year-old HIV-positive woman who desired to become pregnant. *N Engl J Med* 2005; 353: 1725-32.

511. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
512. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
513. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpin ER, Meda N, Greenberg AE et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16:631-41.
514. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
515. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003;362:859-68.
- ~~516. Eshleman SH, Mraena M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;15:1951-7.~~
- 516a. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, MacIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005; 192:16-23.
517. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J.Infect.Dis.* 2002;186:181-8.
518. Beckerman KP. Long-term findings of HIVNET 012: the next steps. *Lancet* 2003;362:842-3.
519. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285:2083-93.
520. Apilánez M, Iribarren JA, Echeverría J, Landa J, Arrizabalaga J, Larraz J, Rodríguez-Arrondo FJ, Von Wichmann MA, Camino X. Evolución de la transmisión vertical del VIH en Gipuzkoa: la experiencia de 20 años. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao, 16-19 de mayo de 2004 [Abstract 26].

521. Thorne C, Newell ML, European Collaborative Study. Pregnancy Outcome in ART-Treated HIV-Infected Women in Europe. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 98].
522. Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, Burchett S, Read J, Cababasi M, McNamara J, Ciupak G. Mother-to-Child HIV Transmission Risk According to Antiretroviral Therapy, Mode of Delivery, and Viral Load in 2895 U.S. Women (PACTG 367). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 99].
523. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 2002;29:484-94.
- 523a. Morris AB, Dobles JR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:30-33.
524. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:1863-70.
525. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/ Consulta: 23/3/2004.
526. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January July 2004. ~~Registry Coordination Center, editor. 2003. Wilmington NC. 2004.~~ En: www.apregistry.com (acceso, 20/11/2005).
527. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter, January 5, 2001.
528. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently Identified Adverse Events Secondary to NRTI Therapy in HIV-Infected Individuals: Cases from the FDA's Adverse Event Reporting System (AERS). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24-28, 2002; Seattle, Wash. [Abstract LB14].
529. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy as a result of antiretroviral medication. 7th Annual Conference of The British HIV Association, 2001 [Abstract 23].
530. Boehringer-Ingelheim. Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE (nevirapine). www.viramune.com Consulta: 23/3/2004.
531. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.

532. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9.
533. Fiore S, Newell ML, Thorne C. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004;18:933-8.
534. Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, June 23, 2004. <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Consulta : 04/07/2004.
535. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997;102:9-15.
536. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, Schable CA, McKibben PS, Bandea CI et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. The CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1993;118:913-9.
537. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-8.
538. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
539. Expert Advisory Group on AIDS. Guidelines on post-exposure prophylaxis for health care workers occupationally exposed to HIV. London: Department of Health, 1997.
540. Grob PM, Cao Y, Muchmore E, Ho DD, Norris S, Pav JW et al. Prophylaxis against HIV-1 infection in chimpanzees by nevirapine, a nonnucleoside inhibitor of reverse transcriptase. *Nat Med* 1997;3:665-70.
541. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1996;125:497-501.
542. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
543. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-6.

544. Tack PC, Bremer JW, Harris AA, Landay AL, Kessler HA, Kuritzkes DR. Genotypic analysis of HIV-1 isolates to identify antiretroviral resistance mutations from source patients involved in health care worker occupational exposures. *Jama* 1999;281:1085-6.
545. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, Respass RA, Orelie JG, Mendelson MH et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003;24:724-30.
546. Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. Italian Registry of Post-Exposure Prophylaxis. *Lancet* 2000;355:1556-7.
547. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
548. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996;10 Suppl A:75-82.
549. Centers for Disease Control and Prevention. Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service statement. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-14.
550. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92:388-94.
551. Peña JM, Arribas J. Profilaxis postexposición no ocupacional al VIH: ¿espada de dos filos? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:105-7.
552. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001;183:707-14.
553. Roland MD. Prophylaxis following non-occupational exposure to HIV. University of California San Francisco HIV InSite Knowledge. <http://hivinsite.ucsf.edu> Consulta: 10/5/2004.
- 553a. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ 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.
554. Bernasconi E, Jost J, Ledergerber B, Hirschel B, Francioli P, Sudre P. Antiretroviral prophylaxis for community exposure to the human immunodeficiency virus in Switzerland, 1997-2000. *Swiss Med Wkly* 2001;131:433-7.

555. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1494-5.
556. Dilley JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *N Engl J Med* 1997;337:501-2.
557. van der Straten A, Gomez CA, Saul J, Quan J, Padian N. Sexual risk behaviors among heterosexual HIV serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *AIDS* 2000;14:47-54.
558. Waldo CR, Stall RD, Coates TJ. Is offering post-exposure prevention for sexual exposures to HIV related to sexual risk behavior in gay men? *AIDS* 2000;14:1035-9.
559. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Bamberger JD, Kohn RP et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.
560. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:15161-6.
561. Davey RT, Jr., Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15109-14.
562. Altfeld M, Walker BD. Less is more? STI in acute and chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2001;7:881-4.
563. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F29-40.
564. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost S, Marfil S, Paredes R et al. HIV dynamics and Tcell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F19-27.
565. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, Garcia F, Le Braz M, Mestre G et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2003;163:1220-6.
566. Deeks SG, Hoh R, Grant RM, Wrin T, Barbour JD, Narvaez A et al. CD4+ T Cell Kinetics and Activation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Who Remain Viremic Despite Long-Term Treatment with Protease Inhibitor-Based Therapy. *J Infect Dis* 2002;185:315-23.

567. Tarwater PM, Parish MA, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1541-8.
568. Mussini C, Bugarini R, Perno CF, Antinori A, Borghi V, Bertoli A et al. Kinetics of CD4 cells after discontinuation of antiretroviral therapy in patients with virological failure and a CD4 cell count greater than 500 cells/microl. *AIDS* 2002;16:1551-4.
569. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of Prolonged Discontinuation of Successful Antiretroviral Therapy on CD4 T Cells: A Controlled, prospective Trial. *AIDS* 2004;18:439-46.
570. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, Chetchotisakd P, Vibhagool A, Wicharuk S et al. Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS* 2003;17:F33-F37.
571. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003;188:388-96.
572. Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, Hirschel B, Perrin L, Swiss HIV Cohort Study. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2002;8:411-5.
573. Arnedo-Valero M, García F, Gil C, et al. Risk of developing selected de novo resistance mutations during structured therapy interruption in chronic HIV-1 infection. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 668]. 2004.
574. Davey RT, Jr., Murphy RL, Graziano FM, Boswell SL, Pavia AT, Cancio M et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with antiretroviral therapy: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;284:183-9.
575. Emery S, Capra WB, Cooper DA, Mitsuyasu RT, Kovacs JA, Vig P et al. Pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of interleukin-2 therapy in adult human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2000;182:428-34.
576. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, Chouquet C, Tubiana R, De Sa M et al. Interleukin -2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082. *AIDS* 2002;16:2027-34.
577. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;284:2193-202.

578. Lopez-Aldeguer JL, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Kindelán JM. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección VIH: su utilidad en el tratamiento de rescate. En prensa 2004.
579. Geleziunas R, Gallagher K, Zhang H, Bacheler L, Garber S, Wu JT et al. HIV-1 resistance profile of the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor beta-D-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro-5-fluorocytidine (Reverset). *Antivir Chem Chemother* 2003;14:49-59.
580. Murphy RL, Schürmann D, Beard A, et al. Tolerance and potent anti-HIV-1 activity of Reverset following 10 days of mono-therapy in treatment-naïve individuals. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 137].
581. Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res* 2004;62:57-64.
582. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:11-20.
583. Thompson M, Richmond G, Kessler H, et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003 [Abstract 554].
584. Bethell R, Adams J, De Muys J, et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8--11, 2004 [Abstract 138].
585. Cahn P, Lange J, Cassetti I, et al. Anti HIV-1 activity of SPD 754, a new NRTI: Results of a 10 day monotherapy study in treatment naïve HIV patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Abstract LB15].
586. Gruzdev B, Rakhmanova A, De Kier K, et al. TMC 125 is a highly potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) in antiretroviral (ART)-naïve, HIV-1 infected subjects. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001 [Abstract I-668].
587. Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni PG, Staszewski S, Arasteh K et al. An open-label assessment of TMC 125- a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS*. 2003 ;17 :F49-54. *AIDS* 2003;17:F49-54.
588. McCallister S, Valdez H, Curry K, MacGregor T, Borin M, Freimuth W et al. A 14-Day Dose-Response Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Nonpeptidic Protease Inhibitor Tipranavir in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:376-82.

- 589. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:S91-S94.
- 590. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, van den Eynde CH, DeCian W, Wang Y et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000;14:1943-8.
- 591. Plosker GL, Figgitt DP. Tipranavir. *Drugs* 2003;63:1611-8.
- 592. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3123-9.
- 593. Reynes J, Rouzier R, Kanouni T, et al. SCH C: Safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1 infected subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002 [Abstract 1].
- 594. Eron JJ, Gulick RM, Bartlett JA, Merigan T, Arduino R, Kilby JM et al. Short-term safety and antiretroviral activity of T-1249, a second-generation fusion inhibitor of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1075-83.
- 595. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38.

Tabla1. Estudios prospectivos del uso de pruebas de resistencias.

Estudio	Diseño	Número de pacientes	Duración (semanas)	% pacientes en primer fracaso terapéutico.	Cambio en CVP Log ₁₀ cop/mL	% pacientes con CV < 400 copias/mL
VIRADAPT	GT vs PCH	108	24	~40	-1.15 vs -0.67 (p=0.05)	32% vs 14%† (p=0.067)
GART	GT vs PCH	153	12	~50	-0.94 vs -0.47 p=(0.003)	34% vs 22%
ARGENTA	GT vs PCH	174	12	~50	No disponible	27% vs 12%‡ (p=0.02)
		174	24	~50	No disponible	21% vs 17%‡ (p=NS)
HAVANA	GT vs PCH§	326	24	23	-1.1 vs -0.8 (p=0.02)	57% vs 42% (p<0.01)
VIRA 3001	FT vs PCH	274	16	100	-1.23 vs -0.87 (p=0.004)	45% vs 34% (p=0.099)
CCTG575	FT vs PCH	256	24	~80	-0.71 vs -0.69 (p=NS)	48% vs 48%‡
NARVAL	GT vs FT vs PCH§	541	12	~30	-0.94 vs -0.93 vs -0.75 (p=NS)	41% vs 33% vs 34% (p=NS)

GT= genotipo; FT= fenotipo; PCH: Práctica Clínica Habitual

† Límite de detección: 200 copias/mL

‡ Límite de detección: 500 copias/mL

§ Los estudios de resistencias eran interpretados por expertos

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

A. Pacientes sin TAR previo

Mujeres embarazadas (recomendar)

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

Profilaxis post-exposición (considerar en caso índice).

B. Pacientes pretratados

Recomendar en todos los fracasos.

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

LINFOCITOS CD4+/μL	PACIENTES ASINTOMÁTICOS
< 200	RECOMENDAR SIEMPRE
200- 350	RECOMENDAR EN LA MAYORÍA DE LAS OCASIONES*
> 350	DIFERIR

* En general a los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L se debe recomendar el inicio de TAR. Sin embargo en determinadas circunstancias se podría diferir el mismo: cuando los linfocitos CD4 se mantienen de manera estable en una cifra más próxima a 350 células/ μ L y tienen una carga viral baja (aproximadamente inferior a 20.000 copias/ml).

Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral recomendadas en pacientes con infección crónica por el VIH, no tratados previamente.

Pautas preferentes
2 AN + 1 NN
2 AN + lopinavir/r
Pautas alternativas
2 AN + IP potenciado o no
Pautas en caso de no poder utilizar NN ó IP
3 AN

Tabla 5. Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa.

