

# Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007)

Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida

**OBJETIVO.** Efectuar una actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) de los adultos infectados por el VIH-1.

**MÉTODOS.** Estas recomendaciones se han consensado por un panel del Grupo de Estudio de Sida y del Plan Nacional sobre el Sida. Se han revisado los avances en la fisiopatología del VIH-1, 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 TARV.

**RESULTADOS.** Actualmente, el TARV con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH-1. Estas pautas deben incluir 2 análogos de nucleósido o nucleótido (AN)+ 1 no análogo (NN) o 2 AN+ 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir. En los pacientes con infección por VIH-1 sintomática se recomienda iniciar el TARV. En los pacientes asintomáticos el inicio de TARV se basará en la cifra de linfocitos CD4+/ $\mu\text{l}$  y en la carga viral plasmática (CVP): 1) en pacientes con linfocitos CD4+ < 200 células/ $\mu\text{l}$  se recomienda iniciar el TARV; 2) en pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ $\mu\text{l}$  en la mayoría de las ocasiones se debe recomendar el tratamiento, si bien se podría diferir cuando la cifra de linfocitos CD4+ se mantiene próxima a 350 células/ $\mu\text{l}$  y la CVP es baja; 3) en los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 células/ $\mu\text{l}$  se puede diferir el inicio del TARV. El objetivo del TARV es lograr una carga viral plasmática indetectable. Las opciones terapéuticas en los fracasos del TARV se ven limitadas por la aparición de resistencias

cruzadas. Los estudios genotípicos en estos casos son de utilidad. Se puede encontrar más información sobre los estudios analizados, las recomendaciones del panel sobre adherencia, toxicidad, tratamiento de la embarazada, pacientes coinfectados por VHB o VHC o sobre la profilaxis postexposición en la página web [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org).

**CONCLUSIONES.** La cifra de linfocitos CD4+ es el factor de referencia más importante para iniciar el TARV en pacientes asintomáticos. Por otra parte, el número considerable de fármacos disponibles, los métodos más sensibles de monitorización de la CVP y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que las estrategias terapéuticas deban ser cada vez más, mucho más individualizadas.

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral. Sida. Infección por VIH. GESIDA. PNS (Plan Nacional sobre el Sida). Resistencia a antirretrovirales. Guía.

Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (Update January 2007)

**OBJECTIVE.** This consensus document is an update of antiretroviral therapy (ART) recommendations for adult patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV-1).

**METHODS.** To formulate these recommendations, a panel composed of members of the *Grupo de Estudio de Sida* (GESIDA; AIDS Study Group) and the *Plan Nacional sobre el Sida* (PNS; Spanish AIDS Plan) reviewed the advances in the current understanding of the pathophysiology of HIV, the safety and efficacy findings from clinical trials, and the results from cohort and pharmacokinetic studies published in biomedical journals or presented at scientific meetings over the last years. Three levels of evidence were defined according to the source of the data: randomized studies (level A), cohort or case-control studies (level B), and expert opinion (level C). The decision to recommend, consider or not recommend ART was established in each situation.

Correspondencia: Dr. J. López Aldeguer.  
Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: [lopez\\_jos@gva.es](mailto:lopez_jos@gva.es)

Manuscrito recibido el 9-10-2006; aceptado el 10-10-2006.

**RESULTS. Currently, the treatment of choice for chronic HIV infection is the combination of three drugs of two different classes, including 2 nucleosides or nucleotide analogs (NRTI) plus 1 non-nucleoside (NNRTI) or 1 boosted protease inhibitor (PI/r). Initiation of ART is recommended in patients with symptomatic HIV infection. In asymptomatic patients, initiation of ART is recommended on the basis of CD4+ lymphocyte counts and plasma viral load, as follows: 1) therapy should be started in patients with CD4+ counts of < 200 cells/ $\mu$ l; 2) therapy should be started in most patients with CD4+ counts of 200-350 cells/ $\mu$ l, although it can be delayed when CD4+ count persists at around 350 cells/ $\mu$ L and viral load is low, and 3) initiation of therapy can be delayed in patients with CD4+ counts of > 350 cells/ $\mu$ L. The initial objective of ART is to achieve an undetectable viral load. Adherence to therapy plays an essential role in maintaining the antiviral response. Therapeutic options are limited with the development of cross resistance and ART failure. Genotype studies are useful in these cases. More information regarding the studies analyzed and the panel recommendations for adherence, toxicity, treatment during pregnancy, patients with hepatitis B or C virus co-infection, and post-exposure prophylaxis can be accessed at [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org).**

**CONCLUSIONS. CD4+ lymphocyte count is the most important reference factor for initiating ART in asymptomatic patients. The large number of available drugs, the increased sensitivity of tests to monitor viral load, and the ability to determine viral resistance is leading to a more individualized approach to therapy.**

**Key words: Antiretroviral treatment. AIDS. HIV infection. GESIDA. PNS (Plan Nacional sobre el Sida). Antiretroviral resistance. Guidelines.**

## Introducción

Desde el año 1996, en el que se introdujeron en la práctica clínica los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), el número de fármacos antirretrovirales disponibles y de sus posibles combinaciones no ha parado de incrementarse. Paralelamente, la investigación en el área de la terapéutica antirretroviral aporta respuestas sobre la mejor forma de utilizar estas combinaciones, aunque no es infrecuente que las decisiones clínicas sobre el mejor tratamiento antirretroviral (TARV) recomendable para cada paciente deban tomarse sobre la base de la recomendación de expertos, en ausencia de datos de mayor calidad metodológica. Esta situación ha motivado que distintas instituciones y sociedades científicas internacionales hayan ido elaborando y actualizando sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales<sup>1-3</sup>.

En España, el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) colaboran estrechamente desde hace años con el

ánimo de alcanzar el mayor consenso posible entre los profesionales dedicados a tratar a las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y facilitar recomendaciones actualizadas y válidas a los médicos con menor experiencia en el tratamiento de esta infección. Para ello publican regularmente, entre otros, documentos que actualizan las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en los adultos infectados por el VIH-1 elaboradas por un amplio panel de expertos seleccionado conjuntamente por ambas instituciones.

El documento actual viene a sustituir al publicado en 2004<sup>4</sup>, y a su actualización de 2005 difundida en las páginas Web de GESIDA y del PNS.

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos científicos más relevantes extraídos de revistas científicas o de comunicaciones a congresos.

Este documento se centra en responder a las cuestiones relativas a la indicación de inicio y modificación del TARV, así como de la selección de las combinaciones más adecuadas. El panel también ha revisado en profundidad otros aspectos relacionados con el tratamiento antirretroviral, como la adherencia, la toxicidad, las interacciones medicamentosas o las situaciones especiales como la coinfección por virus de hepatitis, el tratamiento en la mujer embarazada o la profilaxis postexposición. Sin embargo, estos otros temas no se reflejan en el presente artículo por motivos editoriales, y quedan recogidos en una versión ampliada del documento disponible en las páginas web de GESIDA ([www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org)) y del PNS (<http://www.msc.es>). En el documento ampliado disponible en la web también se detallan con mayor exhaustividad los estudios y los datos que sirven como base para las recomendaciones, y se presentan de forma tabulada las características de los distintos antirretrovirales, sus posibles interacciones farmacocinéticas, los posibles efectos adversos y el coste de los distintos regímenes recomendados.

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

## Evaluación del grado de evidencia científica

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.

## Principios generales

En el estado actual del conocimiento de la infección por el VIH-1 pueden establecerse los siguientes principios:

1. El TARV de elección se basa en combinaciones de 3 fármacos, ya que con ello se retrasa la progresión clínica, disminuyen los ingresos hospitalarios y los costes asociados a la infección y aumenta significativamente la supervivencia<sup>5-14</sup>.

2. La adherencia al TARV desempeña un papel primordial en la respuesta virológica al inicio del mismo y en su duración<sup>15</sup>.

3. Los síntomas clínicos, la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral plasmática (CVP) del ARN del VIH-1 constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV<sup>1,3,4,16</sup>.

4. El objetivo del tratamiento es disminuir la CVP por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales disponibles, a ser posible mediante técnicas ultrasensibles (< 20 a < 50 copias/ml) y durante el mayor tiempo posible<sup>1,3,4,17</sup>.

5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH-1 se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral.

6. En 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 TARV<sup>16,18</sup>.

7. En enero de 2007 disponemos de 20 fármacos que pertenecen a cuatro familias que, junto a otras herramientas para guiar el TARV, posibilitan estrategias terapéuticas 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 secundarios<sup>19</sup>.

9. Es probable que haya diversas pautas de TARV similares en cuanto a potencia antirretroviral<sup>1,3,4,20</sup>, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico o paciente, de los efectos secundarios, la tolerancia y adherencia, de los tratamientos previos y de las posibles resistencias cruzadas, de las interacciones farmacológicas potenciales, del coste de los antirretrovirales y de su disponibilidad.

10. La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados<sup>21</sup>.

11. La prevención de la infección por el VIH-1 es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria.

## Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

La situación clínica del paciente (presencia o no de episodios oportunistas), el recuento de linfocitos CD4+ y la CVP son los parámetros que se utilizan para tomar decisiones respecto al inicio y cambios en el TARV así como para monitorizar su eficacia.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de episodios oportunistas se produce en pacientes inmunodeprimidos con criterios de inicio de TARV. La aparición de una enfermedad oportunista en un paciente en TARV debe considerarse como un fracaso terapéutico.

Sin embargo, no puede considerarse como fracaso clínico la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de TARV en los pacientes con inmunodepresión avanzada y con una respuesta virológica adecuada, fenómeno conocido como "síndrome de reconstitución inmune"<sup>22,23</sup>.

### RECOMENDACIONES

- La evolución clínica se debe monitorizar en todas las visitas, ya que podría constituir motivo de cambio de tratamiento (*nivel C*).

- En cuanto a la frecuencia de los controles en la práctica asistencial, debe efectuarse un control clínico a las 4 semanas de iniciar el TARV y posteriormente cada 3-4 meses. En los pacientes con inmunodepresión avanzada se debería realizar un seguimiento clínico más frecuente, al menos inicialmente y mientras que en los pacientes estables se puede alargar más (*nivel C*). Los controles biológicos (CVP, linfocitos CD4+) se efectuarán con la misma periodicidad que los controles clínicos, cada 3 o 4 meses. Es muy importante valorar la adherencia, la toxicidad y las potenciales interacciones farmacocinéticas del TARV en todas las revisiones.

### Linfocitos CD4+

Uno de los objetivos del TARV es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los linfocitos CD4, que aparece ya en las primeras semanas tras el inicio del TARV<sup>16,18,24,25</sup>, restaurándose la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos de memoria lo que permite suspender las profilaxis de las infecciones oportunistas<sup>24-26</sup>.

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 debería existir un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD40+/ $\mu$ l<sup>27</sup>. El fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico y los cambios de TARV suelen estar condicionados por los valores de CVP. En ocasiones se observa una discordancia entre las respuestas virológica e inmunológica al TARV.

### RECOMENDACIONES

- La cifra de linfocitos CD4+ es el parámetro más importante para decidir el inicio del TARV. Por este motivo debe medirse en la primera visita para adoptar decisiones respecto al inicio del TARV (*nivel B*). Por el contrario, la cifra de linfocitos CD4+ es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento.

- En pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4+ cada 3 o 4 meses; en pacientes estables el intervalo de tiempo puede ser mayor. Debido a la variabilidad de la técnica ( $\pm$  20%) siempre debe repetirse el recuento de linfocitos CD4+ antes de tomar cualquier decisión terapéutica<sup>28-30</sup>.

### Carga viral plasmática del VIH-1

El objetivo del TARV es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. La CVP descende rápidamente (1-2 log<sub>10</sub>/ml) tras iniciar el TARV y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la duración de la respuesta<sup>31-33</sup>. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (< 200/50 copias/ml) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas de TARV<sup>34</sup>. Algunos pacientes, especialmente aquellos que parten con CVP altas, pueden tardar más de 24 semanas en lograr niveles inferiores a 20-50 copias/ml<sup>35</sup>.

