

# Tratamiento antirretroviral inicial

Juan Miguel Santamaría<sup>a</sup>, Carlos Barros<sup>b</sup>, Fernando Dronda<sup>c</sup>, Pablo Labarga<sup>d</sup>, Daniel Podzamczere<sup>e</sup> y Rafael Rubio<sup>f</sup>

Hospitales de <sup>a</sup>Basurto (Bilbao), <sup>b</sup>Móstoles (Madrid), <sup>c</sup>Ramón y Cajal (Madrid), <sup>d</sup>San Millán (La Rioja), <sup>e</sup>Bellvitge (Barcelona) y <sup>f</sup>12 de Octubre (Madrid). España.

**Se revisa cuándo y con qué empezar el tratamiento antirretroviral (TARV). Con los actuales fármacos éste debe ser de por vida. El iniciar antes o después el TARV puede variar de forma sustancial el tiempo de exposición a los fármacos y obviar los inconvenientes de la terapia. En el otro lado de la balanza hay que poner el riesgo de progresión a sida o muerte que pueda acarrear el retraso del TARV. En los últimos 2 años se han publicado estudios de cohortes de pacientes con TARV que han favorecido una actitud más conservadora a la hora de iniciar el tratamiento. Desde las anteriores recomendaciones de GESIDA/PNS no ha habido cambios sustanciales en lo que se refiere a nuevos fármacos. Se revisa el papel de las nuevas formulaciones de fármacos previamente disponibles, de las pautas con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y del uso reforzado de los inhibidores de la proteasa (IP).**

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral. Tratamiento inicial. Antirretrovirales. Revisión.

Initial antiretroviral treatment

**We reviewed when and with what to begin antiretroviral treatment (ARVT). With current drugs, antiretroviral treatment has to be for life. Beginning ARVT earlier or later can substantially vary the time exposed to the drugs and avoid drawbacks to the therapy. Balanced against this is the risk of progression to AIDS or death which delay in giving ARVT may occasion. In the last two years studies of cohorts of patients on ARVT have supported a more conservative approach to starting treatment. There have been no substantial changes in new drugs since earlier recommendations of Gesida/PNSS. The function of new formulae of previously available drugs, of ANNTI models and the reinforced use of the IP are reviewed.**

**Key words:** Antiretroviral treatment. Initial treatment. Antiretroviral drugs. Review.

Correspondencia: Dr. J.M. Santamaría.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital de Basurto.  
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. España.  
Correo electrónico: jsantama@hbas.osakidetza.net

## Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) con las nuevas terapias ha conseguido una importante disminución de la mortalidad y la morbilidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos últimos años han surgido importantes limitaciones como los efectos adversos, las dificultades del cumplimiento y el desarrollo de resistencias. A pesar de disponer de nuevos fármacos más cómodos, potentes y con diferentes o mejores perfiles de tolerancia que permiten una secuenciación de éstos, las opciones siguen siendo limitadas, por lo que deben preservarse opciones futuras de tratamiento. Por otra parte, se ha constatado que con los fármacos actuales no es posible la erradicación del virus<sup>1</sup>, lo cual, junto a las limitaciones de aplicación en la clínica de otras estrategias como las interrupciones estructuradas de tratamiento<sup>2</sup> plantean que el TARV hoy día sea para toda la vida. En este contexto, el que un paciente inicie antes o después el TARV, representa variar el tiempo de exposición a los fármacos y, por lo tanto, obviar al menos parcialmente estos inconvenientes. Esto debe contrapesarse con el riesgo de progresión a sida o muerte que pueda conllevar iniciar el TARV más tardíamente. Desde las anteriores recomendaciones de GESIDA/PNS<sup>3</sup> se han publicado diversos estudios observacionales de cohortes que pueden ayudar a la toma de decisiones en este sentido. Aunque no se han producido cambios sustanciales en lo referido a la disponibilidad de nuevos fármacos, existen algunas aportaciones que deben ser incluidas. Cuándo y con qué fármacos empezar la terapia depende de numerosos factores que obligan a individualizar el TARV en cada paciente. A continuación, se analizan aquellos datos clínicos de mayor relevancia desde la publicación de la anterior guía, ya que otros aspectos más específicos se tratan en otros apartados.

## Infección aguda por el VIH-1

El TARV en la infección aguda por el VIH-1 es un tema de debate como lo demuestra el hecho de que existan recomendaciones contrapuestas en las diferentes guías<sup>3,4</sup>.