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A (1)	B	C
	Zidovudina (AZT) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Didanosina (ddI)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz Nevirapina (2) Lopinavir/r
PAUTAS ALTERNATIVAS	Atazanavir potenciado e-ne con r (3) + 2 AN Saquinavir/r + 2 AN(1) Nelfinavir + 2 AN(1) Indinavir potenciado e-ne con r + 2 AN(1) Fosamprenavir potenciado e-ne con r + 3TC + ABC		
PAUTAS EN CASO DE NO PODER UTILIZAR IP O NN	ABC + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con Saquinavir- CGD no potenciado. Pautas con algunas combinaciones de AN(4) ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T (estavudina) + ddI + ABC		

- (1) Los datos disponibles sugieren que 3TC y FTC son fármacos que pueden utilizarse indistintamente (nivel C). Las combinaciones de AN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son AZT + 3TC, TDF + 3TC, ABC + 3TC y ddI + FTC. La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (nivel A). Entre las combinaciones de 2 AN de elección para formar parte de regímenes triples de inicio, la pauta TDF + 3TC ha demostrado una en combinación con Efavirenz ser superior, a corto plazo (48 semanas), a la pauta AZT + 3TC. Esta última la combinación AZT + 3TC es una pauta sencilla, eficaz, con un perfil de toxicidad aceptable y con una amplia experiencia clínica. La combinación ABC + 3TC es equivalente a AZT + 3TC. Dependiendo del tercer fármaco elegido, con algunas combinaciones de 2 AN de elección no existe amplia experiencia, como con ABC + 3TC y ddI + FTC utilizados con nevirapina, con lopinavir/r ni con atazanavir/r. La pauta TDF + 3TC ha demostrado una alta eficacia en combinación con Efavirenz. No se han realizado estudios sobre el uso de TDF y 3TC en combinación con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF + FTC (en combinación con Lopinavir/r). No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC con nevirapina. La combinación de d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, aunque produce más alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica. Por ello la combinación d4T + 3TC se considera una pauta alternativa. La combinación d4T + ddI debe evitarse por su toxicidad y, además, no está recomendada en mujeres embarazadas, por el riesgo de desarrollo de acidosis láctica grave, o incluso fatal, con pancreatitis o esteatosis hepática. La combinación TDF + ddI no se recomienda por datos insuficientes respecto a su eficacia, tolerancia y posología.
- (2) Este comité considera que tanto Efavirenz como Nevirapina pueden ser una buena opción en el TAR de inicio. En la elección de un fármaco u otro se debe tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas (nivel C).
- (3) Atazanavir no está aprobado (ni evaluado) por la EMEA para uso en pacientes sin tratamiento previo y su eficacia se ha demostrado con AZT+3TC. Es de cómoda administración (una vez al día) y parece tener un buen perfil lipídico.
- (4) AZT + d4T, FTC + 3TC, cualquier combinación que incluya el ddC.

Notas. AN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (tenofovir); r: ritonavir a dosis bajas; Saquinavir-CGD: saquinavir cápsulas de gelatina dura.

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

Tabla 6: Ventajas e inconvenientes de las combinaciones del tratamiento antirretroviral.

Combinaciones de antirretrovirales	Ventajas	Inconvenientes
2 AN + 1/2 IP	- Combinación con mayor tiempo de experiencia. - Eficacia clínica demostrada.	- Posología compleja. - Interacciones farmacocinéticas. - Dificulta futuros tratamientos con IP. - Toxicidad limitante a medio-largo plazo.
2 AN + 1 NN	- Permite diferir IP - Posología sencilla.	- Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave. - Interacciones farmacocinéticas. - Invalida futuros tratamientos con NN.
3 AN	- Permite diferir IP y NN - Posología sencilla.	- Pocos datos en pacientes con inmunosupresión grave. - Menor eficacia que pautas con EFV. - Menor eficacia que IDV en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml. - Limita futuros tratamientos con AN.

AN = Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NN = Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP = inhibidores de la proteasa.

Tabla 7: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALÓGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS.

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Nombre comercial	<i>Retrovir®</i> <i>ZidovudinaCombinopharm®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i>	<i>Videx®</i>	<i>Hivid®</i>	<i>Zerit®</i>	<i>Epivir®</i> <i>*Combivir®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Emtriva®</i> <i>****Truvada®</i>	<i>Ziagen®</i> <i>**Trizivir®</i> <i>***Kivexa®</i>	<i>Viread®</i> <i>****Truvada®</i>
Dosis recomendada	250-300 mg BID	<60 Kg.: 250 mg QD ó 125 mg BID >60 Kg: 400 mg QD ó 200 mg BID	0,75 mg TID	<60 Kg: 30 mg BID >60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID	300 mg QD
Presentaciones comerciales	caps. 100, 250 mg y comp 300 mg. sol. oral 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	comp 25, 50,100, 150 y 200 mg. cáps entéricas de 125, 200, 250 y 400 mg. sol. oral 5 y 10 mg/ml	comp 0.75 mg	caps. 15, 20, 30 y 40 mg sol. oral 1mg/ml	comp. 150 mg comp. 300 mg sol. oral 10 mg/ml	cáps 200 mg	comp. 300 mg sol. oral 20 mg/ml	comp. 300 mg
Biodisponibilidad . oral	60-70%	30-40% Espaciar 2h con algunos fármacos ¹	85% Espaciar 2h con antiácidos e isoniácida	85%	85%	93% (cáps) 75% (sol oral)	83%	40% (profármaco con alimentos)
Vida media Suero	1,1 horas	1,6 horas	1,2 horas	1 hora	5-7horas	10 horas	1,5 horas	10-14 horas (profármaco con alimentos)
Vida media intracelular	3 horas	25 horas	3 horas	3,5 horas	16-19 horas	39 horas	20,6 horas (carbovir trifosfato)	12-15 horas (en linfocitos activados) 33-50 horas (en el resto de linfocitos)

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Cmax	1,8µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	1,8µg/ml (7,8µM)	3,0 µg/ml (10,7 µM)	362 ng/ml (1,2 µM)
CI50	0,061µg/ml (0,23 µM)	0,116 µg/ml (0,49 µM)	0,0004-0,04 µg/ml (0,0019-0,19 µM)	0,002-0,9 µg/ml (0,0089-4µM)	0,002-0,3 µg/ml (0,0087-1,308 µM)	0,00032-0,124 µg/ml (0,0013-0,5 µM)	0,07-1,04 µg/ml (0,26-3,7 µM)	<3 ng/ml (<0,01 µM)
Penetración en LCR	50-85%	20%	20%	40%	10%	No se dispone de datos	27-33%	No se dispone de datos
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB
Restricción dietética	No	Sí	No	No	No	No	No	Administrar junto con alimentos

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 13%	Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa	Metabolismo sistémico escaso. TDF (profármaco) es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas. 70-80% renal inalterado
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado) y fecal <10%	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 86%	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	B	C	B
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal. Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis Hepática ²	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento transaminasas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis Hepática ²	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación CPK Anemia/neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Hipersensibilidad (4%) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática ²	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Interacciones								
Asociaciones contraindicadas	D4T	ddC Ribavirina TDF Evitar la asociación ddl+d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas.	ddl, 3TC, FTC Disulfiram Metronidazol Pentamidina IV Vincristina	AZT Evitar la asociación ddl+d4T por incremento del riesgo de lipoatrofia periférica, al menos en pautas de inicio y en mujeres embarazadas.	ddC FTC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas NRAD)	3TC ddC	No se han descrito hasta el momento	No se han descrito hasta el momento Atazanavir no potenciado ddl
Inmunosupresores	<i>In vitro</i>, el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de abacavir, ddl y tenofovir de forma dosis-dependiente. En cambio, el ácido micofenólico mostró antagonismo <i>in vitro</i> con AZT y d4T. Se desconoce su significado clínico. Posible aumento nefrotoxicidad con la asociación de tenofovir a ciclosporina ó tacrolimus.							
Interferon/ Ribavirina	Se recomienda evitar la asociación de ddl y ribavirina, ya que se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial y pancreatitis. Ribavirina³ ha mostrado inhibir <i>in vitro</i> la fosforilación intracelular de AZT y d4T. Sin embargo, en pacientes coinfectados por VIH y VHC no se ha observado esta interacción negativa a nivel de fosforilación intracelular entre ribavirina y AZT, d4T ó 3TC (subestudio del APRICOT). Con el interferón beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) se han descrito aumentos de 3 veces en la vida media AZT y con interferón alfa (Intron®, PegIntron®, Roferon A®, Wellferon®) ↑36% AUC AZT (↑ riesgo toxicidad hematológica). Algunos autores recomiendan reducir la dosis de AZT un 50-75% en combinación con interferon beta. Con interferon alfa la interacción es menor y probablemente no requiera ajuste de dosis. Estudios <i>in vitro</i> han mostrado sinergia entre AZT e interferon alfa frente a la inhibición del VIH.							
Metadona (MT)	Puede ↑Cp AZT	↓41% AUC ddl (↑ dosis ddl en comprimidos tamponados o usar cápsulas entéricas)	No hay datos	↓27% AUC d4T. NRAD	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero ↑ MT	NRAD

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddl	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Emtricitabina FTC	Abacavir ABC	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ⁴
Otros	Ganciclovir: ↑riesgo toxicidad hematológica. Probenecid: evitar ó reducir 50% AZT	Tenofovir: ↑40% AUC ddl. Sin cambios tenofovir. Ajuste de dosis ddl: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día. (en este caso ddl se puede administrar juntos con o sin una comida ligera). Con alopurinol, reducir a la mitad la dosis de ddl.	Nefrotóxicos: posible ↑Cp ddC Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de ddC. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral. Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal: riesgo de acúmulo de ambos	Doxorrubicina <i>in vitro</i> interfiere la fosforilación de d4T. Se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control estrecho de la carga viral.	Nefrotóxicos: posible ↑Cp 3tC Precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción activa por el sistema de transporte catiónico orgánico): riesgo de acúmulo de ambos.	Nefrotóxicos: posible ↑Cp FTC precaución con fármacos que se eliminan por vía renal (secreción tubular activa): riesgo de acúmulo de ambos. Emtricitabina no ha mostrado efecto inhibitor sobre las principales isoenzimas del citocromo P450 ni sobre la glucuronidación, por lo que no es de esperar que se produzcan interacciones metabólicas importantes a este nivel.	Clorpromacina, disulfiram e isoniácida ↑ Cp de ambos.	Didanosina: ↑40% AUC ddl. Sin cambios tenofovir. Ajuste de dosis ddl: ≥60 kg: 250 mg/día; <60 kg: 200 mg/día (en este caso se pueden administrar juntos con o sin comida) Con ATV utilizar ATV/RTV 300/100 mg c/24h. Nefrotóxicos y/o fármacos que inhiben o compiten por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos por aumento de concentraciones plasmáticas. Probenecid podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir.

AUC : Área bajo la curva; **BID**: dos veces al día; **Cp**: Concentración plasmática; **NRAD**: No requiere ajuste de dosis; **QD**: una vez al día; **TID**: tres veces al día.

*Combivir®: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg y 3TC 150 mg. **Trizivir® : asociación a dosis fijas de AZT 300 mg, 3TC 150 mg y abacavir 300 mg. ***Kivexa®: asociación a dosis fijas de 3TC 300 mg y abacavir 600 mg; ****Truvada®: asociación a dosis fijas de tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg.

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

² Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

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

⁴ Tenofovir se elimina mayoritariamente por vía renal y no actúa como sustrato, inductor ó inhibidor del citocromo P-450, por lo que no se espera que tenga interacciones relevantes de carácter metabólico.

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

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.

Tabla 8: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS.