Es importante alcanzar una CVP < 20-50 copias/ml, ya que se ha comprobado que aunque siempre sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático, si la CVP es inferior a esta cifra no se seleccionan mutaciones de resistencia<sup>36,37</sup>. Además, la duración de la respuesta virológica a 18-24 meses es mucho mayor en aquellos individuos que logran alcanzar una CVP < 20 copias/ml, frente a los que se mantienen con CVP entre 20 y 500 copias/ml<sup>32</sup>. Aunque algún estudio ha mostrado un mayor riesgo de fracaso en pacientes que experimentan frecuentes rebotes transitorios de la CVP (conocidos como *blips* en la literatura anglosajona)<sup>38</sup>, en la mayoría de los trabajos éstos no se asociaron a una mayor incidencia de fracaso virológico en los pacientes con respuesta virológica completa<sup>39-42</sup>. De todas formas, la persistencia de CVP por encima de 50 copias/ml en más de dos determinaciones sucesivas se debe considerar ya un fracaso virológico.

Basándose en datos de cinética viral en pacientes con TARV, los criterios de respuesta y fracaso virológicos son los siguientes:

**Respuesta virológica:** CVP < 20/50 copias/ml a las 16-24 semanas. Estos pacientes tienen respuesta virológica al mes (disminución > 1 log<sub>10</sub>/ml), y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.

**Fracaso virológico:** cualquiera de las siguientes situaciones define el fracaso virológico: *a*) CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TARV, o *b*) 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 TARV, para definir el fracaso del mismo y, por lo tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento (v. "Pacientes con TARV previo"). Actualmente se admite que la CVP es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario a la cifra de linfocitos CD4+. Para el seguimiento de la eficacia del TARV debe utilizarse, 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*).

- Por lo que respecta a la frecuencia de los controles, es conveniente medir la CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TARV, para comprobar que existe una respuesta virológica y como medida indirecta de la adherencia. Posteriormente cada 3-4 meses, aunque puede ser menos frecuente en pacientes estables. 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 rebotes transitorios de la CVP, por lo que, si se dan estos hechos, se recomienda un nuevo análisis tras unas semanas<sup>43</sup>.

#### Resistencia del VIH-1 a fármacos antirretrovirales

La aparición de cepas virales con variantes de resistencia puede detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas<sup>44</sup>. Las genotípicas detectan cambios específicos en los genomas de las enzimas que son dianas de la ac-

ción de los fármacos (transcriptasa inversa y proteasa), mientras que las técnicas fenotípicas determinan la respuesta de la mayoría de la población viral a 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 y por otro, existen limitaciones técnicas que dificultan la obtención de resultados fiables cuando el nivel de CVP se sitúa por debajo de 1.000 copias/ml de ARN de VIH-1<sup>44</sup>. Finalmente, las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV<sup>45</sup> y no tras interrumpirlo, ya que la población viral resistente será sustituida por una sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Es importante interpretar el resultado de las pruebas de resistencias teniendo presente la historia previa del TARV, los posibles estudios de resistencias que se hayan realizado previamente, así como la adherencia.

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-1 antes de recibir el TARV. Ahora se sabe que la mayoría de las mutaciones pueden detectarse durante muchos años y que, como recientemente han confirmado estudios tanto en EE.UU. como en Europa<sup>46-48</sup>, la prevalencia de resistencias primarias ha aumentado considerablemente superando en algunos casos el 10%. Sin embargo, para conocer las posibles implicaciones terapéuticas en un país determinado es muy importante que se analicen los datos locales. En España se han realizado varios estudios en ambas situaciones<sup>49,50</sup>. En un estudio multicéntrico de pacientes con infección reciente se encontró una prevalencia del 14% de cepas con mutaciones de resistencias<sup>51</sup> y además este grupo constató su relación con la prevalencia de pacientes con CVP detectable<sup>52</sup>. En EE.UU. se llevó a cabo un estudio para determinar el beneficio clínico y la relación coste-eficacia de efectuar una prueba genotípica de resistencia a todos los pacientes con infección crónica sin tratamiento previo un modelo simulado de infección por el VIH-1 (*The Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications model*), basado en parámetros de la historia natural de la infección obtenidos de la Cohorte MACS. Los autores concluyeron que el estudio genotípico es coste-eficaz en estos pacientes, y que, por tanto, debería incluirse en su asistencia<sup>53,54</sup>.

En las embarazadas existe una clara relación entre el nivel de CVP y el riesgo de transmisión vertical<sup>55</sup>. Además se ha observado que este riesgo es cinco veces mayor si existen cepas resistentes a zidovudina (ZDV), y este factor es independiente de la CVP<sup>56</sup>.

#### RECOMENDACIONES

- El estudio de resistencias es útil para los pacientes, al permitir un mejor uso de los fármacos<sup>44</sup> (*nivel A*); también tiene un beneficio para la comunidad, en términos de salud pública, ya que una mejor utilización del TARV probablemente disminuya la aparición de resistencias potencialmente transmisibles (*nivel C*).

- En la actualidad se considera indicada la realización de las técnicas genotípicas de detección de resistencias a la práctica asistencial<sup>57</sup> en las situaciones expuestas en la tabla 1.

**TABLA 1. Indicaciones de las pruebas de resistencias a antirretrovirales en la práctica clínica\***

**A. Pacientes sin TARV previo**  
Mujeres embarazadas  
Infección aguda por el VIH  
Profilaxis postexposición (en caso fuente)  
Pacientes que van a iniciar TARV (si no se dispone de estudio previo)

**B. Pacientes pretratados**  
En todos los fracasos

\*Todos los pacientes debieran tener un estudio de resistencias genotípicas antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Este estudio se podría incluir en el cribado inicial.  
TARV: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Infección aguda por VIH-1

La primoinfección por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de los casos, aunque puede pasar desapercibida al ser sus síntomas semejantes a los de virosis comunes, lo que suele retrasar el diagnóstico<sup>57-61</sup>. Es por ello que debe sospecharse en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH-1 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 son del 100 y del 97%, respectivamente<sup>62</sup>; 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 son del 89 y del 100%, respectivamente<sup>62</sup>. En general, la CVP de estos pacientes está muy elevada, con frecuencia, mayor de 6 log<sub>10</sub>/ml. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer unas 2 semanas después de la infección y con las pruebas de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) actuales la seroconversión se detecta 1-2 semanas después<sup>63</sup>. 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 sólo 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<sup>61</sup>. Las manifestaciones clínicas son más numerosas y graves cuanto mayor sea la CVP del paciente. La fiebre, mialgias, exantema, sudación nocturna y artralgias se observa con frecuencia en los pacientes con primoinfección<sup>143</sup>. No deben confundirse los casos de infección aguda, diagnóstico antes de la seroconversión, con la infección reciente, infección de menos de 6 meses de evolución<sup>61</sup>.

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda es controvertido<sup>64</sup>, puesto que sus posibles beneficios continúan siendo inciertos. Ello es debido a que la información clínica está limitada a series pequeñas, generalmente sin grupo control, y 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 TARV en la fase crónica de la infección<sup>64</sup>. Estudios recientes de cohortes<sup>65,66</sup> no han encontrado diferencias en la evolución clí-

nica, inmunológica, ni virológica a corto y medio plazo (3 años) entre los pacientes que comenzaron el TARV durante la infección aguda y los que lo hicieron después de la misma (infección reciente). Sin embargo, la evolución inmunológica y virológica de ambos grupos fue mejor que la de los pacientes con infección aguda o reciente que no recibieron TARV<sup>65-67</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Este comité considera que no existen suficientes evidencias científicas para recomendar en la práctica clínica el TARV a los pacientes con infección aguda por el VIH-1. Por tanto no se recomienda el inicio del TARV a no ser que existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas, una vez se le hayan explicado al paciente sus ventajas e inconvenientes (*nivel C*). En los pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, este comité recomienda incluir a estos pacientes en ensayos clínicos que evalúen nuevas estrategias terapéuticas. En el caso de que un paciente inicie TARV, se deben seguir las mismas pautas de inicio de TARV que en la infección crónica (*nivel C*). En cualquier caso también se debe efectuar previamente una prueba de resistencias por la posibilidad de transmisión de cepas con mutaciones de resistencia (*nivel B*).

## Infección crónica por el VIH-1

### Pacientes sin TARV previo

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

### Cuándo iniciar el TARV

El TARV triple o TARGA ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH-1 al ser las distintas combinaciones lo suficientemente potentes como 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<sup>10,13,18</sup>. 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 fármacos antirretrovirales (FAR), los problemas de adherencia al TARV, 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<sup>15,44</sup>.

El debate actual se centra en torno a qué criterio utilizar para decidir cuál es el momento óptimo para el inicio del TARV. La evidencia más reciente parece apoyar el inicio más precoz del TARV. 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 CD40+/µl.

Los datos de los estudios observacionales<sup>68-79</sup> 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 cuando los niveles de CVP son más altos 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/ $\mu$ l.

2. En pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/ $\mu$ l es claro el beneficio clínico de recibir TARV. Esperar hasta que los linfocitos CD4+ estén por debajo de 200 células/ $\mu$ 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 TARV cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ $\mu$ l y aquellos que lo inician cuando la cifra de linfocitos CD4+ > 350 células/ $\mu$ l, aunque estudios más recientes han demostrado una mayor tendencia (no significativa) a la progresión a sida y muerte en los pacientes que inician el TARV cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ $\mu$ l (sobre todo si el porcentaje de CD4 es menor del 15%) que en los que empiezan por encima de 350 células/ $\mu$ l.

#### RECOMENDACIONES

- La decisión de iniciar TARV debe basarse en tres elementos: la sintomatología, el recuento de linfocitos CD4+ y la CVP.

- En los pacientes con una infección por VIH-1 sintomática (episodios B y C de la clasificación de los CDC)<sup>80</sup> se recomienda iniciar el TARV en todos los casos (*nivel A*). Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el TARV puede esperarse unas semanas si las circunstancias clínicas lo permiten.

- En los pacientes con una infección asintomática el momento de inicio se basará en la cifra de linfocitos CD4+/ $\mu$ l y en la CVP (tabla 2):

1. En pacientes con linfocitos CD4+ < 200 células/ $\mu$ l se recomienda iniciar el TARV (*nivel A*).

2. En los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ $\mu$ l se debe recomendar el inicio de TARV en la mayoría de las ocasiones (*nivel B*). Los clínicos deben tener en cuenta que la evidencia actual tiende a favorecer el inicio del TARV más cerca de las 350 células/ $\mu$ l que de las 200 células/ $\mu$ l. 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/ $\mu$ l y con CVP baja (aproximadamente < 20.000 copias/ml).

3. En los pacientes con linfocitos CD4+ > 350 células/ $\mu$ l puede diferirse el inicio del TARV (*nivel B*).

El momento de inicio del TARV 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 iniciar el TARV, discutiendo con él las distintas opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico a su estilo de vida y valorando el riesgo de mala adherencia<sup>15</sup>.

TABLA 2. Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana

Linfocitos CD4	Pacientes asintomáticos
< 200	Recomendar siempre
200-350	Recomendar en la mayoría de ocasiones*
> 350	Diferir

\*En general a los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ $\mu$ l se debe recomendar el inicio de TARV sobre todo si la proporción de CD4 < 14%. Sin embargo en determinadas circunstancias se podría diferir: si los linfocitos CD4 se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 células/ $\mu$ l y la carga viral es baja (< 20.000 copias/ $\mu$ l). TARV: tratamiento antirretroviral.

#### Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse

En el momento actual el TARV de elección es una combinación de 3 fármacos que incluyan dos análogos de nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (AN) y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NN) (tabla 3)<sup>1-4</sup>. Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP < 50 copias/ml en el 60-70% de casos a las 48 semanas<sup>81</sup>.