Sabemos que el TARV en la infección aguda proporciona beneficios claros, tanto sobre la recuperación inmunitaria como sobre el control de la infección por el VIH con disminución, pero no eliminación, del ADN proviral<sup>5-7</sup>. Sin embargo, no se conocen datos sobre la evolución clínica a largo plazo, porque el TARV en la infección aguda conlleva el riesgo de sobretratamiento en pacientes que conseguirían de manera espontánea un punto de equilibrio de la carga viral y una cifra de CD4 aceptables. Debe tenerse en cuenta que aunque el TARV es bien tolerado en general, puede ocasionar algunos efectos

**TABLA 1. Factores implicados en la decisión de iniciar tratamiento antirretroviral y su reevaluación en los tiempos actuales**

Razones para iniciar la terapia de forma precoz	Valoración actual
1. Facilitar erradicación	1. Objetivo no real en actualidad
2. Preservar respuesta linfocitaria T específica frente al VIH-1	2. Rebrote viral durante interrupciones de tratamiento en la mayoría de los pacientes
3. Prevenir la pérdida de respuesta linfocitaria T específica patógeno-específica	3. Pueden suspenderse profilaxis frente a <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> y terapia supresiva frente a citomegalovirus si existe una respuesta inmunológica adecuada, incluso con inicios de tratamientos tardíos
4. Mayor dificultad de supresión viral con cargas virales elevadas	4. Las diferentes respuestas virológicas en pacientes con mayor carga viral pueden ser superables con terapias más potentes
5. Disminución de transmisión	5. Las medidas de salud pública que disminuyan la exposición son más efectivas

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 2. Factores implicados en la decisión de retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral combinado**

1. Complejidad de las terapias antirretrovirales actuales
2. Efectos secundarios a corto y largo plazo
3. Necesidad de elevado porcentaje de cumplimentación del tratamiento
4. Aparición de cepas virales resistentes
5. Transmisión de cepas resistentes
6. Alto coste económico

adversos como la lipodistrofia en un porcentaje similar al de los pacientes con infección establecida o crónica<sup>8</sup>.

Para tratar de mejorar el control de la infección y minimizar estos inconvenientes se han explorado diversas estrategias terapéuticas. La combinación de TARV con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) es bien tolerada y consigue el control de la replicación viral en plasma y en ganglios linfáticos<sup>9</sup>, Girard et al<sup>10</sup> observaron que 5 de 9 pacientes en los que se interrumpió el TARV tras 12 meses, mantuvieron a los 18 meses sin terapia una carga viral reducida, por lo que la interrupción definitiva del TARV podría ser una estrategia a considerar en algunos casos. Las interrupciones estructuradas de tratamiento en la infección aguda tratan de restaurar la capacidad del individuo de controlar la replicación del VIH mediante el desarrollo de respuesta inmunitaria específica. Los datos actuales se basan en ensayos con macacos en los que se demostró mejor respuesta en aquellos que siguieron interrupciones estructuradas de tratamiento que los que recibieron TARV y en un número reducido de casos clínicos<sup>11-13</sup>. En un estudio español que incluyó 12 pacientes que lograron carga viral indetectable tras

4 ciclos de 2 meses sin tratamiento y dos con tratamiento, solo o combinado con interleucina 2 (IL-2), se observó que 7 de los 12 pacientes alcanzaron carga viral indetectable en plasma y ganglio linfático y una respuesta linfoproliferativa específica adecuada. No encontraron resistencias genotípicas<sup>14</sup>. En todos estos estudios los pacientes estudiados son escasos y los períodos de seguimiento son cortos. Sin embargo, estos datos son prometedores e inciden en la necesidad de seguir explorando nuevas estrategias terapéuticas, aunque sean poco concluyentes en relación a su aplicación clínica actual.

Por lo tanto, no existen nuevos datos que induzcan a cambiar la anterior recomendación de GESIDA/PNS<sup>3</sup>. No se dispone de evidencias científicas concluyentes como para recomendar TARV a todos los pacientes con infección aguda por el VIH-1. Se puede considerar individualmente, si un paciente expresa su deseo de iniciar el TARV tras habersele explicado las ventajas e inconvenientes, o presenta síntomas graves asociados con la infección aguda.

## Infección establecida por el virus de la inmunodeficiencia humana

El TARV presenta ventajas e inconvenientes. Entre las primeras se encuentran la mejoría de la mortalidad y la morbilidad, consecuencia de la recuperación del número y funciones de los linfocitos T, así como una mejora de la respuesta proliferativa frente a antígenos, lo cual ha permitido suprimir las profilaxis secundarias frente a determinadas infecciones oportunistas, aunque la inmunidad específica frente al VIH no se recupera en todos los casos (tabla 1). Entre los inconvenientes están la toxicidad a medio-largo plazo, los problemas de cumplimiento, la aparición de resistencias, las interacciones con otros fármacos, el impacto sobre la calidad de vida, así como la potencial limitación de futuras opciones terapéuticas (tabla 2).