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Nombre comercial	<i>Viramune®</i>	<i>Sustiva®</i>
Dosis recomendada	200 mg QD x 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD
Presentaciones comerciales	comp. 200 mg	caps. 50, 100 y 200 mg y 600 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	66% (aumenta con comida con contenido graso)
Cmax	200mg/24h : 3,6µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24h: 4,5µg/ml (17 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)
Cmin	1,9 µg/ml (7,13 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)
CI 50	0.0026-0.026 µg/ml (0.01-0.1 µM)	(CI 90-95) : 0.00014-0.0021 µg/ml (0.00046-0.0068 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Niveles de LCR	45%	69%
Vida media plasmática	25-30 horas	40-50 horas
Restricción dietética	No	No
Metabolización	Hepática CYP3A4 (Inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 34% Heces 16-61%
Seguridad Embarazo (FDA)	C	C
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Interacciones		
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Ketoconazol Rifampicina Saquinavir ¹	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Claritromicina Deriv. ergotamina Midazolam Pimozida Saquinavir (como único IP) Terfenadina Triazolam Voriconazol
<u>Antimicobacterianos:</u>		
- Rifampicina	Un estudio con un limitado número de pacientes <i>naive</i> al TAR mostró resultados clínicos y virológicos favorables con la combinación de rifampicina y nevirapina a las dosis habituales. Sin embargo, datos del estudio ANRS 088 en pacientes muy pretratados, la mayoría <i>naive</i> a NN, muestran niveles muy bajos de NVP (aún en ausencia de rifampicina). Precaución-monitorear estrechamente eficacia.	↓25% AUC EFV. Valorar ↑dosis EFV a 800 mg/día en función del peso y situación clínica. Rifampicina NRAD.
- Rifabutina	NRAD	450-600 mg/día rifabutina ó 450-600 mg 3veces /semana
- Claritromicina	NRAD	↓39% AUC claritromicina. No recomendado. Se puede usar azitromicina como alternativa

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
<u>Antiepilépticos:</u>		
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico	Precaución. Monitorizar niveles de antiepiléptico
<u>Anticoncentivos orales:</u>	↓19% AUC etinilestradiol. Utilizar métodos alternativos	↑37% AUC etinilestradiol (no hay datos con dosis múltiples). Utilizar métodos alternativos
<u>Estatinas:</u>	Con atorvastatina, lovastatina y simvastatina, monitorizar eficacia estatina. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable	Se han descrito reducciones del 58% en el AUC de simvastatina, del 43% en el AUC de atorvastatina y del 40% en el AUC de pravastatina. No hay datos para lovastatina y fluvastatina. Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis, que debe realizarse de forma gradual.
<u>Inmunosupresores:</u>	Posible ↓Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia del inmunosupresor. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, una vez ajustada, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. En pacientes con TOH, la dosis de tacrolimus requerida en pacientes tratados con NVP fue similar a la utilizada en VIH negativos.	Con ciclosporina una vez ajustada la dosis, ésta se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, EFV redujo de forma importante los niveles de tacrolimus en pacientes con TOH. Con el resto, teóricamente posible ↓Cp (aunque también podría ↑Cp) de prednisona y sirolimus. Monitorizar niveles/eficacia-toxicidad del inmunosupresor.
<u>Interferón/Ribavirina</u>	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los no nucleósidos. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los no nucleósidos. Se recomienda una monitorización más estrecha de los efectos secundarios a nivel de SNC con la combinación de efavirenz e interferon.	
<u>Metadona</u>	Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8º-10º día.	Posible síndrome abstinencia Puede requerir ↑ dosis MT del 8º-10º día. Buprenorfina podría ser una alternativa con menor riesgo de sd. abstinencia (datos limitados).

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Antirretrovirales IP		
- IDV	↓30% AUC IDV. Valorar ↑ 1000 mg c/8h IDV en función de sus Cp (elevada variabilidad interindividual) ó usar IDV/RTV 800/100 mg c/12h. NRAD NVP	↓31% AUC IDV con 200 mg/día de EFV. ↑ 1000 mg c/8h IDV ó usar IDV/RTV 800/100 mg c/12h. NRAD EFV
- RTV	NRAD	↑18% AUC RTV, si intolerancia ↓RTV 500 mg c/12h. NRAD EFV. Monitorizar transaminasas
- SQV	No recomendado con Invirase® como único IP (↓27% AUC) ¹ . No hay datos con Fortovase®. NRAD NVP	No recomendado con SQV como único IP (↓62% AUC Fortovase®) ²
- NFV	NRAD	Si bien los estudios en voluntarios sanos no mostraron interacción, un estudio en pacientes <i>naive</i> mostró a las 32 semanas una tendencia no significativa a ↓C _{máx} y AUC NFV y ↓C _{min} NFV significativa.
- APV	En base a datos farmacocinéticos, ↑APV 1200 mg c/8h ó APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h. NRAD NVP	↑15% AUC EFV ↓36% AUC APV ↑APV 1200 mg c/8h ó APV/RTV 1200/200 mg c/12h ó APV/NFV a dosis plenas. Posiblemente APV/RTV 1200/300 mg c/24h (datos farmacocinéticos preliminares). NRAD EFV
- FOS-APV	Dos veces al día: dosis habitual FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h. Las dosis apropiadas no han sido establecidas. (Valorar FOS-APV/RTV 1400/300 mg c/24h en pautas una vez al día).	Dos veces al día: dosis habitual FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h (En investigación una vez al día: FOS-APV/RTV 1400/300 mg c/24h).
- LPV/r	↓22% AUC/↓55% C _{min} LPV. Valorar ↑ a 4 cáps c/12h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD NVP	↓20-25% AUC LPV. Valorar ↑ a 4 cáps c/12h Kaletra® si se sospecha susceptibilidad reducida a LPV (elevada variabilidad interindividual. Si es posible, determinar niveles plasmáticos LPV). NRAD EFV
- Atazanavir		Ajuste de dosis: atazanavir/RTV: 300/100 mg c/24h; EFV: 600 mg c/24h.

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Otros	Con fluconazol se ha descrito un aumento del doble en el AUC de NVP junto con aparición de hepatotoxicidad grave en el 25% de los pacientes. Puede ↓ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4³. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Voriconazol contraindicado (con 400 mg c/24h de EFV: ↓77% AUC voriconazol y ↑44% AUC EFV). Puede ↑ Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4³ aunque es más probable que las ↓. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.

AUC : área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (exposición al fármaco); **BID**: dos veces al día; Cp: concentración plasmática; **NRAD**: No requiere ajuste de dosis; **QD**: una vez al día; **TID**: tres veces al día.

¹ Saquinavir en cápsulas duras (Invirase®) puede asociarse con nevirapina si se combina con ritonavir (SQV/RTV 400-800/400 mg c/12h ó SQV/RTV 1000/100 mg c/12h), en cuyo caso datos preliminares han mostrado buenos resultados.

² Saquinavir puede asociarse con la dosis habitual de efavirenz si se combina con ritonavir (experiencia con SQV/RTV 400-800/400 mg c/12h ó 1000/100-200 mg c/12h ó SQV/NFV 600/750 mg c/8h).

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

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

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.

Tabla 9: INHIBIDORES DE LA PROTEASA- 1ª parte: indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir y fosamprenavir.

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I) Fortovase® (F)	Viracept®	Agenerase®	Telzir® (Se comercializará próximamente)
Dosis	800 mg TID	600 mg BID (=7,5 ml BID)	(I) 600 mg TID (F) 1200 mg TID	750 mg TID ó 1250 mg BID	1200 mg BID (cáps.) 1200 mg + 200 mg RTV QD	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 hora ddl y omeprazol	Escalada dosis: Día 1: 300 mg (3,25 ml) BID Días 3-5: 400 mg (5 ml) BID Días 5-7: 500 mg (6,25 ml) BID Días >7: 600 mg (7,5 ml) BID. (1,25 ml= 100 mg) Tomar con comida	(I-F) Tomar con comida grasa.	Tomar con comida grasa	Evitar comidas con alto contenido en grasas Espaciar 1 hora ddl y antiácidos	Con ó sin alimentos
Presentación comercial	cáps. 200 y 400 mg	sol. oral 80 mg/ml cáps. 100 mg	(I-F) cáps 200 mg	comp 250 mg polvo (1 cuch 1g =50 mg de NFV)	cáps. 50 y 150 mg sol. oral 15 mg/ml	comp 700 mg
Biodisponibilidad Oral	30- 60%	80%	(I) 4-8% (F) 16-32%	20-80%	≥70% (cápsulas) sol. oral un 14% menor que las cáps.	No hay datos
Vida media plasmática	1,5-2 horas	3-5 horas	(I-F) 1-2 horas	3,5-5 horas	9 horas	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Cmax	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	I: 0,243 µg/ml (0,32 µM) F: 2,0 µg/ml (2,61µM)	3 µg/ml 4,52µM)	5,36 µg/ml (10,60µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h: 6,08µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h: 7,24µg/ml
Cmin	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13µM)	I: 75 ng/ml F: 216 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81µM)	0,28 µg/ml (0,554 µM)	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h: 2,12µg/ml FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h: 1,45µg/ml
Concentración inhibitoria	CI90: <0,07 µg/ml (<0.098 µM)	CI90: <0,1 µg/ml (<0.138 µM)	CI90: 0,1 µg/ml (0.13 µM)	CI95: 0.0046-0.13 µg/ml (0.007-0.196 µM)	CI50: 0.006 µg/ml (0,012 µM)	
Actividad	VIH-1.2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	B	B	C	
Efectos Adversos	Nefrolitiasis Intolerancia G-I. Hiperbilirrubinemia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia G-I (diarrea) Cefalea ↑ transaminasas Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Diarrea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia G-I (diarrea) Exantema Cefalea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Interacciones						
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxif. Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam, Éxtasis Flecainida Fluracepam Hypericum (Hierba de San Juan) Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Astemizol Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Deriv. ergotamina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Hypericum (Hierba de San Juan) Midazolam Nevirapina Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam.	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Hypericum (Hierba de San Juan) Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Hypericum (Hierba de San Juan) Lopinavir/ritonavir Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Antimicrobact.						
- Rifampicina	Contraindicado tanto con IDV como con IDV/RTV	↓35% AUC RTV. NRAD (RTV a dosis plenas). Monitorizar toxicidad hepática	Contraindicado SQV y SQV/r ⁹ como único IP	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
- Rifabutina (RFB)	1000 mg c/8h IDV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces/semana ⁰	RFB 150 mg 3 veces/semana ⁰	Contraindicado como único IP ^{0,2}	1000 mg c/8h NFV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces/semana ⁰	NRAD APV. RFB 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces/semana ⁰	NRAD FOS-APV/RTV. RFB 150 mg 3 veces/semana ⁰
- Claritromicina	NRAD	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .	NRAD	NRAD	NRAD	En presencia de RTV, ajustar dosis claritro si func. renal alterada ¹ .
Antiepilepticos:						
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Posible ↓Cp IDV. Monitorizar Cp antiepileptico y ARV. Con carbamazepina ↓Cp importantes. IDV importantes. Evitar asociarlos	Monitorizar Cp antiepileptico y ARV. RTV puede ↓Cp de fenitoína y lamotrigina	Contraindicados	Posible ↓Cp NFV. Monitorizar Cp antiepileptico y ARV.	Posible ↓Cp APV. Monitorizar Cp antiepileptico y ARV.	Posible ↓Cp APV. Monitorizar Cp antiepileptico y ARV.
Anticoagulantes orales	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.					
Anticonceptivos orales:	NRAD	↓40% etinilestradiol. Usar métodos alternativos	No hay datos	↓47% etinilestradiol. Usar métodos alternativos	Riesgo teórico de interacción. Usar métodos alternativos	Usar métodos alternativos
Antifúngicos imidazólicos	Con ketoconazol ↓IDV 600 mg c/8h. Con itraconazol posible ↑Cp IDV. Con fluconazol NRAD de ninguno. Con voriconazol + IDV 800 mg c/8h: NRAD. Con IDV/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Máx 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol. Con fluconazol NRAD de ninguno. Voriconazol contraindicado (estudio con 400 mg c/12h de RTV: ↓82% AUC voriconazol, AUC RTV sin cambios).	No se han descrito interacciones clínicamente importantes. Con Voriconazol y SQV+/RTV: no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.	No se han descrito interacciones clínicamente importantes. Con Voriconazol: no hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente (podría aumentar la toxicidad de ambos).	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol y ketoconazol. Con voriconazol y FOS-APV+/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.	Con FOS-APV/RTV no sobrepasar 200 mg/día de ketoconazol e itraconazol. Con voriconazol y FOS-APV+/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h está contraindicado). Se recomienda monitorizar estrechamente.

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con pravastatina interacción poco probable. SQV/RTV 400/400 mg c/12h ↓50% pravastatina (probablemente NRAD) y ↑x4.5 AUC atorvastatina (contraindicada).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día). Con SQV/RTV 400/400 mg c/12h ↓50% pravastatina (probablemente NRAD) y ↑x4.5 AUC atorvastatina (contraindicada).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable. Pravastatina es segura pero probablemente requiera aumento de dosis (↓47% AUC). Atorvastatina: existen alternativas más seguras. Asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. FOS-APV aumentó 2,3 veces el AUC de atorvastatina (10 mg/día): asociar con precaución (máximo 10 mg/día).
<u>Etanol:</u>	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP.					
<u>Inmunosupresores:</u>	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	RTV puede aumentar hasta 3 veces Cp ciclosporina, prednisona y tacrolimus. Possible ↑Cp sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia.	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Un paciente con trasplante de hígado requirió una reducción muy importante en la dosis de tacrolimus. Las Cp NFV no se alteraron. Micofenolato se glucuronida por lo que NFV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia.	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.	Possible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor.