En estas guías se han considerado como "pautas preferentes" las avaladas por datos de un mayor número de ensayos clínicos de duración prolongada, 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 con menor número de pacientes o durante un tiempo más corto, o son menos eficaces, más tóxicas o más complejas de tomar. En cualquier caso, la elección de un régimen determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes, y se debe tener en cuenta el grado de inmunosupresión y CVP basal del paciente, adherencia, la complejidad de la posología, las posibles restricciones alimentarias, existencia de comorbilidades, el tipo de efectos secundarios que puede originar a corto, medio y largo plazo, las potenciales interacciones farmacocinéticas y las posibles opciones terapéuticas en caso de fracaso terapéutico. En el momento actual empezamos a disponer de múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar. En este contexto este comité quiere destacar la importancia creciente del coste de los FAR para establecer las pautas preferentes de tratamiento.

Respecto a las distintas combinaciones de TARV, este comité quiere hacer varias puntualizaciones. *Primera*, las combinaciones con mayor experiencia en el tratamiento de los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos CD4+ < 100 células/ $\mu$ l) son las combinaciones de AN con lopinavir/ritonavir (LPV/r) o efavirenz (EFV)<sup>82-86</sup>. *Segunda*, las pautas de 3 AN son menos eficaces que las pautas de 2 AN + 1 NN<sup>87</sup> y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 AN + 1 IP en pacientes con CVP muy elevadas<sup>88-89</sup>. *Tercera*, existe muy poca experiencia clínica con la combinación de FARV de las 3 familias (AN, NN e IP); aunque este TARV puede ser muy potente, su complejidad y toxicidad y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable como TARV de inicio<sup>1-4</sup>. Lo mismo ocurre con las pautas

TABLA 3. 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 <sup>a</sup>	B <sup>a</sup>	C <sup>b</sup>
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz Lopinavir/r Fosamprenavir/r
Pautas alternativas	Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Atazanavir/r** Saquinavir/r Atazanavir** Nelfinavir
Pauta en caso de no poder utilizar IP o NN	ABC + 3TC + AZT		
Pautas contraindicadas	Pautas con SQV no potenciado Pautas con algunas combinaciones de AN <sup>c</sup> ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

\*La tabla se ha elaborado a partir de los resultados de ensayos clínicos y el consenso mayoritario del panel de expertos.

<sup>a</sup>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 TDF + FTC (o 3TC), ABC + 3TC (o FTC) o AZT + 3TC (o 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 + FTC ha demostrado en combinación con efavirenz ser superior a la pauta AZT + 3TC. Esta última combinación es una pauta eficaz, con una amplia experiencia clínica. El orden en el que están los fármacos refleja el sentir mayoritario de los expertos. Dependiendo del tercer fármaco elegido hay algunas combinaciones de AN de elección con las que no hay experiencia (ABC + 3TC con nevirapina, con lopinavir/r o con atazanavir/r). No hay experiencia del uso de TDF + 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 es eficaz, pero por las alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipodistrofia y neuropatía periférica se considera una pauta alternativa. La combinación d4T + ddI debe evitarse por toxicidad y, además, no se recomienda en mujeres embarazadas (riesgo de acidosis láctica grave, con pancreatitis o esteatosis hepática). La combinación TDF + ddI no se recomienda por su mayor toxicidad y menor eficacia.

<sup>b</sup>EFV ha demostrado en un estudio tener un riesgo menor de fracaso virológico que LPV/r (*nivel A*). Fosamprenavir ha demostrado no ser inferior a LPV/r, pero no se ha comparado con EFV. Este panel considera que el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP (*nivel C*). La NVP muestra una mayor toxicidad y no se ha ensayado con los AN actuales. \*\*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. Es preferible utilizar IP potenciados.

<sup>c</sup>AZT + d4T, FTC + 3TC, TDF + ddI, ddI + d4T y cualquier combinación con ddC.

Para una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

que incluyen solamente 2 IP<sup>1-4</sup>. *Cuarta*, la combinación de un NN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP en un estudio reciente<sup>82</sup>, pero no así en otros<sup>90</sup> y probablemente resulte más tóxica en especial respecto al impacto en el metabolismo lipídico<sup>91,92</sup>. *Quinta*, los inhibidores de la fusión (IF) (enfuvirtida; T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos. *Sexta*, la evidencia no apoya que el uso de más de 3 FAR para el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con 3 fármacos<sup>93-95</sup>.

#### RECOMENDACIONES

- Como terapia de inicio puede utilizarse 2 AN + EFV o 2 AN + 1 IP potenciado (los AN, IP potenciado y NN preferentes se detallan en las siguientes secciones). La combinación de 3 AN (zidovudina + lamivudina + abacavir) es una alternativa cuando no pueden utilizarse las pautas previas (*nivel A*) (tabla 3).

- En general para el paciente que va a iniciar TARV por primera vez, las pautas basadas en un NN ofrecen ventajas sobre las pautas basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) con dosis bajas de ritonavir (RTV): a) alta eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos;

- b) son más sencillas de usar por su bajo número de comprimidos (próximamente uno); c) menos interacciones farmacocinéticas relevantes; d) perfil metabólico más favorable, y e) menor coste. Además de estas ventajas hay que señalar que, debido a su baja barrera genética la situación en la que está más indicado el uso de NN es en los pacientes sin tratamiento previo. El uso de NN en pautas de rescate se ve comprometido por la disminución de la actividad del resto de los componentes del régimen.

- La ventaja principal de los IP/r potenciados es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias. Esta alta barrera genética los hace fármacos preferibles a los NN en casos de resistencias primarias y en pacientes expuestos a períodos prolongados y repetidos de no adherencia al TARV<sup>96</sup>.

#### **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) y análogos de nucleótidos (ANt)**

En España hay 7 AN comercializados: ZDV, 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. En breve se retirará el ddC del mercado.

La combinación de 2 AN está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples<sup>1-4</sup>. El comité considera que las combinaciones de elección son TDF + FTC, ABC + 3TC y ZDV + 3TC 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. Es importante destacar que estas tres combinaciones presentan un perfil de toxicidad muy diferente. ZDV tiene un riesgo mayor de ocasionar lipoatrofia que TDF<sup>97,98</sup>. Un 5-8% de los pacientes tratados con ABC desarrollan una reacción de hipersensibilidad cuya incidencia probablemente disminuirá con la genotipificación de HLA-B\*5701. Aunque no se ha demostrado en ensayos clínicos hay múltiples comunicaciones de casos aislados y algunos estudios de cohortes que señalan un deterioro de la función renal en pacientes expuestos a TDF, habitualmente asociado a otros factores nefrotóxicos.

Las combinaciones con ZDV + ddI y ddI + 3TC pueden ser otra alternativa, aunque todavía existe escasa información. Sobre la combinación ddI-FTC sólo existen datos de un ensayo clínico<sup>99</sup>, por lo tanto el perfil de seguridad de esta combinación no está firmemente establecido.

La combinación d4T + 3TC ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos, pero hoy día sólo se considera como combinación alternativa por su mayor toxicidad. La combinación 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 hepática<sup>100</sup>. La combinación TDF + ddI no debe administrarse en ningún caso por su mayor toxicidad y su menor eficacia<sup>101-105</sup>. El comité considera que no deben administrarse las combinaciones de ZDV con d4T por antagonismo y de ddC con cualquiera de los AN por toxicidad relacionada con ddC<sup>1-4</sup>. 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. Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia. Estas pautas incluyen fármacos que se administran una vez al día (ABC, ddI, FTC, 3TC y TDF) o coformulados con dosis fijas (como TDF + FTC; ABC + 3TC; y ZDV + 3TC). Estas combinaciones a dosis fijas probablemente mejoren la adherencia de los pacientes al tratamiento aunque es discutible que esta ventaja sea clínicamente relevante<sup>106</sup>.

La combinación ZDV + 3TC es una pauta sencilla, eficaz y con una amplia experiencia clínica. Su coste, en comprimidos coformulados, es inferior a las coformulaciones de TDF + FTC o ABC + 3TC. La combinación ABC + 3TC es equivalente a ZDV + 3TC<sup>107</sup>. No existe experiencia de ensayos clínicos de la combinación ABC + 3TC con nevirapina (NVP) ni con atazanavir (ATV). La pauta TDF + 3TC es eficaz en combinación con EFV<sup>108</sup>. 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 lopinavir potenciado con ritonavir [LPV/r])<sup>109</sup>. La combinación TDF + 3TC es más eficaz que AZT + 3TC cuando se asocian a EFV, aunque la diferen-

cia parece deberse fundamentalmente a la menor toxicidad a corto y medio plazo de la primera<sup>98</sup>. No existe experiencia de la combinación TDF + 3TC (o FTC) con NVP. En general es razonable extrapolar los resultados obtenidos con 3TC a los obtenidos con FTC y viceversa (*nivel C*).

La combinación ddI + FTC asociada a EFV, es superior a la combinación ddI + d4T + EFV<sup>99</sup>. 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 + 3TC<sup>108</sup>. Por ello, la combinación d4T + 3TC se considera una pauta alternativa. Además del TDF + 3TC o 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 su eficacia virológica a largo plazo (ddI + 3TC)<sup>99,110</sup>.

#### RECOMENDACIONES

- Las combinaciones de AN y/o ANt de elección para formar parte de regímenes triples de inicio son TDF + FTC (o 3TC), ABC + 3TC (o FTC) o ZDV + 3TC (o FTC) (*nivel A*). La elección de cada una de estas combinaciones dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad (*nivel A*). Los clínicos deben tener en cuenta que un ensayo clínico<sup>98</sup> ha demostrado mayor riesgo de desarrollo de lipoatrofia en pacientes tratados con ZDV que en pacientes tratados con TDF (*nivel A*). Aunque no hay un ensayo clínico que compare directamente el desarrollo de lipoatrofia en pacientes tratados con ZDV o ABC, evidencias de otros ensayos<sup>111,112</sup> sugieren que el ABC es similar a TDF en cuanto al riesgo de desarrollar lipoatrofia. Otras alternativas son ddI + FTC o 3TC, d4T + 3TC y ZDV + 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: ZDV + d4T, 3TC + FTC y ddC + cualquier otro AN. Se recomienda mucha prudencia con las combinaciones de AN y/o ANt no estudiadas en ensayos clínicos.

#### Combinaciones de TARV con 3 AN

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

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<sup>88,89</sup>. Por lo tanto, la combinación de ZDV (o d4T) + 3TC + ABC debería utilizarse, en pacientes sin terapia previa, solamente como alternativa a un régimen con NN o con IP, cuando éstos 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<sup>113</sup>. 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<sup>114-116</sup>.

De la combinación ZDV + 3TC + ABC existe una presentación comercial con la asociación de los 3 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.



## RECOMENDACIONES

- Un régimen con ZDV + 3TC + ABC 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 ABC + 3TC + TDF o ddI + 3TC + TDF (*nivel A*). No existe experiencia para dar recomendaciones con otras combinaciones de 3 AN y/o ANt.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos**

Solo hay 2 NN comercializados en España: NVP y EFV. Ambos fármacos son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. El EFV se administra una vez al día (q.d.) (1 cápsula de 600 mg). Este fármaco está contraindicado durante el embarazo<sup>117</sup>. La NVP 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 2 NN, la NVP administrada q.d. parece ser tan eficaz como NVP dos veces al día, aunque el estudio no tuvo poder para valorar la no inferioridad de NVP q.d. frente a EFV. Además, se observó mayor hepatotoxicidad con esta pauta<sup>118</sup>. 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 familia<sup>44</sup>.