Aunque existen datos de que la recuperación inmunitaria es mejor y más completa cuando se interviene en fases iniciales que cuando se efectúa tardíamente<sup>15,16</sup>, no se conoce el beneficio a largo plazo ni el "precio" que deba pagarse por ello con los fármacos actuales. Salvo para los pacientes sintomáticos o asintomáticos con cifras de CD4 inferiores a 200 células/ $\mu$ l, no existen datos que indiquen cuál es el momento óptimo para iniciar el TARV, ya que se carece de estudios prospectivos que comparen las administraciones precoz y tardía con los regímenes antirretrovirales combinados actuales. Hoy día se sabe que con los fármacos disponibles no es posible erradicar el VIH-1 y que las interrupciones estructuradas de tratamiento en la infección crónica tienen aún limitaciones en su aplicación clínica<sup>1,2</sup>. Por todo ello, el TARV debe considerarse una terapia de por vida. En este contexto, el inicio precoz o tardío del TARV modifica de modo importante el tiempo de exposición a los fármacos y evitar, al menos transitoriamente, algunos de los inconvenientes del tratamiento. Esto hay que sopesarlo con el riesgo de progresión a sida o muerte en ausencia de tratamiento y que ya quedó establecido hace algunos años

en función de los valores basales de CD4 y de la carga viral<sup>17</sup>.

Desde las anteriores recomendaciones del Plan de Sida/GESIDA<sup>3</sup> se han publicado los resultados de estudios observacionales de cohortes que pueden ayudar a la toma de decisiones en este sentido<sup>18-24</sup>.

Estos trabajos podrían agruparse en dos apartados:

1. Estudios de cohortes de pacientes con y sin tratamiento<sup>18,19</sup>.
2. Estudios observacionales de cohortes de la respuesta al tratamiento según la situación basal al inicio del tratamiento<sup>20-24</sup>.

En la cohorte del hospital John Hopkins<sup>18</sup> se observó que los pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200 células/μl que recibieron tratamiento presentaron una menor progresión a sida y muerte que los que permanecieron sin tratamiento. Sin embargo, iniciar o no el TARV no produjo diferencia en la progresión clínica o mortalidad en los pacientes con CD4 entre 200-350 células/μl o con más de 350 células/μl basales. La carga viral basal no supuso diferencia en el riesgo de presentar enfermedad definitiva de sida o muerte en ninguno de los estratos de CD4 y la variable más fuertemente asociada con progresión de la enfermedad fue una cifra de CD4 inferior a 200 células/μl. En contraposición con estos datos, en la cohorte suiza<sup>19</sup> se encuentra diferencia en eventos B y C y mortalidad en el grupo de pacientes con CD4 de más de 200 células/μl que no siguieron tratamiento. Estas complicaciones aparecieron de manera significativa antes de que la cifra de CD4 descendiera por debajo de 200 células/μl. Este trabajo sugiere que existe morbilidad en el rango de CD4 entre 200-350 células/μl y que el riesgo de retrasar el tratamiento por debajo de 350 células/μl no debe menospreciarse. En este mismo estudio<sup>19</sup> se encontró una alta incidencia de efectos adversos entre los que iniciaron el TARV.

En los estudios de cohortes que analizan la respuesta al TARV según la situación basal al inicio del mismo, deben diferenciarse los datos clínicos<sup>20-22</sup> de los virológicos e inmunológicos<sup>23,24</sup>.

Los resultados clínicos son similares, aunque con algunas diferencias<sup>20-22</sup>. En la cohorte de Canadá, en el análisis univariable, se encontró una relación entre progresión a sida y muerte en los pacientes con carga viral basal superior a 100.000 copias/ml, cifra de CD4 inferior a 200 células/μl y existencia previa de infecciones oportunistas. En el análisis multivariable únicamente la cifra de CD4 se relacionó con la mortalidad<sup>20</sup>. Estos datos se confirman en otros dos estudios de cohortes<sup>21,22</sup>, y solamente en la cohorte de Alabama, se observa un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes con una carga viral basal superior a 50.000 copias/ml<sup>22</sup>. En ninguno de estos estudios encuentran diferencias en la evolución en función de edad, sexo o raza.

En lo relativo a datos de respuesta inmunológica o virológica<sup>23,24</sup>, se observó que el incremento de CD4 tras TARV es igual en todos los grupos con independencia del valor basal de CD4. En relación a la respuesta virológica, los pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200 células/μl presentaron un mayor riesgo de fracaso virológico respecto a los que empezaron con más de 350 células/μl, pero no hubo

diferencias de fracaso virológico en los pacientes con cifras entre 200-350 células/μl y los de más de 350 células/μl. La carga viral basal no aumentó el riesgo de fracaso virológico en ninguno de los estratos de CD4, aunque los pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml tuvieron una supresión más lenta de la viremia plasmática<sup>24</sup>. Por otra parte, confirma el incremento de mortalidad o evolución a sida de los que empezaron con cifras de CD4 de menos de 200 células/μl, pero no encuentra diferencias clínicas entre los que empezaron entre 200-350 células/μl y más de 350 células/μl<sup>24</sup>. Las limitaciones de estos estudios son el tiempo corto de seguimiento, en particular entre los pacientes con linfocitos CD4 entre 200-350 células/μl. Estos resultados discrepan parcialmente con ciertos estudios observacionales previos<sup>25,26</sup> y con los estudios de marcadores de progresión de la cohorte del MACS<sup>17</sup>. Aspectos a favor son el gran número de pacientes y lo reproducible de los resultados.