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
<u>Inmunosupresores:</u>	La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo). Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 1mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r. También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej. mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP).					
<u>Interferón/ Ribavirina</u>	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los inhibidores de la proteasa.					
<u>Metadona(MT)</u>	<i>in vitro</i> ↑30% AUC MT. Probablemente NRAD	<i>in vitro</i> x2 AUC MT <i>in vivo</i> ↓36% AUC MT. ↑dosis MT.	NRAD	↓40-50% Cp MT en algunos pacientes. Solo requiere pequeños ↑dosis.	Algunos pacientes pueden requerir aumento de dosis de MT.	
Otros fármacos	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³. IDV puede aumentar 4.4 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafil (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4⁴->2D6⁵, ↑ó ↓ Cp si 2C9⁶ y ↓ Cp si CYP1A2⁷ y glucuronidación⁸. RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafil (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³. El zumo de pomelo aumenta los niveles de saquinavir. SQV puede aumentar 3.1 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafil (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ ↓ Cp de los que sufren glucuronidación⁸ Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafil (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h).	Puede ↑ ó ↓ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³, ya que es un inhibidor de este isoenzima pero los datos también sugieren que puede inducirlo. Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h). Esta interacción también se produce con vardenafilo (máx 2,5 mg c/24h y 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y con tadalafil (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h). Con FPV/r 700/100 mg c/12h se redujo aprox un 50% el AUC de paroxetina (20 mg/día).	

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Fosamprenavir
Antirretrovir. NN	(ver la tabla NN)					
Antirretrovirales IP						
- IDV		IDV/RTV: 800/100-200 mg c/12h. En investigación pauta IDV/RTV: 1200/200 mg c/24 h.	↑x4-8 AUC SQV (I ó F). Sin cambios AUC IDV. No hay datos sobre ajuste de dosis (antagonismo <i>in vitro</i> y complicado de dosificar).	NFV/IDV: 1250/1200 mg c/12h. (datos limitados)	No requiere ajuste de dosis.	No hay datos suficientes sobre ajuste de dosis.
- RTV			SQV/RTV: 400mg/400 mg BID SQV(I)/RTV: 1000/100 mg/12 h. En investigación SQV/RTV 1600/100-200 mg/24 h (preferiblemente en el desayuno). Invirase® asociado a RTV presenta mejor farmacocinética y se tolera mejor que Fortovase®.	RTV 100 ó 200 mg c/12h: ↑30% AUC NFV. En investigación NFV/RTV 2000/200 mg/24 h	APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h. APV/RTV 1200/200 mg c/24h. Con 100 mg c/12h RTV+APV, Cp RTV menores que combinado con IDV ó SQV. Se desconoce la importancia clínica.	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h (En investigación: FOS-APV/RTV 1400/200 mg c/24h).
- SQV				SQV(F)/NFV: 800/750 mg c/8h ó 1200/1250 mg c/12h. SQV(I)/NFV: 600/750 mg c/8h (en investigación 1000/1250 mg c/12h ó SQV/Ir 1000/100 mg c/12h + NFV 1250 mg c/12h)	-36% AUC APV. -18% AUC SQV(F) Según datos PK iniciales: APV/SQV/RTV 600/1400/200 mg c/12h	Datos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV-CGD/FOS-APV/RTV 1000/700/200 mg c/12h (Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos).
- NFV					APV/NFV 1200/1250 mg c/12h.(datos insuficientes)	No hay datos.

Tabla 9: INHIBIDORES DE LA PROTEASA- 2ª parte: lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir.

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Nombre comercial	Kaletra®	Reyataz®	(Se comercializará próximamente)
Dosis	400/100 mg BID	300/100 mg r/24 h ó 400 mg c/24h ^a	TPV/RTV 500-1250/200-100 mg c/12h
Recomendación	Tomar con comida	Tomar con comida	Tomar con comida
Presentación comercial	cáps 133/33 mg sol. oral 80/20 mg/ml	cáps 100, 150 y 200 mg	cáps 250 mg
Biodisponibilidad Oral	70%	Los alimentos aumentan entre un 35 y un 70% los niveles plasmáticos.	Los alimentos aumentan dos veces el AUC de TPV.
Vida media plasmática	5-6 horas	5-8 horas	6 horas
Cmax	10 µg/ml ABT-378 (15.9 µM)	---	---
Cmin	5,16 µg/ml ABT-378 (8.2 µM)	---	32 µM (TPV/RTV 500/200 mg c/12h). 67 µM (TPV/RTV 1200/200 mg c/12h).
Concentración inhibitoria	50:0.062 µg/ml (0.1µM)	50:0.002-0.004µg/ml (2.6 - 5.3 nM) 90: 0.007-0.012µg/ml (9-15 nM)	0,16-0,2 µM (aunque, debido a su elevada unión a prot plasmáticas, debería alcanzar entre 0,5 y 1 µM para mostrar actividad antiviral).
Actividad	VIH-1,2	VIH-1	VIH-1,2

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	No hay datos
Efectos Adversos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Hiperbilirrubinemia Intolerancia GI (diarrea) Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia GI (diarrea) Alteraciones SNC (vértigo, dificultad de concentración, enlentecimiento, cambios de humor). En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas.

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Fosamprenavir Éxtasis Flecainida Hypericum (Hierba de San Juan) Metanfetamina Midazolam¹⁰ Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina) Cisaprida Deriv. Ergotamina Hypericum (Hierba de San Juan) Irinotecan Midazolam Omeprazol y afines⁹ Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Teóricamente y debido a que habitualmente se administra en combinación con RTV, se recomienda evitar los siguientes fármacos: Astemizol Bupropion Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina) Éxtasis Flecainida Hypericum (Hierba de San Juan) Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Saquinavir Terfenadina Triazolam
Antimicobact.			
- Rifampicina	Contraindicado (en estudio LPV/r 400/400 mg c/12h). RFB 150 mg 3veces /semana⁰	Contraindicado (no hay datos) NRAD atazanavir RFB 150 mg 3veces /semana	Contraindicado (no hay datos) RFB 150 mg 3veces /semana⁰ No hay datos
- Rifabutina (RFB)			
- Claritromicina	Ajustar dosis claritro si func. renal alterada¹.	Reducir 50% la dosis de claritro. Se reducen las concentraciones de su metabolito 5-hidroxi-. Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC.	TPV: ↑60% AUC, x2 C_{min}; Claritro: no requiere ajuste de dosis de claritro. si la función renal es normal. No hay datos

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<u>Antiepilépticos:</u> - Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Con fenitoína, se han descrito ↓30% en el AUC de fenitoína, LPV y RTV y ↓ ≈ 50% Cmin LPV y RTV. Posible repercusión clínica. Monitorizar Cp de ambos fármacos. Con lamotrigina: se recomienda duplicar la dosis de lamotrigina.	Posible ↓Cp ATV. Monitorizar Cp antiepiléptico.	No hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de ambos.
<u>Anticoagulantes orales</u>	Los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.		
<u>Anticonceptivos orales:</u>	↓42% AUC etinilestradiol. Usar métodos alternativos	↑110% AUC noretindrona. ↑48% AUC etinilestradiol. NRAD.	No hay datos. Usar métodos alternativos
<u>Antifúngicos imidazólicos</u>	No se han descrito interacciones clínicamente importantes con fluconazol. Máx 200 mg/día de itraconazol y de ketoconazol. Con voriconazol y LPV/RTV no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Puede administrarse atazanavir con ketoconazol junto con una comida ligera sin que se requiera ajuste de dosis (estudio realizado con 200 mg c/24h de ketoconazol). Con voriconazol y ATV+/- RTV: no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.	Con fluconazol (100 mg c/24h), posible aumento de los niveles plasmáticos de TPV (datos limitados). Monitorizar toxicidad. Con voriconazol y TPV+/- RTV: no hay datos (con RTV 400 mg c/12h contraindicado). Monitorizar estrechamente.
<u>Estatinas:</u>	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. Con pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina y simvastatina contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. Atorvastatina: asociar con precaución (máximo 10 mg/día).	Lovastatina, simvastatina y fluvastatina contraindicadas. TPV/RTV aumentó 9 veces el AUC de atorvastatina. Utilizar preferiblemente pravastatina (interacción poco probable).
<u>Etanol:</u>	El uso agudo o crónico de etanol alteró mínimamente la farmacocinética de los IP.		

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
<u>Inmunosupresores:</u>	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. Micofenolato se glucuronida por lo que RTV podría ↓ sus Cp. Monitorizar niveles/eficacia. En un paciente, las dosis de ciclosporina tuvo que reducirse a 1/20 parte al añadir LPV/r. Con tenofovir no requiere ajuste de dosis. (¿?? Error de ubicación) La dosis de ciclosporina inicial debe ser aprox 1/10 de la habitual y puede requerir reducciones progresivas a lo largo del tiempo. En algunos casos la dosis al cabo de 2 años es tan sólo un 25% de la inicial (probablemente por aumento de la absorción intestinal a lo largo del tiempo). Tacrolimus: se ha descrito una interacción muy importante con LPV/r (pueden ser necesarios menos de 1mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/r. También se ha descrito interacción con otros IP (p. ej . mayor con NFV que con IDV, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP).	Posible ↑Cp ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus. Monitorizar niveles/toxicidad del inmunosupresor. En combinación con EFV ó con tenofovir, se recomienda ATV/RTV 300/100 mg c/24h.	No hay datos. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresor.
<u>Interferón/ Ribavirina</u>	Ribavirina: no existe evidencia de interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH. Interferón: su vía de eliminación no está claramente establecida así como tampoco su posible efecto inhibidor sobre el citocromo P-450 (ha mostrado p. ej. ↑Cp de teofilina y barbituratos). No hay datos con respecto a posibles interacciones con los inhibidores de la proteasa.		
<u>Metadona(MT)</u>	↓53% AUC MT. Habitualmente NRAD de metadona	Probablemente NRAD	No hay datos

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Otros fármacos	Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³. Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h). Podría también ↑Cp (aumento mucho menor) de los fármacos que se metabolizan a través del 2D6.⁵ Puede ↓Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP2C9/19⁶ ó sufren glucuronidación.⁸	Reducir dosis de diltiazem a la mitad. Posible aumento Cp sildenafil (max 25 mg en un periodo de 48h), vardenafilo (máx 2,5 mg c/72h si asociado a RTV) y tadalafilo (iniciar con 5 mg y no exceder 10 mg c/72h). Espaciar 12h con antihistamínicos-H2 y 1-2h con antiácidos. Contraindicado con omeprazol y afines. Puede ↑ Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4³ y UDP-glucuroniltransferasa 1A1.	Antiácidos: administrar TPV 1h antes ó 2h después de los antiácidos. Aunque con TPV/RTV se ha visto que predomina el efecto inhibidor enzimático de RTV, se recomienda mucha precaución, ya que TPV ha reducido los niveles plasmáticos de varios IP aún en presencia de RTV. (↓70% AUC de SQV, ↓ 45% el AUC de APV y ↓ 49% el AUC de LPV). Podría ocurrir también con otros fármacos.

Nombre genérico	Lopinavir/ Ritonavir (ver tabla NN)	Atazanavir	Tipranavir
Antirretrovir. NN Antirretrovirales IP			
- IDV	IDV 600-800 mg c/12h LPV/r NRAD		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. Monitorizar niveles plasmáticos.
- RTV	Una dosis adicional de RTV 100 mg c/12h: ↑46% AUC LPV y x2 Cmin LPV. Con LPV/r, las Cmin RTV son 3 veces menores que con 100 mg RTV c/12h asociado a IDV ó SQV	ATV/RTV 300/100 mg c/24h	TPV/RTV 500-1250/200-100 mg c/12h
- SQV	SQV 800-1000 mg c/12h + LPV/r dosis habitual (Datos farmacocinéticos iniciales).	ATV/SQV-CGD/RTV 300/1600/100 mg c/24h (datos iniciales).	Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓70% AUC SQV). Monitorizar niveles plasmáticos.
- NFV	NFV: 1000-1250 mg c/12h. LPV/r: pacientes con susceptibilidad reducida o experiencia previa a IP pueden requerir aumento de dosis.		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. Monitorizar niveles plasmáticos.
- APV	Ajuste dosis APV: posiblemente 750 mg c/12h (↓33%-NS- Cmin APV; con 600 mg c/12h ↓51% Cmin APV). En pacientes pretratados, valorar aumento de dosis de LPV/r a 4 caps c/12h ó adición de 100 mg RTV c/12h. EI importante acúmulo intracelular de APV (x5) y LPV (x3.8) en combinación podría justificar la eficacia de la combinación.		Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓45% AUC APV). Monitorizar niveles plasmáticos.
- FOS-APV	↓ 64% AUC APV, ↓89% AUC LPV. Si se requiere usar esta combinación, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos (como dosis inicial puede emplearse 1400 mg c/12h de FOS-APV + 4 cáps c/12h de Kaletra®)	Datos iniciales: ATV 300 mg c/24h + FPV/r 700/100 mg c/12h ó 1400/200 mg c/24h (datos iniciales).	Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. Monitorizar niveles plasmáticos.
- LPV/r		Datos iniciales: ATV 300 mg c/24h +	Precaución: la adición de TPV puede

		LPV/r 400/100 mg c/12h.	reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV (↓49% AUC LPV). Monitorizar niveles plasmáticos.
- ATV			Precaución: la adición de TPV puede reducir de forma importante los niveles plasmáticos de otros IP potenciados con RTV. Monitorizar niveles plasmáticos.