Hasta la fecha se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 AN<sup>87,88</sup>. Por otra parte, en varios estudios también se ha demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que una pauta con algunos IP (indinavir [IDV]<sup>90</sup>, nelfinavir [NFV]<sup>119</sup>, saquinavir potenciado con ritonavir [SQV/r]<sup>120</sup>, amprenavir potenciado con ritonavir [APV/r]<sup>114</sup>, LPV/r<sup>82</sup>). No se ha realizado ningún estudio que compare la NVP de EFV frente a fosamprenavir (FPV/r). Ningún ensayo clínico ha demostrado que la NVP sea más eficaz que un IP. Por último, la comparación entre estos 2 fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas<sup>118</sup>.

Además de estas consideraciones a la hora de elegir un NN se debe tener en cuenta que: 1) EFV está contraindicado en embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad. Debería evitarse también en aquellas mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que quieran quedarse embarazadas. Así mismo debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. EFV 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 NVP episodios hepáticos graves e incluso fatales; 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, NVP debe administrarse con mucha precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas, y está contraindicado cuando las transaminasas tienen niveles por encima de cinco veces el límite superior de la normalidad. Las prime-

ras 18 semanas de tratamiento con NVP constituyen un período crítico, que requiere una monitorización estrecha de los pacientes para vigilar la potencial aparición de reacciones cutáneas graves (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y que supongan un riesgo para la vida o hepatitis grave/insuficiencia hepática. El mayor riesgo de estas reacciones se da en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que aparezcan problemas hepáticos sigue presente después de este período y debe continuarse la monitorización a intervalos frecuentes. Las mujeres y los pacientes con cifra elevada de linfocitos CD4+ tienen aumentado el riesgo de reacciones adversas hepáticas. Se ha observado una incidencia mayor de problemas hepáticos sintomáticos en mujeres con cifra de linfocitos CD4+ > 250 células/ $\mu$ l respecto a aquellas que tienen unos linfocitos CD4+ < 250 células/ $\mu$ l (11% frente a 0,9%). De igual forma, se ha descrito un aumento del riesgo en hombres con cifra de linfocitos CD4+ > 400 células/ $\mu$ l respecto a aquellos que tienen unas cifras inferiores (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 NVP. No debe reiniciarse el tratamiento con NVP después de reacciones hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad graves. Deberían monitorizarse las pruebas hepáticas cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, al tercer mes y a partir de entonces regularmente. Esta monitorización de las pruebas hepáticas serán más estrecha si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o hipersensibilidad o con valores de GOT o GPT  $\geq$  2,5 veces el límite superior de la normalidad antes o durante el tratamiento. NVP 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 (Viramune, Ficha técnica). Tanto con EFV como con NVP 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 el balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP (*nivel C*). En la elección de un fármaco u otro se deben tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas. No se recomienda el uso de NVP en mujeres con cifra de linfocitos CD4+ > 250 células/ $\mu$ l o en varones con cifra de linfocitos CD4+ > 400 células/ $\mu$ l. NVP debe utilizarse con mucha precaución en pacientes coinfectados con virus hepatotropos.

**Inhibidores de la proteasa**

En España hay 8 IP comercializados: SQV, IDV, RTV, NFV, FPV, LPV, ATV y TPV. El ATV potenciado con ritonavir y el TPV potenciado con ritonavir sólo están aprobados por la Agencia Europea de Regulación de Medicamentos (EMA) en pacientes pretratados. Los IP son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos AN, siendo éstas las combinaciones triples con las que se tiene mayor experiencia<sup>6,8</sup>.

La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética.

IDV, NFV y RTV a dosis plenas son 3 IP que salvo excepciones no deben utilizarse en pacientes sin TARV previo debido a su menor eficacia y/o mayor toxicidad y/o mayor complejidad de uso. Este comité recomienda el uso habitual de IP potenciados con RTV para el tratamiento de pacientes sin TARV previo.

El FPV es un profármaco de amprenavir, que permite reducir el número de cápsulas por día tanto si se utiliza como IP único (2 cápsulas de 700 mg dos veces al día) o potenciado con RTV (1 cápsula de 700 mg + 1 de RTV dos veces al día, o bien 2 cápsulas de 700 mg + 2 de RTV una vez al día, aunque esta última posología puede ser menos eficaz especialmente en pautas de rescate). La dosis de FPV recomendada por la EMEA es 700 mg dos veces al día con 100 mg de RTV dos veces al día.

El ATV es un IP azapéptido que se administra una vez al día. En la actualidad, la EMEA no ha autorizado su uso (potenciado o no con ritonavir) en pacientes sin tratamiento previo. La dosis recomendada de ATV es de 300 mg (se presenta en cápsulas duras de 100, 150 y 200 mg, y próximamente se dispondrá de cápsulas de 300 mg) administrados junto con 100 mg de RTV una vez al día con las comidas. Tiene menos efectos adversos metabólicos que otros IP, especialmente cuando se administra sin potenciar con RTV. Si ATV se coadministra con EFV o TDF se disminuye la exposición del ATV. Las dosis de ATV/r son de 400/100 mg cuando se administra con EFV y de 300/100 cuando se combina con TDF.

#### *Combinaciones de TARV que incluyan IP potenciados*

El uso de pequeñas dosis de RTV (IP que tiene el mayor efecto inhibidor del citocromo P450) inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético. La combinación de un IP potenciado con RTV permite 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 TARV. Además, mejora el cociente  $C_{min}/CI_{50}$  del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Estas combinaciones de 2 IP tienen el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad.

LPV/r fue la primera coformulación a dosis fijas de 2 IP. La eficacia virológica e inmunológica de LPV/r, se ha mantenido en un estudio a lo largo de 7 años<sup>35,121</sup>. La utilización de LPV/r administrado una vez al día (6 cápsulas) ha demostrado una eficacia equivalente a la administración cada 12 h, aunque con mayor frecuencia de diarrea<sup>109</sup>. Hasta el momento su posología era de 3 cápsulas (400/100 mg) cada 12 h. La EMEA ha aprobado una nueva forma galénica de LPV/r en comprimidos coformulados que contienen 200 mg de LPV y 50 de RTV. La dosis recomendada es de 2 comprimidos cada 12 h. Los datos farmacocinéticos avalan una menor variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de lopinavir y un menor efecto de la ingesta alimenticia<sup>122</sup>. Además en esta nueva presentación no es preciso refrigerar los comprimidos aunque se vayan a almacenar durante más de un mes (el RTV debe ser mantenido en refrigerador si se va almacenar durante más de 30 días o si la temperatura ambiente es superior a 25 °C). No hay aún datos respecto a la tolerancia/toxicidad de los nuevos comprimidos en comparación con las cápsulas.

En pacientes sin TARV previo, los estudios<sup>123-130</sup> demuestran que la administración de un IP (LPV, SQV, FPV, ATV) potenciado con RTV tiene ventajas de eficacia y de barrera frente al desarrollo de resistencias respecto a los IP no potenciados. La potenciación con RTV tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de efectos adversos pero esto se ve compensado por un marcado incremento en su potencia antiviral y en la barrera genética para el desarrollo de resistencias.

#### RECOMENDACIONES

- El comité recomienda como IP de primera elección LPV/r y FPV/r (*nivel A*). Ambos IP se caracterizan por una actividad antiviral y un perfil de tolerancia y metabólico similar. Como alternativa se puede usar ATV/r o SQV/r. Aunque es posible que ATV/r y SQV/r sean pautas tan eficaces como LPV/r (*nivel C*) este comité los considera IP alternativos hasta que no estén disponibles los datos comparativos de ensayos clínicos frente a LPV/r. TPV/r no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo (*nivel A*).

#### **Pacientes con TARV previo**

Los motivos habituales de cambio del TARV son fracaso terapéutico, aparición de toxicidad o intolerancia, falta de adherencia o simplificación de un régimen terapéutico complejo a otro más sencillo. En esta sección discutiremos las evidencias científicas que dan soporte a las recomendaciones actuales sobre la modificación de un TARV en un paciente en situación de fracaso terapéutico. El resto de causas de modificación del TARV se discuten en otros apartados de estas Guías y en el documento ampliado disponible en las páginas web de GESIDA y PNS.

#### **Fracaso terapéutico del TARV**

El fracaso terapéutico puede ser definido desde 3 puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los criterios para cada uno de estos tipos de fracaso se han descrito en el apartado "Infección crónica por el VIH-1". Si no se especifica lo contrario, cuando hablamos de fracaso terapéutico nos referimos a fracaso virológico.

La incidencia de fracaso terapéutico, las causas del mismo y el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han ido cambiando en los 10 años de historia del TARV. La época precoz del TARV (1996-1999) se caracterizó por la utilización generalizada de combinaciones complejas y tóxicas de AN e IP no potenciados en pacientes que con frecuencia habían recibido tratamientos subóptimos con AN. Los estudios observacionales que analizaron la aparición de fracaso virológico en los primeros años del TARV, comunican una incidencia del 20-63% en los pacientes en primer TARV<sup>27,131,132</sup>. Algunos de los pacientes que actualmente padecen una infección por VIH-1 multirresistente proceden de esa época. Desde 1999 (época reciente del TARV) y coincidiendo con la introducción de los NN y los IP potenciados con dosis bajas de RTV (IP/r), la incidencia y características del fracaso del primer TARV han cambiado sustancialmente. Diversos estudios demuestran una menor incidencia de fracasos terapéuticos tras la introducción de los NN como parte del TARV<sup>133,134</sup>. En la época moderna del TARV existe una preferencia generalizada a utilizar pautas muy sencillas que combinan AN no tímidos y NN o IP/r. Todo ello conducirá a un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas durante

el primer fracaso virológico, es decir disminuirá la incidencia de TAM y de mutaciones en el gen de la proteasa, aumentando las mutaciones de resistencia frente a NN, la K65R seleccionada por TDF y ABC, la L74V seleccionada por ABC y sobre todo la M184V<sup>135</sup>.

#### *Factores que influyen en el fracaso terapéutico*

Los factores que influyen en el fracaso del TARV son muy diversos aunque pueden clasificarse en tres grandes grupos según dependan del paciente, de los fármacos o del virus. Entre los primeros, la adherencia al tratamiento es el más importante y ha sido identificada como un excelente predictor de respuesta terapéutica, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes<sup>136-138</sup>.

Entre los factores que dependen del fármaco debe considerarse en primer lugar la potencia del régimen terapéutico. Otros factores son la absorción defectuosa del fármaco y las interacciones farmacológicas.

Entre los factores que dependen del virus, el más importante es la resistencia a los fármacos antirretrovirales que resulta de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH-1, su gran diversidad y la presión farmacológica. La resistencia a los fármacos antirretrovirales puede ser transmitida a otras personas y pueden detectarse hasta en un 12% de las infecciones recientes por VIH-1<sup>138-140</sup>.

Dos estudios de cohortes publicados hace pocos años han coincidido al describir que si se logra una CVP < 50 copias/ml tras el primer TARV, el rebrote de la CVP suele asociarse a mal cumplimiento o a reacciones adversas y en muy escasas ocasiones pueden atribuirse a un fracaso terapéutico genuino, es decir por falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción<sup>40,141</sup>.

#### **Crterios de cambio de TARV por fracaso terapéutico**

Para la toma de decisiones de cambio de tratamiento por fracaso terapéutico suelen seguirse criterios virológicos (v. "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral"), salvo en la situación particular del paciente con infección por VIH-1 multiresistente (véase más adelante). Como principio general, ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de esta manera la respuesta al nuevo tratamiento.

En algunos pacientes con TARV y CVP suprimida se pueden observar rebotes o elevaciones transitorias de la CVP justo por encima del umbral de detección, conocidos como *blips*. En la mayoría de estudios, estos rebotes no se asocian a mayor riesgo de fracaso<sup>39,41,42,142</sup>, y pueden aparecer tanto en tratamientos combinados con NN o IP<sup>143</sup>. Sin embargo, el estudio que incluye un mayor número de pacientes, llevado a cabo en las cohortes de Frankfurt y de Suiza, se encontró que 704 de 2.055 pacientes con TARV eficaz desarrollaron *blips* (490 con un episodio y 155 con dos episodios). En los pacientes que sufrieron un rebrote el riesgo de fracaso virológico era dos veces mayor que en los pacientes que persistían con CVP suprimida, mientras que en aquellos que tuvieron dos determinaciones consecutivas de CVP entre 50 y 500 copias de ARN/ml el riesgo de fracaso aumentaba en más de cinco veces<sup>38</sup>. Las discrepancias en los resultados de estos estudios pueden ser debidas al número de pacientes incluidos, al

tiempo de seguimiento, a la periodicidad de las determinaciones de la CVP o a diferencias en las poblaciones estudiadas. Estas mismas razones podrían explicar por qué en algunos estudios se observa evolución genética del VIH-1 y selección de resistencias a los fármacos antirretrovirales durante los *blips*<sup>41,142</sup>.