Los estudios mencionados expresan cuándo es demasiado tarde, no cuál es el momento idóneo para iniciar el TARV. Podría concluirse que:

1. El inicio del tratamiento debe poner más énfasis en la cifra de CD4 que en la carga viral. La depleción de CD4 es más rápida con valores más altos de carga viral y debería controlarse más estrechamente a los pacientes con cargas virales elevadas.

2. Se confirma el límite inferior de la cifra de CD4 de menos de 200 células/μl a partir del cual la respuesta al tratamiento es peor. Esto recuerda la importancia del diagnóstico precoz de la infección, sobre todo en nuestro medio, en que aún existe una proporción considerable de diagnósticos tardíos<sup>28</sup>.

3. A corto y medio plazo, los pacientes con cifras de CD4 superiores a 350 células/μl no parecen tener mayor riesgo por no iniciar el TARV incluso con cargas virales superiores a 100.000 copias/ml.

4. A corto y medio plazo no hay diferencias significativas en lo relativo a progresión clínica ni respuesta virológica o inmunológica si se empieza tratamiento con cifras de CD4 entre 200-350 células/μl o con más de 350 células/μl. No obstante, los pacientes con CD4 entre 200-350 células/μl pueden tener un mayor riesgo a corto-medio plazo de progresión clínica o muerte.

Por otra parte, hay que considerar que la respuesta al tratamiento es compleja y sobre ella pueden influir factores diversos como sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA), genotipo viral, etc. Por ello, son necesarios nuevos datos que permitan establecer factores pronósticos más individualizados<sup>29-31</sup>.

A la hora de tomar decisiones sobre el inicio del TARV, además de los datos referidos al riesgo de progresión de la enfermedad, deben valorarse los beneficios e inconvenientes del TARV (v. tablas 1 y 2), y la disposición del paciente. Las recomendaciones que se exponen a continuación deben tomarse como orientaciones y no como guías absolutas.

## Recomendaciones

Las recomendaciones actuales se resumen en la tabla 3 y pueden concretarse en:

TABLA 3. Orientaciones para recomendar el inicio de la terapia antirretroviral

Sintomatología	CD4/ $\mu$ l	Carga viral	Recomendación
Sintomático	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	< 200 $\mu$ l	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomático	200-350 $\mu$ l	Cualquier valor	Iniciar tratamiento
			En pacientes con CD4 y carga viral estable valorar diferir el inicio del tratamiento
Asintomático	> 350 $\mu$ l	Cualquier valor	Retrasar tratamiento, controles periódicos
			Otros expertos en pacientes con carga viral mayor de 50.000 copias/ml recomiendan tratamiento por riesgo de progresión a sida en 3 años > 30%

1. Mantener la recomendación de TARV en pacientes sintomáticos con independencia de la cifra de CD4 y carga viral, así como para los pacientes asintomáticos con cifras de CD4 inferiores a 200  $\mu$ l, sea cual sea la carga viral.

2. Los pacientes con CD4 entre 200-350  $\mu$ l deberían iniciar el TARV. Ciertos pacientes con CD4 estables en torno a 350  $\mu$ l y con viremia controlada podrían posponer el inicio del TARV siempre que siguieran controles estrechos.

3. Los pacientes con CD4 de más de 350  $\mu$ l podrían posponer el TARV con independencia de la viremia plasmática. Se debería controlar más estrechamente a aquellos con cargas virales elevadas e instaurar tratamiento según la evolución de la pendiente de descenso de los CD4. Una aproximación más agresiva indicaría tratamiento a todos los pacientes con cifras de CD4 superiores a 350  $\mu$ l y con carga viral plasmática superior a 55.000 copias/ml dado el riesgo de progresión a sida del 30% en 3 años<sup>17</sup>.

## Con qué fármacos iniciar el tratamiento antirretroviral

No ha habido avances sustanciales en lo que se refiere a medicamentos desde las anteriores recomendaciones de GESIDA/PNS del año 2000<sup>3</sup> que modifiquen de manera significativa el TARV, aunque sí algunos datos que deben considerarse.