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

⁰ En pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis con inmunosupresión avanzada (CD4 <100 células/mm³) en tratamiento con rifampicina ó rifabutina 2 veces por semana se ha descrito la aparición de resistencia a rifamicinas.

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

² SQV (1 ó F) junto con RTV (400/400 mg c/12h ó 1000/100 mg c/12h) pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg 3 veces/semana) (experiencia limitada)

³ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepat, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramide, estazolam, etonamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepat, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nifedipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafil (Viagra®), vardenafilo, tadafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

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

⁵ Aumento de 1.5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tiordiacina, tramadol y venlafaxina.

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

⁷ teofilina, tacrina, clozapina, tacrina.

⁸ atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramide, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temacepam y valproico.

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

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

¹⁰ Según datos iniciales el midazolam intravenoso podría administrarse junto con lopinavir/ritonavir reduciendo la dosis y con precaución. Sin embargo, el midazolam oral está contraindicado (la interacción es mayor con la forma oral porque LPV/r reduce el efecto de primer paso intestinal).

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

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.

Tabla 10. Recomendaciones generales de cambio de TAR por fracaso terapéutico

RECOMENDACIONES SEGÚN LA CAUSA DEL FRACASO

Mal cumplimiento

- Identificar las causas para intentar corregirlas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas (accesibilidad a los fármacos, depresión, consumo de drogas, falta de apoyo sociofamiliar, etc.)
- Considerar simplificar el tratamiento (reducir el número de pastillas o el intervalo de dosificación)

Mala tolerancia

- Si la intensidad del efecto adverso lo permite, considerar tratamiento sintomático (antieméticos, antidiarreicos, etc.)
- Valorar cambio de fármacos dentro de la misma clase (Ej. NVP en vez de EFV si hay efectos adversos del SNC)
- Valorar cambio de fármacos de diferente clase (Ej. Sustituir IP por NN o viceversa)

Problemas de farmacocinética

- Considerar requerimientos especiales en relación con la comida de algunos fármacos
- Descartar malabsorción.
- Investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los fármacos.

RECOMENDACIONES SEGÚN LA EXPOSICIÓN PREVIA A FÁRMACOS

En todos los pacientes

- En general, se debe realizar un estudio de resistencias
- Se debe contar con una historia farmacológica completa que nos pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas “in vitro”.
- En algunas situaciones clínicas concretas puede estar justificado la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos.
- Es muy importante hacer una valoración tanto del cumplimiento como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

Exposición reducida

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

Exposición extensa

- Como norma general, a los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos no se les debe suspender el TAR, pues en estos casos el tratamiento continua aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico.
- El objetivo del TAR de rescate en estos casos es la máxima supresión de la replicación viral, sabiendo que en algunas ocasiones descensos de tan solo 0,5 log₁₀ copias/ml pueden evitar a corto o medio plazo el deterioro inmunológico y la progresión clínica.
- Para tener garantías de éxito, el tratamiento debe incluir al menos dos fármacos nuevos de los que el virus sea sensible - de forma simultánea.
- Se debe evitar la adición de un único fármaco nuevo. Es preferible, si la situación clínica e inmunológica del paciente lo permite, esperar a disponer al menos de 2 fármacos nuevos a los que el virus sea sensible.

Tabla 11. Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TAR

Régimen previo	Régimen nuevo
3 AN	2 AN* + NN o IP 1 o 2 AN* + NN + IP NN + IP
2 AN + 1 NN	2 AN* + IP
2 AN + IP	2 AN*+ 1 NN** 2 AN*+ IP*** 2 AN* + 1 NN** + IP***

Abreviaturas: AN = Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NN = No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP = inhibidores de la proteasa.

Notas:

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

** En varios estudios, se ha demostrado que en pacientes expuestos a IP y AN y no expuestos a NN, la inclusión de un NN en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica

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

Tabla 12: INHIBIDORES DE LA FUSIÓN.

Nombre genérico	Enfuvirtide (T-20)
Nombre comercial	Fuzeon®
Dosis recomendada	90 mg c/12h s.c.
Presentaciones comerciales	vial de 90 mg
Cmax	4.59 mcg/mL
Cmin	2,6 – 3,4 mcg/mL
CI 50	0,259 mcg/mL
Actividad	VIH-1
Biodisponibilidad	80% (vía s.c.)
Vida media plasmática	3.8h
Metabolización	Catabolismo en sus aminoácidos constituyentes
Excreción	No hay datos
Seguridad Embarazo (FDA)	No hay datos
Efectos adversos	Reacciones locales leve-moderadas en el punto de inyección, dolor de cabeza y fiebre.
Interacciones	Escaso riesgo de interacción metabólica. Estudios <i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> con una amplia variedad de isoenzimas hepáticas han mostrado ausencia de efecto inhibitorio de T-20 sobre los mismos. Estudios en pacientes con infección por VIH han mostrado ausencia de interacción de T-20 con con rifampicina, RTV y SQV/RTV.

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.

Tabla 13
Antirretrovirales Aprobados o en investigación para QD

AN(t) y NN	
Abacavir (aprobado)	600 mg/día
Didanosina	250-400 mg/día
Emtricitabina	200 mg/día
Lamivudina	300 mg/día
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg/día
NNRTIs	
Efavirenz	600 mg/día
Nevirapina*	400 mg/día
IP	
Amprenavir-Ritonavir*	1200-200 mg/día
Atazanavir**	400 mg/día
Atazanavir-Ritonavir**	300-100 mg/día
Indinavir-Ritonavir*	1200-400 mg/día
Lopinavir-Ritonavir*	800-200 mg/día
Saquinavir-Ritonavir*	1600-100 mg/día
Fosamprenavir-Ritonavir*	1400-200 mg/día

AN(t): Inhibidores de transcriptas inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos

NN: Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

*No aprobado por la EMEA para uso QD

**Atazanavir sólo está aprobado por la EMEA para pacientes pretratados, y siempre potenciado con ritonavir

TABLA 14. TOXICIDAD DE CADA FAMILIA DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.

Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos*	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**	Hipersensibilidad	15-30%	Exantema (variable en extensión y gravedad) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa***	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50%	Hipertigliceridemia Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión****	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración

Las manifestaciones de toxicidad suelen manifestarse de forma aislada. Su aparición se produce generalmente durante los primeros tres meses de tratamiento, aunque algunas manifestaciones de toxicidad mitocondrial como la neuropatía, la miopatía, la acidosis láctica o la lipoatrofia suelen aparecer de forma tardía, después de meses o incluso años de tratamiento.

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

** Efavirenz puede tener toxicidad neuropsíquica como efecto adverso singular.

*** Indinavir puede tener nefrolitiasis e insuficiencia renal como efecto adverso singular. Atazanavir no comporta el riesgo de alteraciones metabólicas común a otros inhibidores de proteasa.

**** Enfuvirtide (T-20) es el único representante disponible.

TABLA 15 . TOXICIDAD DE ANTIRRETROVIRALES POR ÓRGANOS Y APARATOS

Toxicidad	Fármaco/s	Diagnóstico	Patogenia	Actitud
Anemia	AZT (dosis-dependiente)	Durante primer trimestre de tratamiento Generalmente, clínica de anemia	Inhibición de proliferación de las células progenitoras eritroides	Suspensión de AZT Transfusión de hematíes (si hemoglobina <8g/dL ó hay clínica de anemia) Eritropoyetina recombinante 100 UI/kg sc ó iv 3 veces/semana (si es absolutamente necesario mantener tratamiento con AZT) Suspensión de AZT Si clínica intensa, prednisona 1-2 mg/kg/día
Miopatía	AZT (dosis-dependiente)	Después del primer semestre de tratamiento Generalmente, clínica de mialgias o debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares (CPK, aldolasa, LDH)	Toxicidad mitocondrial	
Neuropatía periférica	ddC (12-46%) ddI (13-34%) d4T (15-20%) (dosis-dependientes)	Hipoestesia, parestesia o dolor en partes acras de extremidades (especialmente pies) Diagnóstico diferencial de la neuropatía por el propio VIH (no distinguible clínicamente, aparece en ausencia de tratamiento en pacientes con inmunodepresión grave) Durante primer mes de tratamiento, tras lo cual disminuye o desaparece. Espectro clínico variado: mareo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos	Interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal. Neuropatía previa y factores predisponentes de neuropatía (enolismo, desnutrición, diabetes, etc) pueden favorecer la neuropatía tóxica	Evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos entre si o con hidroxiurea Valorar mantener fármacos potencialmente implicados si clínica no grave y no alternativas terapéuticas razonables. Suspensión de fármacos implicados si clínica progresiva o invalidante. La recuperación es lenta (meses o años). En dolor leve, capsaicina tópica. En dolor moderado-intenso, gabapentina +/- benzodiacepinas; si no eficacia, valorar carbamacepina y/o amitriptilina (producen efectos secundarios colinérgicos) En dolor muy intenso, opiáceos Evitar en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores. Valorar individualmente el estilo de vida y la actividad del paciente antes de prescribirlo. Generalmente no es necesaria la suspensión de efavirenz. Suspender en casos de manifestaciones graves o invalidantes. Administración por la noche, al menos 1-2 horas después de la cena.
Toxicidad neuropsíquica	Efavirenz (20-50%) (dosis-dependiente) (más riesgo si administración concomitante con alimentos)		Desconocida.	

	subyacentes, y alteraciones motoras.		Valorar benzodiacepinas o neurolépticos si alteraciones de sueño persistentes. Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético.
Exantema y/o hipersensibilidad	Durante primeros dos 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 antigénico-anticuerpo similar a enfermedad del suero o eficaz. una toxicidad directa por metabolitos intermediarios. Identificación potencial de pacientes con riesgo genético elevado de hipersensibilidad a abacavir (haplotipo HLA-B*5701, DR7, DQ3).	Comienzo escalonado de dosis de nevirapina y evitación de corticoides profilácticos (no evitan riesgo e incluso lo pueden aumentar). La profilaxis con antihistamínicos no es eficaz. Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener el tratamiento y realizar una vigilancia estrecha. Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco. En los casos donde pueda estar implicado abacavir y la clínica no sea clara, puede ser razonable mantener el tratamiento durante 24 horas más con una vigilancia estrecha para hacer diagnóstico diferencial y valorar evolución antes de retirar abacavir. 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 HIPERSENSIBILIDAD Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas >5 veces límite superior de normalidad. Interrumpir si transaminasas >10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema) o de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia), o acidosis láctica.
Hepatitis	Nucleósidos (más frecuente AZT y ddI) No nucleósidos (más frecuente nevirapina) Inhibidores de proteasa (más frecuente ritonavir)	El 50% de los casos aparece en el primer semestre. Aumento de transaminasas sin clínica (10-15% de pacientes). Hepatitis clínica (<1%). Infección por virus de hepatitis B y C son los factores de riesgo más reconocidos.	Multifactorial: toxicidad mitocondrial (nucleósidos), efecto tóxico-inmunológico (no nucleósidos), efecto mixto (toxicidad directa, efecto de recuperación de inmunológica en pacientes con hepatitis crónicas por virus B y C) en caso de inhibidores de proteasa, rebrote de virus B tras suspensión de 3TC

Toxicidad gastrointestinal	Inhibidores de proteasa sobre todo (ritonavir a dosis plenas 40%, indinavir 25%, nelfinavir 25%, amprenavir 25%, lopinavir/ritonavir 25%, saquinavir 5%) Nucleósidos con menor frecuencia que IP (particularmente AZT)	Sabor desagradable (ritonavir suspensión) Molestias digestivas altas (indinavir y amprenavir) Diarrea (nelfinavir y lopinavir/ritonavir)	Multifactorial. Inhibición de enzimas pancreáticas (inhibidores de proteasa). Intolerancia a la lactosa que contienen como excipiente (todos los antirretrovirales).	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar adherencia al TAR. Para la diarrea, dietas ricas en alimentos astringentes o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida). Suspensión del fármaco si molestias persistentes o intensas.
Pancreatitis	Nucleósidos (más frecuente ddI y d4T). Aumento de riesgo cuando se administra hidroxiurea, y cuando se administra tenofovir con ddI.	Generalmente, asintomática. Puede haber manifestaciones clínicas de dolor abdominal y diarrea.	Toxicidad mitocondrial	Retirar fármaco potencialmente implicado.
Insuficiencia renal	Indinavir Tenofovir	Elevación leve o moderada de creatinina. No suele acompañarse de clínica. Dolor cólico lumbar. Hematuria microscópica y ocasionalmente macroscópica. Ocasionalmente, fiebre (diagnóstico diferencial con pielonefritis) Más frecuente en ambientes calurosos	Nefritis intersticial criales (indinavir) Alteración tubular (tenofovir) Precipitación de indinavir en orina concentrada (densidad >1020) y pH básico (>5).	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina Suspensión del fármaco (en muy raras ocasiones) Prevención mediante ingesta adecuada de líquido (1500 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 de indinavir si dolor intenso. Suspensión definitiva de indinavir si episodios repetidos sin desencadenante evidente. Ajuste de dosis si hay posibilidad de estudio farmacocinético.
Nefrolitiasis	Indinavir			

TABLA 16. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS LÁCTICA.