El fracaso inmunológico (v. "Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral") suele ir precedido de un fracaso virológico. Ocasionalmente, algunos pacientes con CVP indetectable presentan un descenso mantenido de la cifra de los linfocitos CD4+. En estos casos se recomienda no cambiar el TARV, con excepción de aquellas combinaciones que se asocian a descenso de linfocitos CD4+ como por ejemplo TDF + ddI, y plantear tratamiento con interleucina-2 (IL-2)<sup>144,145</sup>.

El fracaso clínico en un paciente en TARV, es decir la aparición de episodios clínicos B o C asociados a progresión de la infección VIH-1, no siempre se asocia a fracaso virológico. En ocasiones, aparecen tras los primeros meses de instauración del TARV en pacientes muy inmunodeprimidos o están en relación con fenómenos de restauración inmunológica. La tuberculosis o los procesos linfoproliferativos malignos<sup>146</sup> que con frecuencia se diagnostican en pacientes con infección por VIH-1, pueden obligar a modificar un TARV eficaz para evitar las interacciones farmacológicas o las toxicidades comunes entre los diversos fármacos que debe recibir el paciente.

#### **Recomendaciones generales de cambio de TARV por fracaso virológico**

- El cambio de un TARV por fracaso del mismo debe realizarse de forma precoz para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando con ello la respuesta al nuevo tratamiento (*nivel C*). La única excepción a esta recomendación es la infección por VIH-1 multiresistente.
- Se debe realizar un estudio de resistencias ante cualquier situación de fracaso virológico con el fin de confeccionar el mejor régimen terapéutico para el paciente (*nivel B*). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.
- La elección de un nuevo TARV tras un fracaso terapéutico obliga a analizar las causas que lo motivaron, especialmente la adherencia al TARV y las interacciones medicamentosas. Se deben tener en cuenta los resultados de pruebas previas de resistencias (si las hubiera), conocer la historia farmacológica completa y las posibles toxicidades que haya presentado el paciente ante determinados fármacos antirretrovirales (*nivel C*).
- Las elevaciones transitorias de la CVP entre 50 y 500 copias de ARN viral (*blips*) no obligan a cambiar el TARV (*nivel B*).

#### **Cambio de TARV tras primer fracaso (tratamientos de segunda línea)**

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales en los tratamientos de segunda línea.

El objetivo terapéutico en esta situación es conseguir la resupresión de la CVP. Para ello se recomienda no retrasar el cambio del TARV, realizar una prueba de resisten-

cias<sup>147</sup> e introducir 3 fármacos activos según sus resultados.

En función del TARV de inicio se pueden dar las siguientes situaciones: fracaso con 3 AN, con 2 AN y 1 NN o con 2 AN y un IP (tabla 4).

#### *Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene 3 AN*

No existen estudios aleatorizados que hayan abordado este problema. En los pacientes que experimentan fracaso tras un tratamiento de inicio con ZDV, 3TC y ABC la mutación más frecuente es la M184V<sup>87</sup>. Los pacientes que han iniciado un TARV con 3 AN no timidínicos, desarrollan con frecuencia la mutación M184V y pueden seleccionar la K65R<sup>135,148,149</sup>. En estos casos siguen siendo activos los dos análogos de timidina (ZDV y d4T), los NN y los IP. Por otra parte, es conocido que en pacientes con fracasos previos a AN existe una hipersusceptibilidad a EFV que favorecería la respuesta virológica si añadiéramos este fármaco al nuevo tratamiento<sup>150</sup>. Un TARV con 2 AN activos en la prueba de resistencias con un NN o con un IP potenciado puede resultar eficaz en esta situación de fracaso. Un tratamiento con 4 fármacos (2 AN, 1 NN y 1 IP) aunque posiblemente más eficaz, llevaría consigo mayor toxicidad, peor adherencia y menores posibilidades futuras de rescate.

#### RECOMENDACIONES

Los tratamientos de segunda línea en esta situación de fracaso virológico serían:

- Dos AN nuevos (elegidos según el resultado de las pruebas de resistencia) con 1 NN (*nivel C*) o con un IP potenciado con RTV (*nivel C*), o con un NN y un IP preferentemente potenciado con RTV (*nivel C*). Si se elige esta última opción el paciente hay que tener en cuenta que la adherencia puede ser más dificultosa.

#### *Cambio de TARV tras el primer fracaso de un régimen que contiene 2 AN y 1 NN*

Los NN, especialmente EFV, son los fármacos más utilizados en el TARV de inicio. Una única mutación (p. ej., la 103 N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a uno o a todos los NN, lo que suele ocurrir cuando producen una supresión incompleta de la replicación del VIH-1<sup>151</sup>. Con frecuencia esto se acompaña de otras mutaciones de resistencia frente a AN (fundamentalmente la M184V, y con menor frecuencia TAMs, L74V o K65R).

#### RECOMENDACIONES

- El tratamiento más razonable es una pauta con 2 AN nuevos (según la prueba de resistencias) y un IP potenciado con RTV (*nivel C*). 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.

#### *Cambio de TARV tras primer fracaso de un régimen que contiene IP*

En la época precoz del TARV, el fracaso con 2 AN y 1 IP ocurría con relativa frecuencia, bien por toxicidad o por mala adherencia al tratamiento<sup>152</sup>. Afortunadamente, en la actualidad el uso generalizado de IP/r ha disminuido la

TABLA 4. Regímenes terapéuticos posibles en pacientes con fracaso virológico tras la primera pauta de TARV

Régimen previo	Régimen nuevo
3 ITIAN	2 ITIAN <sup>a</sup> + ITINN o IP/r <sup>b,c</sup> 1 o 2 ITIAN <sup>a</sup> + ITINN + IP/r <sup>b,c</sup>
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN <sup>a</sup> + IP/r <sup>b,c</sup>
2 ITIAN + IP o IP/r <sup>b</sup>	2 ITIAN <sup>a</sup> + 1 ITINN <sup>d</sup> 2 ITIAN <sup>a</sup> + IP/r <sup>b,c,e</sup> 1 o 2 ITIAN <sup>a</sup> + 1 ITINN <sup>d</sup> + IP/r <sup>b,c,e</sup>

<sup>a</sup>La elección de los nuevos AN debe realizarse según una prueba de resistencias.

<sup>b</sup>La administración de IP/r mejora la farmacocinética del IP, disminuye la incidencia de mutaciones de resistencias a IP y facilita la adherencia al tratamiento.

<sup>c</sup>La elección del IP debe realizarse según la prueba de resistencias.

<sup>d</sup>En un fracaso previo a AN en pacientes no expuestos a NN, la inclusión de un NN (efavirenz) en el nuevo tratamiento mejora la respuesta virológica.

<sup>e</sup>Cuando se utiliza un IP/r en la pauta de inicio y el diagnóstico de fracaso virológico es precoz, puede que no se detecten mutaciones en el gen de la proteasa. En este caso deben cambiarse los 2 AN y puede mantenerse el IP/r a no ser que exista intolerancia, toxicidad o mala adherencia.

TARV: tratamiento antirretroviral; AN: análogo de nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa; NN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

incidencia de fracaso virológico cuando se utiliza un IP de inicio.

Los IP presentan algunas diferencias respecto al resto de fármacos antirretrovirales que tienen implicaciones importantes en el desarrollo de fracaso terapéutico. En primer lugar, la eficacia de los IP puede estar condicionada por factores farmacocinéticos<sup>153,154</sup>. En segundo lugar, el desarrollo de resistencias a los IP es un proceso gradual que requiere normalmente la acumulación de varias mutaciones en el gen de la proteasa<sup>155</sup>, que pueden conferir resistencia de clase a los IP. La aparición de resistencias es un fenómeno continuo que ocasiona reducción progresiva de la susceptibilidad de las cepas virales a los IP. Existen además otras mutaciones seleccionadas por algunos IP que no presentan resistencias cruzadas con otros: 30 N (NFV)<sup>156</sup>, 50 L (ATV)<sup>157</sup>.

La combinación de IP (LPV, SQV, IDV, APV, FPV, ATV y TPV) con dosis bajas de RTV consigue aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, mejorar la posología y la adherencia, y disminuir la incidencia de mutaciones de resistencia a los IP<sup>158</sup>. La introducción en el año 2000 de una combinación a dosis fijas de LPV/r demostró una gran eficacia en pacientes con antecedentes de fracasos terapéuticos previos con NN o IP, consiguiendo CVP indetectables y de forma duradera en un porcentaje significativo de pacientes<sup>159,160</sup>. Por otra parte, cuando se detecta fracaso virológico en un paciente que recibe una pauta con IP potenciados, es posible que no se detecten mutaciones en el gen de la proteasa, aunque sí en el gen de la transcriptasa inversa<sup>35,161</sup>.

La utilización de un segundo IP potenciado puede ser 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 proteasa<sup>1,162</sup>.

Otra pauta sencilla y eficaz sería una combinación de 2 AN nuevos y 1 NN. La falta de resistencia cruzada entre IP y NN, así como la hipersusceptibilidad a NN en pa-

cientes con cierto grado de resistencia a AN<sup>150</sup>, son datos a favor de esta combinación como segunda línea tras un primer fracaso a IP. 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<sup>163</sup>. Si se elige esta opción debe asegurarse que los 2 AN elegidos sean totalmente activos y con barrera genética elevada, ya que una supresión incompleta de la CVP conduciría a una rápida selección de mutaciones de resistencia frente a NN.

#### RECOMENDACIONES

Los tratamientos de segunda línea en esta situación de fracaso virológico serían:

- Dos AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) y 1 NN. Esta opción puede ser atractiva para pacientes con problemas importantes de adherencia (*nivel C*).
- Dos AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) y un IP/r. Esta opción se limitaría a situaciones sin mutaciones de resistencia frente al nuevo tratamiento (*nivel C*).
- Uno o 2 AN nuevos (elegidos según la prueba de resistencias) con un segundo IP/r y un NN. 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 o de resistencia (*nivel C*). Los AN y el IP se elegirán según los resultados de la prueba de resistencias.

#### **Cambio de TARV tras más de un fracaso terapéutico (tratamientos de rescate)**

##### *Definición*

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se ha denominado terapia de rescate. En esta situación y exceptuando aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con 3 AN, la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las 3 familias de fármacos antirretrovirales más utilizados: AN, NN e IP.

##### *Objetivo del tratamiento*

El objetivo terapéutico en esta población es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (< 50-400 copias/ml). Para ello, deben existir al menos 2 fármacos activos en el nuevo régimen terapéutico que deberá contar además con otros fármacos ya utilizados pero que conserven cierta actividad en la prueba de resistencias y sean bien tolerados por el paciente. En la actualidad y con los nuevos fármacos este objetivo es posible, aunque el porcentaje de éxitos disminuirá conforme se vayan acumulando fracasos terapéuticos.