Para escoger un TARV inicial no sólo debe valorarse la potencia intrínseca de los fármacos, sino también el número de comprimidos, requerimientos alimentarios, efectos adversos a corto y largo plazo, interacciones farmacológicas y precio. Se deben valorar nuevos factores de comorbilidad, sobre todo la coinfección con virus de hepatitis B y C, que pueden representar un factor de riesgo añadido para una mayor incidencia de hepatotoxicidad grave con algunos fármacos<sup>32,33</sup>. En pacientes sintomáticos o muy inmunodeprimidos con CD4 menores de 50  $\mu$ l las combinaciones de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) más un inhibidor de la proteasa (IP) son las que presentan una eficacia mejor documentada. En pacientes con menor inmunosupresión (CD4 > 50  $\mu$ l) se ha demostrado que la eficacia de efavirenz (EFV) es similar o superior a la de los regímenes con IP, por lo que sería indistinto comenzar con 2 ITIAN + IP o con 2 ITIAN + EFV<sup>34,35</sup>. Los regímenes de 2 ITIAN con

nevirapina (NVP) y la combinación de 3 ITIAN han demostrado ser eficaces, pero se dispone de escasos datos de eficacia de NVP en pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml, y la eficacia para las combinaciones con 3 ITIAN (abacavir [ABC]) parece de menor duración en pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml que la de las pautas con IP<sup>36-38</sup>.

Las nuevas combinaciones de ritonavir (RTV) con otros IP permiten mejorar la farmacocinética y la potencia de acción contra determinadas cepas virales con sensibilidad disminuida<sup>39-42</sup>, aunque existan pocos datos de la eficacia clínica en pacientes sin TARV previo<sup>43-46</sup>.

Deben considerarse las nuevas formulaciones de fármacos previamente disponibles (didonasina [ddI] con cubierta entérica, estavudina [d4T] de liberación retardada), las nuevas pautas simplificadas (NVP o lamivudina [3TC]) o las formulaciones de combinaciones de fármacos (zidovudina [AZT] + 3TC, AZT + 3TC + ABC) que ofrecen mayor comodidad y similar garantía de eficacia y seguridad<sup>47-50</sup>.

## Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Las pautas de 2 ITIAN combinadas con otro fármaco constituyen la base del TARV. No se recomienda la asociación AZT + d4T por antagonismo y se aconseja evitar aquellas que puedan suponer una potenciación de su toxicidad (zalcitabina [ddC] + ddI, ddI o d4T + hidroxiurea [HU])<sup>51</sup>. Las pautas que combinan AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + ddI y d4T + 3TC son de eficacia similar y bien documentada<sup>52,53</sup>. Varios estudios comparan la eficacia de ITIAN en pautas simplificadas. Las pautas que incluyen las nuevas formulaciones de ddI-CE y d4T administrada 1 vez al día son de eficacia similar a las pautas previas de 2 veces al día<sup>47,48</sup>. La formulación de AZT + 3TC + ABC en un solo comprimido es similar a AZT + 3TC + ABC en formulaciones independientes<sup>49,50</sup>. Recientemente se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento la presentación de 3TC (300 mg) para su administración en una dosis diaria, aunque los datos sobre su equivalencia clínica en pacientes con infección por VIH son escasos<sup>49</sup>.

La combinación de AZT + 3TC + ABC es equivalente a AZT + 3TC + indinavir (IDV) en alcanzar carga viral menor de 40 copias/ml a las 48 semanas; sin embargo, la eficacia virológica es de menor duración para ABC en el

subgrupo de pacientes con carga viral mayor de 100.000 copias/ml<sup>36</sup>.

El tenofovir (TNF) y la emtricitabina (FTC) son dos fármacos de próxima comercialización en España que comparten la comodidad de la posología, aunque existen muy pocos datos en pacientes sin TARV previo<sup>54,55</sup>.

## Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) disponibles en España son NVP y EFV. La NVP ha demostrado un efecto virológico sostenido en pacientes sin TARV previo<sup>56</sup>. Estudios que comparan NVP con regímenes estándar con IP son el Atlantic<sup>37</sup> (IDV) y el Combine<sup>38</sup> (nelfinavir [NFV]). En ambos estudios existe un número relativamente bajo de pacientes con cargas virales elevadas lo cual impide conocer la eficacia real de este fármaco comparado con IP en pacientes con cargas virales superiores a 100.000 copias/ml. No obstante, en el estudio Combine no se observaron diferencias entre NVP y NFV en un subgrupo de 47 pacientes con viremia mayor de 100.000 copias/ml tratados con NVP<sup>38</sup>. Raffi et al<sup>57</sup> analizaron los datos de diversos estudios con NVP en pacientes sin TARV previo y encontraron que 82 de 99 pacientes con carga viral mayor de 100.000 copias/ml alcanzaron carga viral indetectable a los 6 meses. El EFV con los resultados a las 144 semanas de tratamiento ha demostrado una respuesta virológica superior al tratamiento con IDV y que la actividad se mantiene para pacientes con carga viral superior a 100.000 copias/ml<sup>35</sup>.

No existen estudios clínicos que hayan comparado los ITINN entre sí, aunque los resultados de estudios de cohortes sugieren que EFV es superior a NVP tanto en la respuesta virológica como en el tiempo hasta fracaso virológico, sobre todo en pacientes con carga viral mayor de 150.000 copias/ml<sup>58,59</sup>. La NVP puede prescribirse en una sola toma diaria<sup>60</sup>. Los efectos adversos de ambos fármacos son diferentes, característicamente neurológicos para EFV<sup>61</sup> mientras que con NVP son fundamentalmente hepatotóxicos<sup>32,33</sup>.