Evaluación	Tratamiento
Determinación rutinaria de lactato no está justificada	Suspensión del tratamiento antirretroviral.
Determinación de la lactatemia y un equilibrio ácido-base en:	Soporte hidroelectrolítico y respiratorio según necesidades.
• síntomas sugestivos de acidosis láctica, • síntomas generales inespecíficos y persistentes sin una causa evidenciable, • episodio previo de acidosis láctica y reinicio de tratamiento antirretroviral que incluya análogos de nucleósidos, • embarazo, • tratamiento de la hepatitis C con ribavirina, • infecciones u otras descompensaciones agudas que requieran ingreso hospitalario	Cofactores como tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y otros antioxidantes. Si es posible reiniciar un tratamiento que evite análogos de nucleósidos, se considerará esta posibilidad en primer término. Si no es así, se deberán evitar al menos AZT, ddI y ddT, y se vigilará estrechamente al paciente.

TABLA 17. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA.

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas	Si triglicéridos <500mg/dL, la guía del tratamiento será la LDL-colesterol según la presencia o no de enfermedad coronaria o riesgo equivalente (JAMA 2001; 285: 2486-2497). Si triglicéridos >500mg/dL, se deberá tratar la hipertrigliceridemia independientemente del LDL-colesterol
Descartar causas de hiperlipemia secundaria	En primer lugar, medidas generales: dieta (interconsulta a experto en nutrición), ejercicio físico, abstinencia de tabaco, y sobre todo valoración individualizada de la suspensión de IP.
Tratamiento encaminado a prevenir la enfermedad aterosclerótica y a evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave.	Si medidas previas no son eficaces, tratamiento farmacológico: Fibratos si hipertrigliceridemia aislada o con elevación moderada de LDL-colesterol Estatinas si elevación aislada de LDL-colesterol. Utilizar pravastatina o atorvastatina si tratamiento concomitante con IP. Precaución con coadministración de fibratos y estatinas (riesgo incrementado de toxicidad muscular)

TABLA 18. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS.

Evaluación	Tratamiento
Realizar analítica en ayunas	Valoración individualizada de la suspensión de los IP.
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (en pacientes con glucosa plasmática superior a la normal)	Consulta con endocrinólogo.
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	Antidiabéticos orales. Metformina si sobrepeso u obesidad abdominal. Insulina en los pacientes con diabetes de debut, particularmente si existe insulinopenia (cetosis o cetoacidosis).

TABLA 19. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ALTERACION DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

Evaluación	Tratamiento
Diagnóstico clínico	No hay ninguna medida que haya demostrado resolver satisfactoriamente los cambios corporales. Las medidas descritas han mostrado en el mejor de los casos una eficacia parcial
Sería deseable la realización periódica de alguna medida objetiva de la composición corporal según la disponibilidad y las posibilidades económicas de cada centro*.	• medidas generales (dieta, ejercicio físico): evitar modificaciones de peso >5% del peso adecuado, ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal • sustitución de antiretrovirales (IP, análogos de nucleósidos): retirada de IP puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal, la retirada de análogos de timidina mejora la lipoatrofia (existen más estudios con 4T que con AZT) • fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento): no son útiles, la hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal pero este efecto puede alcanzarse con medidas más sencillas, seguras, y baratas. • cirugía plástica (infiltración facial en lipoatrofia, cirugía reductora en lipoacúmulos accesibles): es el único tratamiento actual con resultados satisfactorios evidentes, la infiltración facial puede hacerse con grasa autóloga (generalmente, subcutánea abdominal) o con materiales protésicos (polimetilmetacrilato u otros)*.

La alteración de la distribución de la grasa corporal es una complicación prevalente y limitante de la calidad de vida en los pacientes que reciben tratamiento antiretroviral. Por ello, consideramos conveniente que se evalúe la posibilidad de cobertura económica pública por parte de las autoridades sanitarias para realizar medidas objetivas de la composición corporal con fines preventivos o diagnósticos y para realizar infiltración facial en caso de lipoatrofia moderada o severa.

TABLA 20: AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN INSUFICIENCIA RENAL Y EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

ANTIRRETROVIRALES	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
AAV		
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT). ClCr 10-50: 250-300 mg c/12h ClCr <10: 250-300 mg c/24h. HD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT.	En pacientes con cirrosis hepática: reducir dosis 50% o doblar el intervalo posológico.
Didanosina*	 ————— ≥ 60 Kg ————— <60 kg ClCr ≥60: 200 mg BID 125 mg BID ————— ó 400 mg QD ————— ó 250 mg QD ClCr 30-59: 100 mg BID 75 mg BID ————— ó 200 mg QD ————— ó 150 mg QD ClCr 10-29: 150 mg QD 100 mg QD ClCr <10: 100 mg QD 75 mg QD HD: no suplemento. Administrar después de la HD	Valorar reducción de dosis. No hay recomendaciones.
Zalcitabina	ClCr ≥ 40 ————— 0.75 mg TID ClCr 10-40 ————— 0.75 mg BID ClCr <10 ————— 0.75 mg QD HD: 0.75 mg QD, después de la HD ————— ≥ 60 Kg ————— <60 kg	NRAD.
Estavudina	ClCr ≥50 ————— 40 mg BID 30 mg BID ClCr 26-49 ————— 20 mg BID 15 mg BID ClCr 10-25 ————— 20 mg QD 15 mg QD ClCr <10 ó HD: 20 mg QD 15 mg QD, después de la HD.	NRAD.

ANTIRRETROVIRALES	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPATICA
Lamivudina	— Dosis inicial — Dosis mantenim. ClCr ≥ 50 150 mg — 150 mg BID ClCr 30-49 150 mg — 150 mg QD ClCr 15-29 150 mg — 100 mg QD ClCr 5-14 150 mg — 50 mg QD ClCr < 5 50 mg — 25 mg QD HD: administrar la dosis diaria post-HD	NRAD.
Abacavir	NRAD. Evitar en IR terminal por falta de experiencia.	IH leve: NRAD. IH moderada: no hay datos. IH grave: contraindicado.
Emtricitabina	ClCr ≥ 50 200 mg c/24h ClCr 30-49 200 mg c/48h ClCr 15-29 200 mg c/72h ClCr < 15 ó HD: 200 mg c/96h	No hay datos específicos. Probablemente NRAD basado en su eliminación principalmente renal.
ANt		
Tenofovir disoproxil fumarato	ClCr ≥ 50 NRAD ClCr 30-49: 300 mg c/48h ClCr 10-29: 300 mg c/72 a 96h Hemodiálisis: habitualmente 300 mg una vez por semana (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h).	NRAD

ANTI-RETROVIRALES AN	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPATICA
Nevirapina	En 13 pacientes con insuficiencia renal leve-moderada no se requirió ajuste de dosis. En 6 pacientes en hemodiálisis se redujo el AUC de NVP un 41%, por lo que se requiere una dosis adicional de 200 mg NVP post-HD	Los pacientes con alteración hepática leve no requieren ajuste de dosis. Aquellos con alteración moderada a grave pueden requerir ajuste de dosis. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos. En 4 pacientes con alteración hepática moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó un 41%. Algunos autores sugieren monitorizar los niveles plasmáticos de NVP si ASAT > 1.5 V.N. ya que observaron que este parámetro influye en los parámetros farmacocinéticos de NVP.
Efavirenz	No hay datos específicos. Probablemente NRAD.	Precaución por su elevado metabolismo hepático. Al administrar dosis únicas de 600 mg a pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave su AUC no se modificó. Sin embargo, la situación puede ser diferente con dosis múltiples. La coinfección por VHC ó VHB se ha asociado con mayor frecuencia a niveles plasmáticos elevados de EFV (>4000 mg/ml). La monitorización de los niveles plasmáticos de EFV puede ser de utilidad en estos pacientes.

IP		
ANTIRRETROVIRALES	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPATICA
Indinavir	No hay datos específicos. Probablemente NRAD. HD: probablemente NRAD si función hepática conservada (datos de un solo paciente)	IH leve-moderada por CH: 600 mg TID IDV/RTV: en pacientes con hepatitis crónica por VHB ó VHC pueden requerirse reducciones importantes de dosis, incluso hasta IDV/RTV 200/100 mg c/12h, si bien la mayoría alcanzan niveles adecuados con IDV/RTV 400/100 mg c/12h. Monitorizar niveles plasmáticos
Ritonavir	NRAD.	IH leve-moderada: no hay datos. IH grave: contraindicado.
Lopinavir/	No hay datos específicos. Probablemente NRAD.	En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC de LPV libre en plasma aumentó un 32% y 71%, respectivamente, comparado con pacientes con función hepática normal. (En estos mismos pacientes, el AUC de RTV aumentó un 41 y 185%). Precaución en pacientes con IH grave. Monitorizar niveles plasmáticos.
Saquinavir (Invirase® y Fortovase®)	IR leve-moderada: NRAD IR grave: precaución por falta de experiencia.	IH leve-moderada: NRAD IH grave: precaución por falta de experiencia.
Nelfinavir	No hay datos específicos. Probablemente NRAD en IR leve-moderada.	Algunos autores recomiendan reducir un 25% la dosis en pacientes coinfectados por VIH/VHC sin cirrosis y un 50% en aquéllos con cirrosis hepática.

	No es probable que se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con insuficiencia hepática mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.	Monitorizar niveles plasmáticos
Amprenavir	No hay datos específicos. Probablemente NRAD.	Child-Pugh 5-8: 450 mg BID Child-Pugh 9-12: 300 mg BID
Fosamprenavir	No hay datos específicos. Probablemente NRAD.	No hay datos específicos para fosamprenavir (sólo para APV).
Atazanavir	No hay datos específicos.	Considerar reducir la dosis de atazanavir a 300 mg c/24h (sin RTV) en pacientes con IH moderada Child B. No se recomienda su uso en IH grave Child C.
Tipranavir	No hay datos específicos.	No hay datos específicos.

Inhibidores de la fusión		
ANTIRRETROVIRALES	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPATICA
Enfuvirtide (T-20)	Cl-Cr > 35 ml/min NRAD. No hay datos para establecer una recomendación de dosis con Cl-Cr ≤ 35 ml/min.	No hay datos

AN: análogos de nucleósidos; ANI: análogos de nucleótidos; BID: dos veces al día; CH: cirrosis hepática; ClCr: aclaramiento de creatinina en ml/min; HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IP: inhibidores de la proteasa; IR: insuficiencia renal; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día; TID: tres veces al día; VHB: virus de la hepatitis B.

*Con la formulación de ddl en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera dos comprimidos de didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.