En esta situación, es importante no retrasar el cambio de tratamiento, ya que la persistencia del tratamiento fallido sólo consigue elevar la CVP y acumular un mayor número de mutaciones en el gen de la proteasa y de la transcriptasa inversa. Existen además toda una serie de estrategias que pueden ayudar a conseguir la resupresión de la CVP:

- *Facilitar la adherencia al TARV.* El TARV nuevo debe ser cómodo y bien tolerado por el paciente. En pacientes con múltiples fracasos terapéuticos por dificultad en la ad-

herencia, la administración de pautas sencillas, como por ejemplo ZDV/3TC/ABC + TDF, pueden conseguir resultados inesperados<sup>164</sup>. Por otra parte, estrategias de tratamientos directamente observados, actualmente posibles por la existencia de un número considerable de pautas q.d., pueden resultar útiles en poblaciones especiales<sup>165,166</sup>.

- *Pruebas de resistencia.* La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso virológico, optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de estos pacientes<sup>167</sup>.

- *Cociente inhibitorio genotípico.* El desarrollo de resistencia a los IP es progresivo y está en relación con la sucesiva acumulación de mutaciones en el gen de la proteasa. El incremento de mutaciones se traduce en un aumento en la concentración necesaria del fármaco para conseguir la supresión de la replicación viral. El cociente inhibitorio genotípico (CIG) es la *ratio* entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones relevantes en el gen de la proteasa, y actualmente se considera un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con IP. En general, un número de mutaciones en el gen de la proteasa > 5 reduce de forma significativa la eficacia de los IP/r<sup>168</sup>.

- *Monitorización plasmática de fármacos.* La variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas alcanzadas con los IP y las interacciones medicamentosas entre los fármacos antirretrovirales entre sí y con otros principios activos, condicionan que en ocasiones no se obtengan los niveles plasmáticos esperados. Esto es especialmente importante en las terapias de rescate donde se utilizan varios fármacos antirretrovirales con interacciones farmacocinéticas no bien conocidas que pueden condicionar concentraciones plasmáticas insuficientes. Por ello, la monitorización plasmática de fármacos puede mejorar la eficacia del tratamiento<sup>169</sup>, como por ejemplo cuando se utilizan 2 IP potenciados que pueden precisar ajuste de dosis<sup>62</sup>. También puede ser útil si se pretende aumentar las dosis de los IP para incrementar su cociente inhibitorio<sup>170</sup>.

Ninguna de estas estrategias ha sido evaluada en estudios prospectivos y aleatorizados con suficiente poder estadístico como para poder ser recomendadas en la práctica clínica diaria.

#### ALTERNATIVAS EN LAS TERAPIAS DE RESCATE

Durante los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos que han comparado diferentes tratamientos de rescate. Estos estudios son difícilmente comparables por la heterogeneidad de la población incluida, la diversidad de los fármacos usados previamente, los criterios de eficacia utilizados y el tiempo de seguimiento. La mayor experiencia se ha obtenido con los nuevos IP potenciados y con el uso de T-20. Por otra parte, existen experiencias interesantes con la utilización de 2 IP potenciados con RTV. Salvo alguna excepción, los NN no resultan útiles en esta situación.

**Inhibidores de la proteasa potenciados específicamente indicados en tratamiento de rescate.** *Tiplranavir.* Se trata de un IP no peptídico con una potente actividad *in vitro* frente a cepas de VIH-1 con resistencia a los IP aprobados hasta la fecha<sup>171</sup>. Este fármaco ha sido

aprobado recientemente en España con la indicación de pacientes con infección por el VIH-1 que han recibido múltiples fármacos antirretrovirales y portadores de poblaciones virales resistentes a múltiples IP. La dosificación aprobada es de 500 mg dos veces al día en asociación con RTV 200 mg dos veces al día.

La eficacia antiviral del TPV ha sido demostrada en dos estudios en 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<sup>172</sup>.

TPV potenciado con dosis bajas de RTV resulta eficaz para conseguir el objetivo terapéutico marcado en esta situación, especialmente si se asocia con T-20. Su principal inconveniente radica en una mayor toxicidad hepática y metabólica que otros IP/r disponibles<sup>172</sup>.

**Darunavir (TMC-114).** Este IP, todavía no aprobado por la Agencia Europea del Medicamento pero accesible en muchos centros españoles a través de programas de acceso expandido, ha sido especialmente diseñado para ser activo frente a cepas de VIH-1 con mutaciones en el gen de la proteasa<sup>173</sup>. Dos ensayos clínicos (POWER 1 y 2) en fase Ib han valorado la eficacia y tolerancia de diferentes dosis de TMC114 potenciado con RTV frente a la de un IP/r comparador (IPrC), asociados ambos a otros fármacos antirretrovirales según una prueba de resistencias. Los pacientes incluidos debían haber sido tratados previamente con AN, NN y con IP, presentar al menos una mutación primaria en el gen de la proteasa y una CVP > 1.000 copias/ml. Disponemos de los resultados de 110 pacientes seguidos hasta la semana 48; muestran una mayor eficacia de TMC114 frente al IP comparador. El porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 46% en los pacientes que recibieron darunavir frente al 10% de los que recibieron el IP comparador. Cuando se añadió T-20, en los pacientes sin experiencia con este fármaco, el porcentaje de indetectabilidad fue del 58% en el brazo con TMC114 frente al 11% en el otro brazo. El incremento de CD4 fue de 102 frente a 19 células/ $\mu$ l<sup>174</sup>. La dosis propuesta de TMC114 es de 600 mg potenciada con 100 mg de RTV cada 12 h. Hasta el momento no se ha comparado la eficacia de darunavir frente a TPV como terapia de rescate.

Otro ensayo clínico, POWER 3 (con criterios de inclusión y características basales muy similares a los estudios POWER 1 y 2), incluyó 327 pacientes y fue diseñado para incrementar la base de datos de seguridad y tolerabilidad, pero también se midió la eficacia del fármaco. Los datos de este estudio ratifican los resultados obtenidos en POWER 1 y 2 a 48 semanas. Los 3 estudios demostraron que darunavir parece tolerarse muy bien, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas y cefaleas. También parece mostrar un mejor perfil hepático en comparación con los IPrC y un perfil lipídico similar al de los IPrC<sup>175</sup>.

Recientemente se han identificado 11 mutaciones genotípicas (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, G73S, L76V, I84V, L89V) asociadas a pérdida de sensibilidad a TMC114 entre más de 9.600 muestras de diferentes ensayos clínicos con pacientes multitratados. La presencia de tres o más de estas mutaciones a nivel basal se asoció a un porcentaje menor de pacientes con CVP indetectable en la semana 24, aunque todavía el porcentaje de pacientes con CVP indetectable era mayor que en el brazo control. Con sólo una o dos de estas mutaciones basales el porcentaje de pacientes con una CVP < 50 copias/ml fue de 57 y 46%,

respectivamente, en el brazo de TMC114/r. La presencia de tres de estas mutaciones se asoció a un número elevado de mutaciones ( $\geq 9$ ) en otras posiciones del gen de la proteasa<sup>176</sup>.

**Enfuvirtida (T-20).** El T-20 actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 con las células humanas evitando que el virus penetre en ellas e inicie su proceso de replicación. Se administra por vía subcutánea 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 comparó la actividad antiviral del T-20 en combinación con una pauta optimizada de TARV frente a una pauta optimizada de TARV sin T-20. Entre los dos estudios se incluyeron casi 1.000 pacientes multitratados (el 75% con sida previo), con una mediana de CVP basal superior a 100.000 copias/ml y una mediana de CD4+ < 100 células/ $\mu$ l. A las 24 semanas el descenso de la CVP fue significativamente mayor en los pacientes tratados con T-20 que en los pacientes tratados únicamente con la pauta optimizada de TARV. El T-20 produjo un descenso adicional de la CVP de  $-0,93 \log_{10}$  en el estudio TORO I y de  $-0,78 \log_{10}$  en TORO II ( $p < 0,0001$ )<sup>177,178</sup>. 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  $-0,63 \log_{10}$  copias/ml para los que recibieron sólo tratamiento optimizado ( $p < 0,0001$ )<sup>179</sup>. 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 a 17%, CVP < 400 copias/ml 30% frente a 12% y CVP < 50 copias/ml 18% frente a 8% ( $p < 0,0001$ ). El tiempo hasta el fracaso fue casi el triple en el grupo de T-20 con respecto al grupo control, 32 y 11 semanas respectivamente ( $p < 0,0001$ )<sup>180</sup>. 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 multitratados era más eficaz cuando se utilizaban pautas basadas con la combinación de T-20 y fármacos seleccionados según los estudios de resistencia.

Además de los factores predictores de eficacia virológica definidos previamente<sup>181</sup>, la respuesta en la semana 12 ayuda a predecir la respuesta al tratamiento<sup>182</sup>. En un análisis "en tratamiento" modificado (se evalúan todos los pacientes que continúan siendo tratados en las semanas 24, 48 y 96), todos los pacientes que consiguieron una disminución  $\geq 1 \log_{10}$  en la semana 12, un 59,5% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 53,8-65,1), mantenían una CVP < 400 copias en la semana 96 y 39,2% (IC 95%: 33,6-44,8), una CVP < 50 copias, comparado con un 2,6% (IC 95%: 0-6,1) y un 1,3% (IC 95%: 0-3,8) respectivamente, en los pacientes sin respuesta virológica en la semana 12.

Se han identificado mutaciones en la gp41 del virus que reducen la sensibilidad al T-20, por lo que podemos esperar que en el futuro se comuniquen estudios de correlación entre mutaciones específicas y respuesta virológica al T-20<sup>177,178</sup>.

En resumen, T-20 es un fármaco de elección en pacientes con múltiples mutaciones acumuladas de resistencia. Un consenso español reciente sobre uso de T-20, cuyas conclusiones están pendientes de publicar, recomienda su

utilización en aquellos pacientes en los que no se puede confeccionar un tratamiento óptimo con 3 fármacos.

**Dos inhibidores de la proteasa potenciados.** Estas pautas consisten básicamente en la combinación de LPV/r con otro IP, aprovechando la pequeña dosis de RTV que lleva la combinación comercial de LPV/r que potencia también al segundo IP. Aunque atractivas desde el punto de vista teórico, existen pocos estudios que sustenten estas combinaciones como pautas de rescate.

*Lopinavir y saquinavir.* Esta combinación resulta atractiva por la potencia intrínseca de ambos IP potenciados y por el escaso número de comprimidos diarios si se utiliza la nueva presentación galénica de SQV en cápsulas duras de 500 mg. Varios estudios demuestran que no existen cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de LPV y SQV cuando se administran conjuntamente con RTV<sup>183,184</sup>.

*Lopinavir y fosamprenavir.* Existe una interacción significativa entre LPV/r y FPV que produce un descenso en las concentraciones de ambos fármacos<sup>185,186</sup>. La trascendencia clínica de estos hallazgos no se conoce con exactitud, por lo que su uso conjunto debe ser evitado.

*Lopinavir y atazanavir.* Un estudio analizó el perfil farmacocinético y de eficacia de la combinación LPV/r (400/100 mg dos veces al día [b.i.d.]) más ATV (300 mg q.d.) en 16 pacientes con escasas opciones terapéuticas<sup>187</sup>. Esta combinación consiguió concentraciones plasmáticas elevadas de ambos IP, con un bajo potencial de toxicidad (ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento) y elevada eficacia virológica. A las 24 semanas 13/16 pacientes presentaban una CVP < 50 copias. Si se confirman estos resultados, esta combinación puede resultar atractiva.

#### Recomendaciones sobre tratamientos de rescate

- Con los fármacos actuales es posible conseguir CVP indetectable en una elevada proporción de pacientes (*nivel A*). El objetivo del tratamiento de rescate es conseguir de nuevo la indetectabilidad de la CVP (*nivel C*).

- Se recomienda utilizar al menos dos nuevos fármacos antirretrovirales totalmente activos según la prueba de resistencias, y de clases farmacológicas diferentes. Estos 2 fármacos se acompañarán de otros que puede haber recibido anteriormente el paciente, pero que conserven cierto grado de actividad antiviral (*nivel A*).