## Inhibidores de la proteasa

En España están comercializados seis fármacos de esta clase: IDV, NFV, RTV (líquido y gelatina blanda), saquinavir (SQV) (gelatina dura y blanda), amprenavir (APV) y lopinavir (LPV)/RTV. A pesar de la falta de estudios comparativos en pacientes sin TARV previo, probablemente la eficacia sea similar en todos ellos. Aunque no existen motivos para excluir a ninguno de ellos de la terapia inicial salvo a SQV-HGC en uso no combinado debido a su baja biodisponibilidad, debe considerarse cuáles de ellos presentan la mejor tolerancia, comodidad, requerimientos alimentarios o interacciones farmacológicas. El RTV, cuando se usa como único IP, presenta dificultades de tolerancia e interacciones farmacológicas marcadas. El SQV-SGC y el APV presentan como inconvenientes el elevado número de comprimidos necesarios cuando se usan como IP único. Las pautas con

NFV en dosis de 1.250 mg/12 h son tan eficaces como la administración de 750 mg/8 h, aunque sin embargo no se recomiendan las pautas de 2 dosis al día de IDV<sup>62,63</sup>.

## Combinaciones de dos inhibidores de la proteasa

En los últimos 2 años se ha generalizado el uso combinado de RTV con otro IP para aumentar sus concentraciones plasmáticas, facilitando el control virológico incluso frente a cepas de virus con resistencia moderada. Asimismo, esta combinación permite regímenes más cómodos y mejor tolerados.

Las dosis de RTV utilizadas tienen diferente importancia según el IP de la combinación. Así, con SQV-HGC y con APV, la dosis de 100 mg de RTV cada 12 h es igual a la de 400 mg 2 veces al día, por lo que son preferibles 100 mg de RTV cada 12 h en combinación con 800 mg 2 veces al día de SQV y 600 mg cada 12 h para APV<sup>39,40</sup>. La combinación RTV/SQV-SGC no parece aportar ventajas adicionales en relación con SQV-HGC<sup>43</sup>.

Aunque existen estudios farmacológicos que apoyan el uso de RTV junto con otros IP, hay pocos datos clínicos en pacientes *naive* salvo para RTV/LPV, RTV-SQV y RTV/IDV<sup>44-46</sup>. Por otra parte, todavía no se conocen los efectos adversos a largo plazo de este uso combinado de los IP.

## Otras terapias

Existen pocos datos hasta la fecha de terapias cuádruples en pacientes sin TARV previo que incluyen fármacos de las tres familias disponibles, así como de los tratamientos combinados de antorretrovirales e inmunomoduladores<sup>64-66</sup>.

## Bibliografía

1. Siciliano R. Viral reservoirs and ongoing virus replication in patients on HAART: implications for clinical management. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI, 2001 (Abstract L5).
2. Lori F, Lisiewicz J. Structured Treatment Interruptions for the management of HIV Infection. JAMA 2001;286:2981-7.
3. Miró J, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretrovírico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000;18:329-51.
4. Guidelines for the use of antiretroviral Agents in HIV Infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2001.
5. Kauffmann GR, Zaunders JJ, Cunningham PH, Kelleher AD, Grey P, Smith D, et al. Rapid restoration of CD4 T cell subsets in subjects receiving antiretroviral Therapy during primary HIV-1 infection. AIDS 2000;14:2643-51.
6. Huang NG, Devean CH, Da Silva I, Pellegrin I, Venet A, Harzic M, et al. Proviral HIV-DNA in subjects followed since primary HIV infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:665-73.
7. Rosemberg ES, Altfield M, Roon SH, Phillips M, Wilkes B, Eldridge R. Immune control of HIV after early treatment of acute infection. Nature 2000;407:523-6.
8. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Larski D, Meyer L. Early occurrence of lipodystrophy in HIV infected patients treated during primary HIV infection. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI, 2001 (Abstract 403).
9. Emilie D, Burgard M, Lascoux-Combe C, Laughlin M, Krzysieck R, Pignon C, et al. Early control of HIV replication in primary HIV infection treated