Tabla 20. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal, hemodíálisis, diálisis peritoneal e insuficiencia hepática. ⁶⁵⁻⁶⁸

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodíálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Abacavir	No requiere ajuste de dosis Evitar en ERCA por falta de experiencia	Evitar en ERCA por falta de experiencia	IH leve (Child-Pugh 5 a 6): 200 mg c/12h. Utilizar la solución oral de Ziagen® (10 mL c/12h). IH moderada-grave: la seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas no han sido evaluadas, por lo que no se recomienda su administración.
Didanosina	≥ 60 Kg CI ≥ 60: 200 mg c/12h ó 400 mg c/24h CI 30-59: 100 mg c/12h ó 200 mg c/24h	HD/CAPD: Los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento)	
Formulación clásica en comprimidos tamponados ¹	CI 10-29: 150 mg c/24h CI <10: 100 mg c/24h < 60 Kg CI ≥60: 125 mg c/12h ó 250 mg c/24h CI 30-59: 75 mg c/12h ó 150 mg c/24h CI 10-29: 100 mg c/24h CI <10: 75 mg c/24h	HD/CAPD: Los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento)	Dosis habitual. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad. En pacientes en tratamiento del VHC didanosina no debe administrarse conjuntamente con ribavirina.
Didanosina en cápsulas entéricas	≥ 60 Kg CI ≥60: 400 mg c/24h CI 30-59: 200 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: 125 mg c/24h <60 kg CI ≥60: 250 mg c/24h CI 30-59: 125 mg c/24h CI 10-29: 125 mg c/24h CI <10: no se recomienda	HD/CAPD: Los días de la HD, administrar post-HD/CAPD (no requiere suplemento). HD/CAPD: no se recomienda	

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Emtricitabina	CI ≥50: 200 mg c/24h CI 30-49: 200 mg c/48h CI 15-29: 200 mg c/72h CI <15: 200 mg c/96h Truvada®: no administrar a pacientes con CI < 30 mL/min	HD: 200 mg c/96h (Los días de la HD, administrar post-HD) Truvada®: no administrar a pacientes en HD	Dosis habitual (aunque no hay datos, en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis).
	≥ 60 Kg	HD: 20 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD)	
	CI ≥50: 40 mg c/12h CI 26-49: 20 mg c/12h CI 10-25: 20 mg c/24h CI <10: 20 mg c/24h		Dosis habitual
Estavudina	<60 kg	HD: 15 mg c/24h (Los días de la HD, administrar post-HD)	
	CI ≥50: 30 mg c/12h CI 26-49: 15 mg c/12h CI 10-25: 15 mg c/24h CI <10: 15 mg c/24h		

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodíálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
AN			
Lamivudina	CI ≥ 50: 150 mg c/12h ó 300 mg c/24h CI 30-49: 150 mg c/24h CI 15-29: 100 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI 5-14: 50 mg c/24h (primera dosis 150 mg) CI <5: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg)	HD: 25 mg c/24h (primera dosis 50 mg) Los días de la HD, administrar post-HD.	Dosis habitual
NOTA: ajustes de dosis para la indicación de infección por VIH.			
Zalcitabina	CI ≥ 40: 0.75 mg c/8h CI 10-40: 0.75 mg c/12h CI <10: 0.75 mg c/24h	HD: 0.75 mg c/24h. Los días de la HD, administrar post-HD.	Dosis habitual
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) CI 10-50: 250-300 mg c/12h. CI <10: 250-300 mg c/24h. No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con CI <50 mL/min	HD/CAPD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT	Se ha observado una reducción del aclaramiento oral de zidovudina el 32%, 63% y 70%, respectivamente, en pacientes con IH leve, moderada-grave ó cirrosis comprobada por biopsia, en comparación con sujetos sin alteración hepática. Algunos autores sugieren reducir la dosis a 200 mg c/12h en pacientes con IH grave. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de toxicidad hematológica.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
ANt			
Tenofovir disoproxil fumarato	CI ≥ 50: no requiere ajuste de dosis CI 30-49: 300 mg c/48h CI 10-29: 300 mg c/72 a 96h 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 4h)	Dosis habitual
NN			
Efavirenz	No hay estudios específicos. Probablemente no requiera ajuste de dosis.	HD: datos escasos. De 2 pacientes en HD, en uno la farmacocinética de EFV no se alteró, mientras que en el otro la vida media fue 4 veces menor. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos. CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente).	IH leve a moderada: dosis habitual. Se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC. IH grave: no debe emplearse EFV. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En dos pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
	No requiere ajuste de dosis en pacientes con Cl $\geq$ 20 ml/min	HD: se recomienda administrar una dosis adicional de 200 mg NVP después de cada sesión de HD (en 6 pacientes en HD se redujo el AUC de NVP un 41%)	IH leve a moderada (Child-Pugh $\leq$ 7): dosis habitual. Sin embargo, en pacientes con IH moderada, se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos (En un estudio en 4 pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), el AUC de NVP aumentó un 41%).
Nevirapina			IH grave: NVP no debe ser utilizada. NVP no debe ser utilizada en pacientes coinfectados por VIH y VHC, ya que se ha observado un aumento del riesgo de aparición/progresión de la fibrosis hepática. Se ha observado un aumento de riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con un mayor recuento de linfocitos CD4 (>250 cél/mm3 en mujeres y >400 cél/mm3 en hombres).

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
IP			
			Amprenavir (no potenciado con RTV): Child-Pugh 5-8: 450 mg c/12h. Child-Pugh 9-12: 300 mg c/12h. Monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Amprenavir	No requiere ajuste de dosis. Debe evitarse el empleo de la solución oral de Agenerase® debido al riesgo de toxicidad por acumulo de propilenglicol.		Algunos autores recomiendan una dosis de 600 mg c/12h ó 1200 mg c/24h en IH moderada a grave, basándose en que el aumento en los niveles plasmáticos en caso de IH es similar al producido por RTV en condiciones normales. Amprenavir potenciado con RTV: no hay datos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con IH leve a moderada y está contraindicado en IH grave. Debe evitarse el empleo de la solución oral de Agenerase® debido al riesgo de toxicidad por acumulo de propilenglicol.
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis		IH moderada (Child-Pugh B 7-9): en pacientes sin fracaso previo, considerar 300 mg ATV c/24h (no potenciado). En pacientes con fracaso previo, algunos autores recomiendan aumentar la dosis a 400 mg c/24h. IH grave (Child C >9): no se recomienda su uso. ATV potenciado con RTV: no hay datos. Utilizarlo con precaución en IH leve y evitar su uso en IH moderada o grave.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodíálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Fosamprenavir	No requiere ajuste de dosis		Fosamprenavir (no potenciado con RTV): IH leve a moderada (Child-Pugh 5-8): 700 mg c/12h IH grave (Child-Pugh >9): evitar su uso. Fosamprenavir/RTV: datos limitados. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con IH leve a moderada. En IH grave: contraindicado.
Indinavir	No hay datos específicos. Probablemente no requiera ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente)	IDV (no potenciado con RTV): IH leve a moderada: 600 mg c/8h. IH grave: no hay datos. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible. IDV potenciado con RTV: algunos pacientes coinfectados por VIH y VHC pueden requerir reducción de dosis, habitualmente IDV/RTV 400/100 mg C/12h o, incluso IDV/RTV 200/100 mg c/12h.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
			IH leve a moderada: Dosis habitual. Se ha observado un aumento de aprox 30% en el AUC de LPV; sin embargo, no se espera que este aumento tenga repercusión clínica. IH grave: no hay datos. De acuerdo con el laboratorio fabricante, no debe administrarse a estos pacientes. Estudios farmacocinéticos han mostrado datos contradictorios. En un pequeño estudio, no se observaron diferencias en el AUC de LPV entre pacientes con VIH sin afectación hepática o coinfectados por VHC ó VHB (n=26; n= 7 cirróticos). En contraste, en otro estudio, los pacientes con IH moderada mostraron un aumento del 71% en el AUC de LPV en comparación con los que presentaban función hepática normal. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos cuando sea posible.
Lopinavir/r	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/CAPD.	

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Nelfinavir	No hay datos específicos. Probablemente no requiera ajuste de dosis en IR leve - moderada	HD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con IH mostraron la ausencia de eliminación de NFV durante una sesión de HD de 4 horas. CAPD: no es probable que NFV se elimine significativamente a través de la CAPD. En un paciente tratado con 1250 mg c/12h 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 (↑49 %-69 %), los datos no parecen indicar que se produzca un aumento de toxicidad).
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	HD/CAPD: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de ritonavir, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/CAPD	IH leve a moderada: dosis habitual. IH grave: no debe utilizarse.
Saquinavir (Invirase® y Fortovase®)	IR leve-moderada: no requiere ajuste de dosis IR grave: precaución por falta de experiencia.		IH leve: dosis habitual. IH moderada (SQV+/-RTV): no hay datos. Utilizar con precaución. IH grave: evitar su uso.

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
Tipranavir No hay datos específicos			Datos limitados. IH leve: dosis habitual. IH moderada: su uso debe ser considerado de forma individualizada, efectuando un estrecho seguimiento del paciente IH grave: evitar su uso.
Inhibidores de la fusión			
Enfuvirtide (T-20)	Cl >35 mL/min: no requiere ajuste de dosis. No hay datos para establecer una recomendación de dosis con Cl ≤35 mL/min.		No Hay datos. Algunos autores recomiendan utilizar la dosis habitual.
AN: análogos de nucleósidos; ANt: análogos de nucleótidos, CH: cirrosis hepática; Cl: aclaramiento de creatinina en mL/min; HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IP: inhibidores de la proteasa; IR: insuficiencia renal; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. ¹ Con la formulación de ddI en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera dos comprimidos de didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.			

TABLA 21

SEGURIDAD DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN EL EMBARAZO

Fármaco	FDA*	Paso a través de placenta (Cociente RN/madre)	Carcinogenicidad En animales	Teratogenicidad en animales
Zidovudina	C	0,85	Sí	Sí
Zalcitabina	C	0,3-0,5	Sí	Sí
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,76	Sí	No
Lamivudina	C	1	No	No
Abacavir	C	Si (ratas)	Sí	Sí
Tenofovir	B	Sí (ratas)	No-completado Sí	No
Emtricitabina	B	¿?	No completado	No
Saquinavir	B	Mínimo	No-completado No	No
Indinavir	C	Mínimo	Sí	No
Ritonavir	B	Mínimo	Sí	No
Nelfinavir	B	Mínimo	No-completado Sí	No
Fosamprenavir	C	¿?	Sí	No
Amprenavir	C	¿?	Sí	No
Lopinavir	C	¿?	No-completado Sí	No
Atazanavir	B	¿?	No-completado Sí	No
Tipranavir	C	¿?	No completado	No
Nevirapina	C	1	Sí	No
Efavirenz	C D	1	Sí	Sí
Enfuvirtide (T-20)	B	¿?	No completado	No

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

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente				
	VIH-positivo Clase 1**	VIH-positivo Clase 2**	Infección por VIH desconocida [#]	Fuente desconocida [¶]	VIH negativo
Leve (riesgo bajo)[†]	Se recomienda PPE con 2 fármacos	Se recomienda PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH [#]	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada
Grave (riesgo elevado)^{††}	Se recomienda PPE con 3 fármacos	Se recomienda PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH [#]	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable	No recomendada

[†] Lesión superficial o con aguja no hueca
^{††} Lesión amplia o punción profunda o con gran cantidad de sangre
^{**} VIH-positivo Clase 1: Infección asintomática o con carga viral baja (<1500 copias/mL); VIH-positivo Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.
[#] Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar
[#] Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada
^{***} El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable
[¶] Fuente desconocida (ej: aguja procedente de un contenedor)

Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. ~~No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una determinada pauta de TAR.~~ Se recomienda la administración de 2 AN (AZT/3TC o d4T/3TC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 AN más lopinavir-ritonavir ~~o efavirenz o efavirenz + efavirenz~~ en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.

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

Tabla 23. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) mucocutánea al VIH*

Tipo de exposición	Situación infectiva de la fuente			
	VIH-positivo Clase 1**	VIH-positivo Clase 2**	Infección por VIH desconocida [#]	Fuente desconocida [†]
Poco volumen (riesgo bajo)[‡]	Se recomienda PPE con 2 fármacos	Se recomienda PPE con 2 fármacos	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH [#]	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable
Gran volumen (riesgo elevado)^{‡‡}	Se recomienda PPE con 2 fármacos	Se recomienda PPE con 3 fármacos	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos si la fuente tiene prácticas de riesgo para el VIH [#]	No recomendada; considerar PPE*** con 2 fármacos en zonas donde la exposición al VIH sea probable

* Sólo está indicado el seguimiento si hay evidencia de contacto mucoso o pérdida de integridad de la piel (ej: dermatitis, herida abierta o abrasión).
[‡] Salpicadura de unas gotas
^{‡‡} Salpicadura amplia o chorro de sangre
** VIH-positivo Clase 1: Infección asintomática o con carga viral baja (<1500 copias/mL); VIH-positivo Clase 2: infección VIH sintomática, sida, seroconversión aguda o carga viral alta conocida.
[#] Infección por VIH desconocida: la persona fuente no está disponible y no tenemos muestras de sangre para analizar
[#] Suspender la PPE si se demuestra que la fuente no está infectada
*** El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable
[†] Fuente desconocida (ej: salpicadura de sangre situada en lugar inadecuado)

Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (antes de 6 horas) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. ~~No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una determinada pauta de TAR.~~ Se recomienda la administración de 2 AN (AZT/3TC o d4T/3TC) en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de 2 AN más lopinavir-ritonavir o efavirenz o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.