- En los pacientes que acumulan varias mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa y de la retrotranscriptasa, se aconseja realizar un estudio genotípico, consultar con las bases de datos actualizadas en la red internet o preguntar a un experto en el tratamiento del paciente en situación de fracaso virológico. En esta situación, TPV/r o TMC114/r más T-20 más fármacos antirretrovirales reciclados, son las pautas que obtienen mejores resultados (*nivel A*).

- El nuevo TARV pautado debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe asegurarse la adherencia al tratamiento antes de lanzarse a un tratamiento de rescate (*nivel C*).

#### Tratamiento de la infección VIH-1 en el paciente sin opciones terapéuticas

Definimos la infección VIH-1 como multiresistente o sin opciones terapéuticas cuando resulta imposible dise-

ñar un TARV potencialmente eficaz con los fármacos actuales o disponibles en un futuro próximo.

En esta población, donde conseguir la supresión de la CVP resulta muy difícil o imposible, el objetivo terapéutico consistirá en preservar la función inmune y evitar la progresión clínica de la infección. Conseguir recuentos de linfocitos CD4+ > 200  $\mu$ l o un descenso de al menos 0,5 log<sub>10</sub> en la CVP se considera un éxito terapéutico, ya que suele acompañarse de un enlentecimiento en la progresión clínica.

En general, el fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y clínico<sup>132,188,189</sup>. De hecho, muchos pacientes en situación de fracaso virológico continúan con recuentos de linfocitos CD4+ estables o incluso mayores, y aproximadamente sólo un tercio experimenta un descenso hasta cifras inferiores a las del inicio del tratamiento<sup>190</sup>.

En estos casos en los que resulta imposible diseñar un tratamiento con al menos 2 fármacos potencialmente eficaces es razonable aspirar a un descenso limitado de la CVP que permita el mantenimiento o la mejoría inmunológica y con ello evitar la progresión clínica en espera de nuevas opciones terapéuticas<sup>191,192</sup>. Se debe pensar en la posibilidad de remitir estos pacientes a un centro que disponga de fármacos experimentales en ensayos clínicos.

#### Tratamiento con $\geq 5$ fármacos antirretrovirales (mega-HAART)

Una opción terapéutica de rescate que persigue la supresión completa de la replicación viral es la terapia combinada con cinco o más fármacos que se ha dado en llamar "mega-HAART" (p. ej., 2 IP potenciados + 2-3 AN  $\pm$  NN). Salvo en estudios anecdóticos, las pautas de "mega-HAART" no han demostrado beneficio clínico, son muy difíciles de cumplir, presentan una elevada toxicidad y son muy caras.

#### Suspensión del TARV en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos

Diversos estudios han analizado la utilidad de las interrupciones temporales del TARV partiendo de la hipótesis de que la reaparición de la cepa silvestre sensible a los fármacos permitiría una mayor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Los ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia demuestran un descenso importante del número de linfocitos CD4+ durante la interrupción en comparación con los observados en los pacientes que continúan con TARV y un mayor riesgo de progresión clínica.

#### TRATAMIENTOS CON PAUTAS DE TARV NO SUPRESORAS

Diversos estudios demuestran los efectos beneficiosos de mantener un TARV no supresor de la CVP (cuando se compara con la suspensión total del tratamiento) en pacientes con infección VIH-1 multiresistente, especialmente si se encuentran en situación de infección avanzada por VIH-1.

En pacientes sin opciones terapéuticas puede optarse por un tratamiento no supresor que no comprometa la eficacia de futuros fármacos. Deben buscarse tratamientos cómodos, poco tóxicos y que de alguna manera disminuyan la capacidad replicativa viral.

En estos pacientes es tentador utilizar un TARV con 3TC o FTC para seleccionar la mutación M184V en la cepa viral mayoritaria, sólo o en combinación con 1 o 2 AN que el paciente tolere sin dificultad y con ello reducir la capacidad replicativa viral<sup>193</sup>.

#### *Introducción de nuevos fármacos antirretrovirales en el marco de ensayos clínicos avanzados*

La mejor opción terapéutica en la infección por VIH-1 multirresistente consistiría en poder disponer de nuevos fármacos, a ser posible dirigidos a nuevas dianas terapéuticas y por lo tanto activos frente al VIH-1 del paciente. Con frecuencia, la situación inmunológica del paciente y la secuencia de aparición de los nuevos fármacos antirretrovirales no permite esperar hasta disponer de 2 fármacos activos y obliga a introducir un nuevo fármaco a un régimen antirretroviral en el que el resto de fármacos son recuperados y ello significa hacer monoterapia. A pesar de ello, en el paciente con inmunodeficiencia grave (CD4+ < 100/ $\mu$ l) y con riesgo de progresión clínica y muerte, se debe introducir el nuevo fármaco ya que ello implica una mejoría transitoria de la situación inmunológica del paciente.

#### *Recomendaciones en la infección por VIH-1 multirresistente*

- No se recomienda realizar interrupciones del tratamiento, especialmente si el recuento de linfocitos CD4+  $\leq$  200-250/ $\mu$ l (nivel A).
- Cuando existe riesgo de progresión clínica o muerte y no es posible confeccionar un tratamiento con 2 fármacos activos en un corto espacio de tiempo se recomienda administrar TARV aunque sólo incluya un fármaco activo (nivel C). Estos tratamientos pueden producir una mejoría transitoria de la inmunodeficiencia y mejorar el pronóstico de vida. Conviene considerar la posibilidad de remitir el paciente a centros que dispongan de fármacos en fase experimental.
- En todos los tratamientos de la infección VIH-1 multirresistente es aconsejable incluir 3TC o FTC para seleccionar y mantener la mutación M184V, y con ello disminuir la capacidad replicativa viral (nivel C). Si no se consigue un tratamiento óptimo es aconsejable mantener un tratamiento subóptimo. También en este caso está indicado mantener el 3TC o FTC.

#### **Simplificación del TARV eficaz**

Se entiende como simplificación del TARV 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 su complejidad. De esta manera se consigue mejorar tanto la calidad de vida del paciente como su adherencia al tratamiento. Los objetivos de la simplificación serían mantener el control virológico e inmunológico, mejorar la adherencia y la calidad de vida, así como prevenir, mejorar o resolver algunos efectos secundarios del TARV.

Las razones para modificar y simplificar un TARV pueden ser: reducir el número de comprimidos, la frecuencia de administración (se dispone de combinaciones que se pueden administrar incluso una vez al día), eliminar las restricciones alimentarias, mejorar una toxicidad actual o

posible, reducir el riesgo de interacciones y aprovechar la conveniencia de las nuevas formulaciones, de las nuevas indicaciones o de los nuevos fármacos.

Debido a sus ventajas, la simplificación del TARV ha constituido una demanda frecuente por parte de los pacientes que habían conseguido la supresión virológica con un régimen complejo, y ha sido objeto de una reciente revisión por parte de GESIDA<sup>194</sup>. Esta estrategia empezó a utilizarse con la aparición de los NN, fármacos más sencillos, con menos efectos secundarios y eficacia similar a los IP de los que se disponía en ese momento. Cabe decir que la mayoría de los estudios de simplificación se han efectuado partiendo de pautas con IP no potenciados. El uso de RTV a dosis bajas como potenciador de los otros IP, las nuevas formulaciones de IP antiguos como el SQV y las nuevas generaciones de IP como el LPV, ATV y FPV, han permitido elaborar regímenes terapéuticos con IP que no presentan los problemas de complejidad y tolerancia que los IP de primera generación, por lo que la simplificación partiendo de estos regímenes puede ser menos necesaria que antes.

Se puede simplificar el TARV reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas, todo lo cual se ha comprobado que mejora la adherencia<sup>81</sup>.

#### **Reducción del número de fármacos**

Los primeros estudios de simplificación del TARV tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos en lo que se denominó estrategia de inducción-mantenimiento. Esta estrategia consistía en una primera fase de inducción con 3 o 4 antirretrovirales seguida de una fase de mantenimiento con menos de 3 fármacos.

En esos primeros estudios no se consiguió mantener el control virológico al utilizar menos de 3 fármacos<sup>195-197</sup>. Algunas de las razones que pudieron 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 un 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 2 fármacos<sup>198</sup>. 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.

Recientemente se ha comenzado a explorar la estrategia de simplificar a monoterapia con LPV/r, tras haber conseguido la supresión virológica durante un período de inducción con triple terapia que incluye a este fármaco<sup>199</sup>. La justificación de este planteamiento 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. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 198 pacientes seguidos durante 48 semanas demuestra la viabilidad de esta estrategia, aunque se requiere mayor seguimiento y experiencia antes de que pueda ser recomendada en la práctica clínica<sup>200</sup>.

Esta misma estrategia se está explorando con ATV/r, aunque sólo se dispone de un estudio piloto sin brazo control con escaso número de pacientes<sup>201</sup>.



### Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

La reducción del número de comprimidos y/o de dosis se suele conseguir al sustituir el IP del régimen previo por un fármaco de otro grupo. En esta estrategia, ampliamente estudiada, se han evaluado 3 fármacos en sustitución del IP: EFV, NVP y ABC.

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 EFV, NVP o ABC.

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 en los distintos estudios en los que la simplificación se ha realizado a NVP o con abacavir<sup>202</sup>.

En pacientes sin fracaso previo de AN no existen diferencias notables en eficacia entre los 3 fármacos utilizados en la sustitución del IP. En pacientes con fracaso previo a AN o con tratamientos anteriores subóptimos se ha observado un mayor número de fracaso virológico por acumulación de mutaciones de resistencia a los AN, hecho que se observa sobre todo en el grupo de pacientes que simplifican a ABC.

En los casos en los que se quiera mantener un IP, es posible la simplificación a ATV sin potenciar (o potenciado si se asocia a TDF)<sup>203</sup>.

#### RECOMENDACIONES

- En los pacientes sin fracaso previo con AN ni tratamientos previos con AN en monoterapia o biterapia, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a EFV, NVP, ABC o ATV (*nivel A*).
- No se recomienda simplificar a ABC, cuando existan tratamientos subóptimos previos con AN (*nivel A*) y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI (*nivel B*).
- En pacientes con CVP indetectable en su primera pauta terapéutica es posible simplificar a una pauta q.d. consistente en ddI + FTC + EFV, TDF + 3TC + EFV y, probablemente, a ddI + 3TC + EFV (*nivel A*).
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos y no, de momento, en la práctica clínica habitual (*nivel C*).

### Conclusión

En este documento se han actualizado los últimos datos aportados en publicaciones o comunicaciones a congresos respecto al tratamiento antirretroviral, que por las características de la publicación ha reducido sustancialmente su contenido. En recomendaciones previas se abordaban el tratamiento antirretroviral integral en el paciente seropositivo (con o sin otras enfermedades concomitantes, gestación, etc.) así como los efectos adversos de los medicamentos, las interacciones farmacocinéticas y la profilaxis postexposición. Todo ello se puede encontrar en un documento más amplio en las páginas web de GESIDA y PNS.

### Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida

Coordinadores: José López Aldeguer, Federico Pulido y Rosa Polo.

Miembros del panel (en orden alfabético): Antonio Antela, José R. Arribas, Julio Arrizabalaga, Juan Berenguer, Bonaventura Clotet, M.<sup>a</sup> José Galindo, José M.<sup>a</sup> Gatell, Juan González García, José Antonio Iribarren, José María Kindelán, Pablo Labarga, Fernando Lozano, Esteban Martínez, Celia Miralles, José M.<sup>a</sup> Miró, Santiago Moreno, Daniel Podzamczar, Joaquín Portilla, Esteban Ribera, Melcior Riera, Antonio Rivero, Rafael Rubio, Jesús Santos, Juan Miguel Santamaría, Jesús Sanz, Ferran Segura, Vicente Soriano, Montserrat Tuset y Pompeyo Viciano.