- with antiretroviral drugs and pegylated IFN $\alpha$ : results from the Primoferon A (ANRS 086 study). *AIDS* 2001;15:1435-7.
10. Girard PM, Schneider U, Dehee A, Marriot PH, Jacomet C, Delphin N, et al. Treatment interruption after one year of triple analogue therapy for primary HIV infection. *AIDS* 2001;15:275-7.
  11. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE, Crabbs C, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.
  12. Smith D, Berrey M, Robertson M, Mehrotra D, Marckowitz M, Perrin R, et al. Virological and immunological effects of combination antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and indinavir during primary human immunodeficiency type 1 infection. *J Infect Dis* 2000;950-3.
  13. Hogan C, Hurley A, Lowe M, Captan B, Chung C, Zang L, et al. Treatment of acute and early HIV infection in 132 subjects with PI-based regimens. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI, 2002 (Abstract 362).
  14. Miro M, Plana M, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, Del Río A, et al. Structured Treatment Interruptions (STI) in patients receiving HAART since primary HIV infection: spontaneous control of viremia in about one third of the cases after the three first cycles off therapy. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI, 2002 (Abstract 529).
  15. AL-Harthly L, Siegel J, Spritzer J, Pottage J, Agnolli M, Landay A. Maximum suppression of HIV replication leads to the restoration of HIV specific responses in early HIV disease. *AIDS* 2000;4:761-70.
  16. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM, et al. Comparison of T cell subsets reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV diseases. *AIDS* 2000;25:4396-405.
  17. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kinglay LA. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
  18. 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.
  19. Opravil M, Lederberger B, Furrer H, Gallant S, Hirschel B, Meimberg F, et al, and the Swiss HIV Cohort Study. Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 counts > 350 mm. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI, 2001 (Abstract LB6).
  20. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib K, O'Shaughnessy M, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and Viral load after initiating Triple drug therapy. *JAMA* 2001;286:2569-77.
  21. Kaplan J, Hauson P, Haron J, Cohn D, Thompson M, Buskin S, et al. Late initiation of antiretroviral therapy at CD4 < 200 cells/ml is associated with increased risk of death. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 320).
  22. Chen R, Westfall A, Cloud G, Chatham A, Acosta E, Paper J, et al. Long term survival after initiation of antiretroviral Therapy. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 341).
  23. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte AA, Castelli F, Antinori A, De Luca A, et al. ICONA Study Group. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV infected patients: evidence from the ICONA Study. *AIDS* 2001;15:983-90.
  24. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV Viral load response to antiretroviral therapy according to baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-7.
  25. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendennin NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1873-80.
  26. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *AIDS* 1998;12:2161-7.
  27. Lederberger B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-8.
  28. López de Munain J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Teira R, Baraia J, et al. Características clínicas y epidemiológicas de los diagnósticos recientes de infección por VIH. *Med Clin* 2001;117:654-6.
  29. Saah AJ, Hoover DR, Weng SE, Carrington M, Mellors M, Rinaldo CR Jr, et al. Association HLA profiles with early plasma viral load, CD4 cell count, and rate of progression following acute HIV infection. *AIDS* 1998;12:2107-11.
  30. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kisk O, Rofe B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus infected patients receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2001;183:1290-4.
  31. Yamashita TE, Phair JP, Muñoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, et al. Immunological and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001;15:735-46.
  32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz containing regimens. Role of hepatitis B and C infections. *Hepatology* 2002;35:185-9.
  33. Severe adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV-exposures. *World Wide* 1997-2000. *MMWR* 2001;49:1153-6.
  34. Staszewski SCH, Morales-Ramirez J, Tashima JK, Rachlis A, Skiest D, Standford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine plus lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
  35. Arribas J, Staszewski S, Nelson M, Barros C, Rubio R, Podzamcer D, et al. Three year durability of response with an efavirenz containing regimen: 144 week of follow up from study 006. Athens, 11<sup>th</sup> ECCMID, 2001.
  36. Staszewski S, Keiser Ph, 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.
  37. Murphy I, Katlama C, Johnson V, Squires K, Horban A, Gatell JM, et al. The Atlantic Study. San Francisco, 39<sup>th</sup> ICAAC 1999; LB 22P.
  38. Podzamcer D, Ferrer E, Consiglio J, Gatell JM, Perez P, Perez JL, et al. A randomized, clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to ZDV/3TC in HIV-infected naive patients (the Combine study). *Antiviral Therapy* (en prensa).
  39. Piscitelli S, Beechtel C, Sadler Fallon J. The addition of second protease inhibitor elinavir amprenavir-efavirenz interactions and increase amprenavir concentrations. San Francisco, 7<sup>th</sup> CROI 2000 (Abstract 90).
  40. Kilby M, Hill AM, Buss N. The effect of ritonavir on increases in saquinavir plasma concentrations is independent of ritonavir dose: combined analysis of 120 subjects. Toronto, 40<sup>th</sup> ICAAC 2000 (Abstract 1650).
  41. Shaa AJ, Winchel J, Seniuk M, Deusch P. Multiple dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. Chicago, 6<sup>th</sup> CROI, 1999 (Abstract 362).
  42. Kurowski M, Kaeser B, Mroziakiewicz A, Arslan A, Popescu M. The influence of low doses of ritonavir on the pharmacokinetics of nelfinavir 1,250 mg BID. Toronto, 40<sup>th</sup> ICAAC 2000 (Abstract 1339).
  43. Kurowski M, Stenfeld T, Hill A, Moeckling M, Hoff C. Comparative pharmacokinetics and short term safety of twice daily (BID) Fortovase/Ritonavir and Invirase/Ritonavir. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI, 2002 (Abstract 432).
  44. Murphy RL, Brunn S, Hicks CH, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 weeks results. *AIDS* 2001;15:1-9.
  45. Castagna A, Dragsted UB, Chave JP, Rieger A, Carosi C, Van der Geest S. The interim analysis of a phase IV, Randomized, open label multicentre trial to evaluate safety and efficacy of indinavir ritonavir (800/100) vs saquinavir ritonavir (1,000/100) in adult HIV infection. Max Cmin 1 trial. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI 2002 (Abstract 450).
  46. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, Hsu A, Mellors J, Hathing C. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999;13:213-24.
  47. Pollard R, Ive P, Farthing G, Whelden M, Thompson S, Brett-Smith H. Stavudine XR vs Stavudine IR as part of potent antiretroviral therapy: 24 weeks safety and antiviral efficacy. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI 2002 (Abstract 411).
  48. Scharder S, Sharma S, Deekins D, McGovern R, Connaughton E. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine enteric coated or didanosine tablet formulations each administered once daily. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 318).
  49. Fischl M, Burnside A, Farthing C, Thompson S, Belos N, Williams W. Efficacy of combivir plus Ziagen compared to Trizivir BID in patients receiving prior COM plus Abacavir. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 315).
  50. Landman R, Thiam S, Canestu A, Delaporte E, Mbuos S, Vray M. Long term evaluation (15 months) of dDI, 3TC and Efavirenz once daily regimen in naive patients in Senegal; ANRS 12-04/IMEA 011 study. Seattle, 9<sup>th</sup> CROI 2002 (Abstract 458).
  51. Boxwell D, Toerner J. Fatal hepatotoxicity associated with combination Hydroxiurea and Nucleoside reverse Transcriptase Inhibitors. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 617).
  52. Murphy R, Santana J, Squires K, Yangco B, Peterson D, Adams J, et al. START observational study: longitudinal follow-up of virologic and immunologic responses to START I and START II patients. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 314).
  53. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomized, open label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the Ozcombo 1 study. *AIDS* 2000;14:1171-80.
  54. Bardith-Crow P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakly DT, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics safety and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus infected adults. *Antimicrobial Agents Chemother* 2001;45:10:2733-9.