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

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

Evaluar consideraciones previas y riesgo	Situación infectiva de la fuente			
	Infección VIH conocida		Infección desconocida	
	Riesgo apreciable	Riesgo bajo [#]	Riesgo mínimo	Riesgo bajo ^{##}
Recomendación PPE	Se recomienda	Se considera**	No recomendada.	Se considera**
Consideraciones previas a la administración de PPE: La exposición es esporádica y excepcional, se acude antes de 48-72 horas tras exposición, existe capacidad de seguimiento clínico de la persona expuesta. Valoración del riesgo. <i>Riesgo apreciable (0,8%-3%).</i> Recepción anal con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo. <i>Bajo riesgo(0,05%-0,8%).</i> Recepción vaginal con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; recepción anal sin eyaculación; penetración anal, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; penetración vaginal, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo; sexo orogenital receptivo o activo con eyaculación, sin preservativo, con rotura o mal uso del mismo. <i>Riesgo mínimo (0,01%-0,05%).</i> Sexo oral sin eyaculación. Recepción vaginal con preservativo 0,001% si infección desconocida. Penetración vaginal o rectal con preservativo, riesgo 20 veces menor que sin él. [#] Si la fuente tiene carga viral tiene una carga viral elevada (>5000 copias/mL), tiene infección aguda, estado avanzado de la infección o enfermedad indicativa de sida, se considerará de riesgo apreciable. ^{##} Si la persona fuente es usuaria de drogas por vía parenteral (UDVP) o pertenece a grupos con prevalencia mayor o igual a 10% se equipara a la persona fuente con el estado serológico VIH positivo conocido y pasan a considerarse como riesgo apreciable. ** El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (desde el accidente hasta las 72 horas). No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una pauta concreta de TAR. Se recomienda la administración de 2 AN (AZT/3TC o d4T/3TC) más lopinavir-ritonavir o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.				

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

Tabla 25. Recomendaciones de profilaxis postexposición (PPE) no ocupacional al VIH tras exposición percutánea*

Evaluar consideraciones previas y riesgo			
	Riesgo apreciable	Riesgo bajo [#]	Riesgo mínimo
Recomendación PPE	Se recomienda	Se considera**	No recomendada.
Consideraciones previas a la administración de PPE: La exposición es esporádica y excepcional, se acude antes de 48-72 horas tras exposición, existe capacidad de seguimiento clínico de la persona expuesta. Valoración del riesgo. <i>Riesgo apreciable (0,8%-3%).</i> Compartir jeringuillas o agujas usadas; pinchazo profundo o con abundante sangrado con una jeringuilla de forma inmediata tras haber sido usada. <i>Bajo riesgo(0,05%-0,8%).</i> Utilizar una jeringuilla usada de origen desconocido; pinchazo superficial o con un pequeño sangrado con una jeringuilla de forma inmediata tras haber sido usada; contacto de sangre abundante con las mucosas. <i>Riesgo mínimo (0,01 %-0,05%).</i> Compartir el resto del material: recipiente, el agua de la preparación, el filtro, los algodones, etc; pinchazo accidental con un pequeño sangrado con una jeringuilla de procedencia desconocida. [#] Si la fuente tiene carga viral tiene una carga viral elevada (>5000 copias/mL), tiene infección aguda, estado avanzado de la infección o enfermedad indicativa de sida, se considerará de riesgo apreciable. **El término “considerar PPE” indica que la PPE es opcional y la decisión individualizada se decide entre la persona expuesta y el médico responsable Nota: Este comité recomienda la administración precoz de TAR (desde el accidente hasta las 72 horas). No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una pauta concreta de TAR. Se recomienda la administración de 2 AN (AZT/3TC o d4T/3TC) más lopinavir-ritonavir o efavirenz, en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el virus del caso índice puede tener resistencias a uno o varios fármacos, la profilaxis debe incluir fármacos sin resistencia cruzada. Se recomienda mantener el tratamiento 4 semanas.			

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

Tabla 26a.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 5.:
coste mensual (PVL+IVA en) en función de la pauta seleccionada.

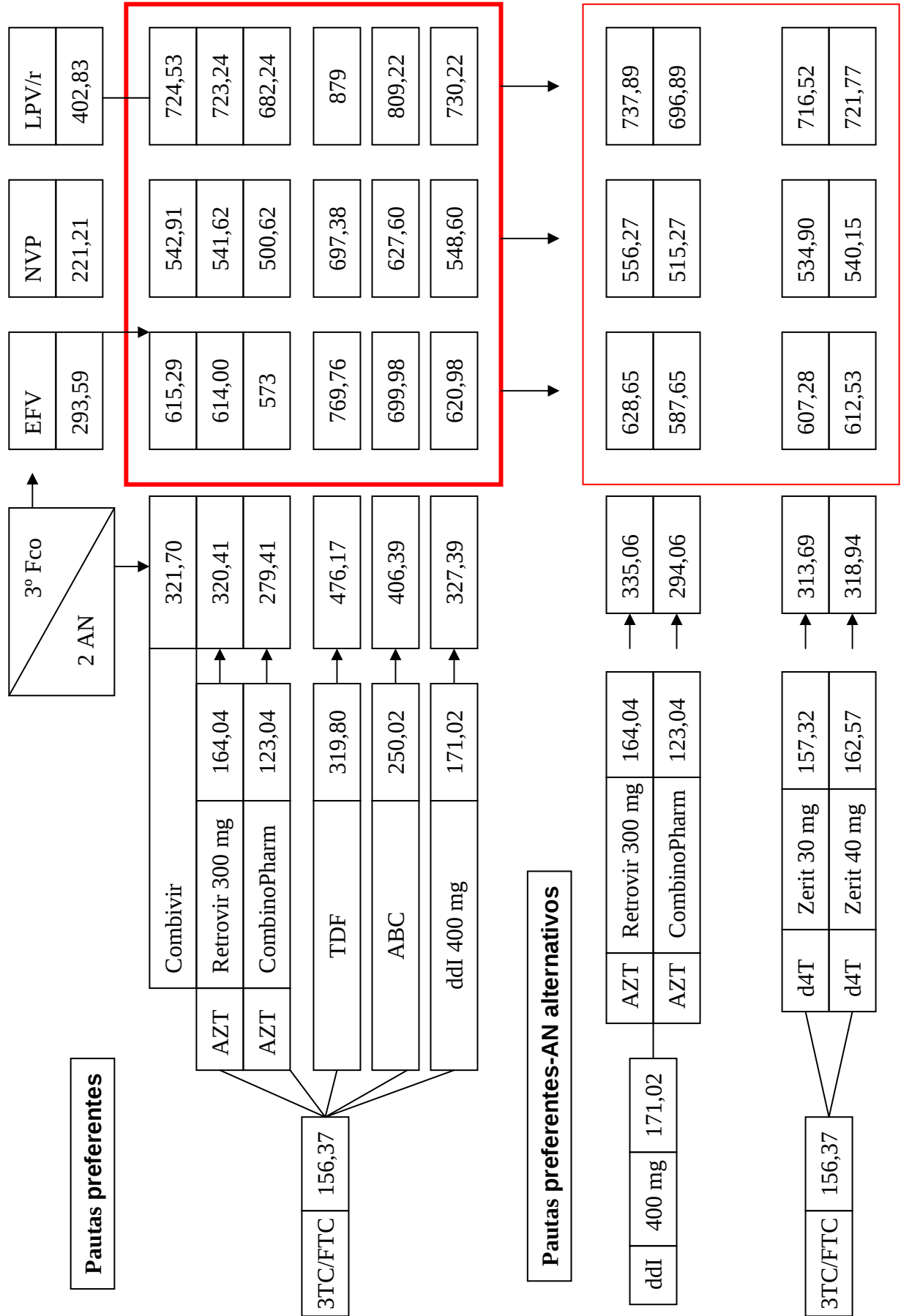


Tabla 26b.- Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa según las recomendaciones expuestas en la tabla 5.:
coste mensual (PVL+IVA en) en función de la pauta seleccionada.

Pautas alternativas		3° Fco 2AN		ATV/r ¹	IDV/r ²	IDV	NFV	SQV/r ³
				488,20	243,07	289,95	363,23	381,88
3TC/FTC 156,37	AZT	Combivir	321,70	809,90	564,77	611,65	684,93	703,58
	Retrovir 300 mg		320,41	808,61	563,48	610,36	683,64	702,29
	AZT	CombinoPharm	279,41	767,61	522,48	569,36	642,64	661,29
	TDF		476,17	964,37	719,24	766,12	839,40	858,05
	ABC		406,39	894,59	649,46	696,34	769,62	788,27
		ddl 400 mg	327,39	815,59	570,46	617,34	690,62	709,27
Pautas alternativas. AN alternativos								
ddl 400 171,02	AZT	Retrovir 300 mg	335,06	823,26	578,13	625,01	698,29	716,94
	AZT	CombinoPharm	294,06	782,26	537,13	584,01	657,29	675,94
3TC/FTC 156,37	d4T 30		313,69	801,89	556,76	603,64	676,92	695,57
	d4T 40		318,94	807,14	562,01	608,89	682,17	700,82
Pautas en caso de no poder usar IP ó NN								
ABC	250,02	3TC/FTC	156,37	Trizivir	543,15	¹ATV/r 300/100 mg c/24h. ²IDV/r 800/100 mg c/12h, ³SQV-CGD/r 1000/100 mg c/12h.		
		AZT	Retrovir 300 mg	164,04	570,43			
		AZT	CombinoPharm	123,04	529,43			

Tabla 27.- Coste mensual (PVL+IVA, en €) de los antirretrovirales de uso más frecuente.

Nombre comercial	Presentación	Dosis diaria	PVL+IVA(4%) mensual
AGENERASE	150 MG 240 CAPSULAS	600 mg	249,58
COMBIVIR	150/300 MG 60 COMPR REC	1 comp	321,70
CRIXIVAN	400 MG 180 CAPSULAS	800 mg	289,95
CRIXIVAN	400 MG 180 CAPSULAS	800 mg	193,30
EMTRIVA	200 MG 30 CAPSULAS	200 mg	156,37
EPIVIR	300 MG 30 COMPRIMIDOS	300 mg	156,37
FORTOVASE	200 MG 180 CAPSULAS	1200 mg	415,08
FORTOVASE	200 MG 180 CAPSULAS	1000 mg	230,60
FUZEON	90 MG/ML 60 VIALES+60	90 mg	1618,75
HIVID	0.75 MG 100 COMPRIMIDOS	0,75 mg	131,70
INVIRASE	200 MG 270 CAPSULAS	1000 mg	332,11
KALETRA	30 BLISTER 6 CAPSULAS	3 caps	402,83
KIVEXA	600/300 MG 30 COMP	1 comp	369,76
NORVIR	100 MG 4X84 CAPSULAS	100 mg	49,77
RETROVIR	300 MG 300 COMP	300 mg	164,04
REYATAZ	150 MG 60 CAPSULAS	300 mg	463,32
SUSTIVA	600 MG 30 COMPRIMIDOS	600 mg	293,59
TELZIR	700 MG 60 COMP	1400 mg	329,56
TRIZIVIR	300/150/300 MG 60 COMPR	2 comp	543,15
TRUVADA	200/300 MG 30 COMP	1 comp	450,04
VIDEX	250 MG 30 CAPSULAS	250 mg	106,88
VIDEX	400 MG 30 CAPSULAS	400 mg	171,02
VIRACEPT	250 MG 270 COMPR RECUB	1250 mg	363,23
VIRAMUNE	200 MG 60 COMPRIMIDOS	200 mg	221,21
VIREAD	245 MG 30 COMPRIMIDOS	1 comp	319,80
ZERIT	30 MG 448 CAPSULAS	30 mg	157,32
ZERIT	40 MG 448 CAPSULAS	40 mg	162,57
ZIAGEN	300 MG 60 COMPRIMIDOS	300 mg	250,02
ZIDOVUDINA	300 MG 300 CAPSULAS	300 mg	123,04