55. Zeier M, Sanne I, Van der Berg M, Quinn J, Shaw A. Efficacy and safety of Emtricitabine (FTC) Triple combination Therapy in HIV –1 infected. Treatment-Naive male and female patients Chicago, 41<sup>th</sup> ICAAC 2001 (I-1933).
56. Sabin CA, Fisher M, Churchill D, Pozniak A, Hay PH, Easterbrook PH. Long-term follow up of antiretroviral-naive HIV-positive patients treated with nevirapine. *J Acq Inm Def Syndr* 2001;26:462-5.
57. Raffi F, Reliquet V, Podzamczar D, Pollard RB. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-Infected, treatment-naive persons with High and low baseline viral loads. *HIV Clinical Trials* 2001;2:317-22.
58. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Raine E, Rinaldi E, Colangeli V, et al. Virological and immunological response to nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in the ICONA study group. 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Athens, 2001 (Abstract 69).
59. Mathews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson N, et al. Virologic suppression at six months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
60. Van Heeswijk D, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst P, Wit F, Lange JA, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2000;14:F77-F82.
61. Blanch J, Martinez E, Rouseaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri M, et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric effects after initiation of efavirenz *J Acq Inm Def Syndr* 2001;27:336-43.
62. Saag M, Tebas P, Sension M, Conant M, Myers R, Chappman SK, et al. Randomized, double blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron Study). *AIDS* 2001;15:1971-8.
63. Haas DW, Arathoon E, Thompson M, Pedro J, Gallant J, 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.
64. Barreiro P, Oller V, Soriano V, Nuñez M, Rodriguez-Rosado R, Gonzalez-Lahoz J. Performance of a quadruple combination including nelfinavir plus efavirenz in naive subjects with high baseline viral load and in patients failing protease-inhibitor containing regimens. *J Acq Inm Def Syndr* 2001;26: 4391-2.
65. Khost RG, Hurley A, Zhang L, Vesanen M, Talal A, Furlan S, et al. Open-label Phase II trial of amprenavir, abacavir and fixed dose zidovudine lamivudine in newly and chronically HIV 1 infected patients. *J Acq Inm Def Syndr* 2001;26:332-9.
66. Mitsuyasu R, Pollard R, Gelman R, Weng D. Prospective randomized controlled phase II study of HAART with continuous IV (CIV) or Subcutaneous IL-2 in HIV infected patients with CD4 counts of 50-350 cells mm<sup>3</sup>: ACTG 328 final results at 84 weeks. Chicago, 8<sup>th</sup> CROI 2001 (Abstract 17).