#### Agradecimientos

GESIDA y el PNS agradecen a las siguientes personas sus comentarios a la versión preliminar expuesta en la página web, y que han contribuido a enriquecer o matizar el documento: Dr. Manuel Cotarelo, Dr. Manuel Distel, Dr. Pere Domingo, Dr. Ismael Escobar, Dr. Víctor Gutiérrez Rave, Dr. Hernando Knobel, Dra. Cindy McCoig, Dr. Jaime Locutura, Dr. Juan Carlos López Bernaldo de Quirós, Dr. Josep Mallolas, Dr. Francisco Pascual, Dra. María Jesús Pérez Elías, Dr. José A. Pérez Molina, Dr. Michael Mullen, Dr. Juan A. Pineda, Dr. Pablo Rivas, Dr. Óscar Serrano y Dra. Belén Vendrell.

#### Bibliografía

1. 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 – Oct 10, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov> (Acceso 10.11.2006).
2. 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.
3. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2006;296:827-43.
4. 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.
5. Alberdi JC, López-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH-1/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc).* 1998;110:679.
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet.* 1998;351:543-9.
7. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (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.
8. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine 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.
9. Hammer SM, KATVenstein 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Paul S, Gilbert HM, Ziebeck 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.

14. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med.* 1997;336:1531-2.
15. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:221-31.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356:1423-30.
20. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet.* 1998;351:228-30.
21. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, Landrum MB, Hirschhorn LR, Marsden PV, et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2005;165:1133-9.
22. 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.
23. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rugez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 1998;12:1815-22.
24. 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.
25. 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.
26. López Bernaldo de Quirós JC, Miró JM, Pena JM, Podzameczer D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Grupo de Estudio del SIDA 04/98.* *N Engl J Med.* 2001;344:159-67.
27. 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.
28. Brambilla D, Reichelderfer PS, Bremer JW, Shapiro DE, Hershov RC, KATVenstein 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.
29. 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.
30. Lopez A, Caragol I, Candeias J, Villamor N, Echaniz P, Ortuno F, et al. Enumeration of CD4(+) T-cells in the peripheral blood of HIV-infected patients: an interlaboratory study of the FACSCount system. *Cytometry.* 1999;38:231-7.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Huang W, De GV, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2001;183:1455-65.
35. 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-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS.* 2004;18:775-9.
36. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005: viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med.* 2005;13:96-100.
37. Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J Jr, Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1030-7.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernández-Rivera J, García-García JA, Ramos A, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther.* 2002;7:251-6.
42. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:803-5.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler HK, Peng G, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:468-74.
47. Wensing AM, Van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis.* 2005;192:958-66.
48. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ.* 2005;331:1368.
49. Gómez-Cano M, Rubio A, Puig T, Pérez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS.* 1998;12:1015-20.
50. Puig T, Pérez-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.
51. De MC, Rodríguez C, Colomina J, Tuset C, García F, Eiros JM, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1350-4.
52. De MC, Rodríguez C, Eiros JM, Colomina J, García F, Leiva P, et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clin Infect Dis.* 2005;41:227-32.
53. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1316-23.
54. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naïve HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis.* 2005;41:1324-5.
55. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 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.
56. 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.
57. Stekler J, Collier A. Treatment of Primary HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4:81-7.
58. 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.
59. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1452-8.
60. 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.

61. Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:643-59.
62. 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.
63. 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.
64. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS*. 2004;18:709-18.
65. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C, et al. Effect of treatment during versus after acute retroviral syndrome 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 [Resumen 23].
66. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1024-31.
67. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Claramonte X, García F, Plana M, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:238-44.
68. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Muñoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16:2455-9.
69. 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.
70. 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.
71. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts  $\geq$  200 cells/microl. *AIDS*. 2006;20:1117-23.
72. 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.
73. 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.
74. 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  $0.350 \times 10^9$  cells/L. *Ann Intern Med*. 2003;139:810-6.
75. 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.
76. 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.
77. Keruly J, Moore R. Increases in CD4 cell count to 5 years in persons with sustained virologic suppression. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 [Resumen 529].
78. Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, D'Arminio Monforte A, et al. Estimating the optimum CD4 threshold for starting HAART in ART-naïve HIV-infected individuals. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 [Resumen 525].
79. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med*. 2006;7:383-8.
80. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1-19.
81. 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.
82. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection-ACTG 5142. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 Resumen THLB 0204.
83. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis*. 2004;190:280-4.
84. Pulido F, Arribas JR, Miró 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.
85. Miro JM, Pich J, Plana M, Domingo P, Podzamec D, Arribas JR, et al. Immunological reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve patients ( $<$  100 CD4+ cells/mm<sup>3</sup>) using a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor- or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy regimen: 96-week results (the Advanz trial). 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Resumen PS1/4.
86. Ribaudo H, Kuritzkes DR, Lalama C, Schouten J, Schackman B, Gulik R, et al. Efavirenz-based regimens are potent in treatment-naïve subjects across a wide range of pre-treatment HIV-1 RNA and CD4 cell counts: 3-year results from ACTG 5095. XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada Resumen THLB0211.
87. Gulick RM, Ribaudo 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.
88. 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.
89. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001;285:1155-63.
90. Staszewski S, Morales-Ramírez 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.
91. Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, Soulie C, Peytavin G, Calvez V, et al. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from Hippocampe - ANRS 121 Trial. 10th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Resumen PS1/3.
92. Fischl MA, Bassett R, Collier A, Mukherjee L, Demeter L, Tebas P, et al. Randomized, controlled trial of lopinavir/ritonavir + efavirenz vs efavirenz + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors following a first suppressive 3- or 4-drug regimen in advanced HIV disease. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005 [Resumen 162].
93. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, et al. 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;39:257-64.
94. Shafer RW, Smeaton MS, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304-15.
95. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, III, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:769-81.
96. Phillips AN, Dunn D, Sabin C, Pozniak A, Matthias R, Geretti AM, et al. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS*. 2005;19:487-94.
97. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354:251-60.
98. Gallant J, Pozniak A, DeJesus E, Arribas J, Campo R, Chen SS, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz compared to fixed dose zidovudine/lamivudine and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 [Resumen TUPE0064].
99. 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.
100. 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.

- tes, Oct 12, 2006. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> (Acceso: 10.11.2006).
101. León A, Martínez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005;19:213-5.
  102. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005;41:901-5.
  103. Martínez E, Milinkovic A, De Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with the co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*. 2004;364:65-7.
  104. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, León A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2005;10:171-7.
  105. Pérez Elias MJ, Moreno S, Gutiérrez C, López D, Abaira V, Moreno A, et al. MA. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS*. 2005;19:695-8.
  106. 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.
  107. DeJesús E, Herrera G, Teófilo E, Gerstoft J, Buendía CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1038-46.
  108. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
  109. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczar D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al. A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Provides Noninferior Antiviral Activity Compared With a Twice-Daily Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:153-60.
  110. 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-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2003;8:339-46.
  111. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell J, Crespo M, Lonca M, et al. A randomized comparison between abacavir and stavudine, both combined with lamivudine/efavirenz, in antiretroviral-naive patients. Final 96-week results of the ABCD Study. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 [Resumen 587].
  112. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A 48-week, randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipotrophy and sustained virological suppression on HAART. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston 2005 [Resumen 44LB].
  113. 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.
  114. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodríguez 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 [Resumen TuOrB1189].
  115. Gallant JE, Rodríguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, et al. 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. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Resumen: H-1722a].
  116. 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.
  117. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MI, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH-1 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.
  118. 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.
  119. 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.
  120. Montaner JSG, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera D, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *eJIAS* <http://www.medscape.com/viewarticle/528558> (acceso 10.11.06).
  121. Murphy R, Da Silva B, McMillan F, Hicks C, Eron J, Wolfe P, et al. Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive subjects. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin [Resumen PE7.9/3].
  122. Awni W, Chiu Y, Zhu L, Chiu YL, Zhu T, Braun N, et al. Significantly reduced food effect and pharmacokinetic variability with a novel lopinavir/ritonavir tablet formulation. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005 [Resumen No. WeOa0206].
  123. Kirk O, KATVenstein 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.
  124. Rodríguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepúlveda 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 naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:22-32.
  125. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesús 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.
  126. 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.
  127. 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.
  128. 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.
  129. Malan N, Krantz E, Davil N, Kastango K, Frederick D, Matthew M, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 48 week results from AI424-089. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 [Resumen 107LB].
  130. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesús E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476-82.
  131. 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.
  132. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschtel 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.
  133. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 2004;18:1895-1904.
  134. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:241-5.
  135. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; d37 Suppl 1: 36-43.
  136. 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.
  137. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, SIKIPA G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS*. 1999;13 Suppl A: 271-8.
  138. 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.

139. 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.
140. Bennett D, Smith A, Heneine W, McCormick L, Zaidi I, García-Lerma G, et al. 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 [Resumen 787].
141. 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.
142. Cohen SJW, 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.
143. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyffried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1326-32.
144. Lichtenstein KA, Armon C, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. A 7-year longitudinal analysis of IL-2 in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18:2346-8.
145. López J, Miró J, Moreno S, Rubio R, Mahillo B, Cifuentes C, et al. Interleukin-2 as treatment for immunological discordant patients with low CD4 cell counts alter at least one year of HAART- Gesidad33/03. 10th European AIDS Conference, Dublin 2005 [Resumen PS3/1].
146. Berenguer J, Ribera Santasusana J, Rubio R, Miralles P, Mahillo B, Téllez M, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in patients treated with HAART. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 [Resumen 829].
147. 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.
148. 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 [Resumen 51].
149. Landman R, Peytavin G, Descamps D, Brun Vezinet F, Benech H, Benalisherif A, et al. 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 [Resumen 52].
150. KATVenstein DA, Bosch RJ, Hellmann N, Wang N, Bachelier L, Albrecht MA. Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. *AIDS.* 2003;17:821-30.
151. Shafer RW, Stevenson D, Chan B. Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database. *Nucleic Acids Res.* 1999;27:348-52.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emimi EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis.* 2000;182:758-65.
159. Bongiovanni M, Bini T, Capetti A, Trovati S, Di BA, Tordato F, et al. Long-term antiretroviral efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in HAART-experienced subjects: 4 year follow-up study. *AIDS.* 2005;19:1934-6.
160. De Mendoza C, Martín-Carbonero L, Barreiro P, Díaz B, Valencia E, Jiménez-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.
161. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis.* 2004;189:265-72.
162. 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.
163. 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.
164. Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michailidis C, Davies E, Bower M, et al. Adherence to trizivir and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:186-9.
165. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. *AIDS.* 2006;20:129-31.
166. Mitty J, Mwamburi D, Macalino G, Caliendo A, Bazerman L, Flanigan T. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado. Resumen 622a.
167. Palella F, Armon C, Cmiel J, Buchacz K, Novak R, Moorman A, et al. Enhanced survival associated with use of HIV susceptibility testing among HAART-experienced patients in the HIV Outpatient Study (HOPS). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado [Resumen 654].
168. Barreiro P, Camino N, De MC, Valer L, Núñez M, Martín-Carbonero L, et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:438-43.
169. Best B, Witt M, Goicoechea M, Kemper C, Larsen R, Diamond C, et al. Improved ART exposure with therapeutic drug monitoring. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006, Denver, Colorado [Resumen 589].
170. Winston A, Hales G, Amin J, Van SE, Cooper DA, Emery S. The normalized inhibitory quotient of boosted protease inhibitors is predictive of viral load response in treatment-experienced HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2005;19:1393-9.
171. 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.
172. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006;368:466-75.
173. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De MS, Muller H, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS.* 2005;19:943-7.
174. Lazzarin A, Queiroz-Telles F, Frank I, Rockstroh J, Walmsley S, De Paeppe E, et al. TMC114 provides durable viral load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 [Resumen TUAB0104].
175. Saag M, Falcón R, Lefebvre E. Efficacy and safety results of darunavir/r in treatment-experienced patients: POWER 3. 44th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America. 2006. Toronto, Canada [Resumen 957].
176. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, Azijn H, De Baere I, Van Baelen B, et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to TMC114: pooled analysis of POWER 1, 2 and 3. XV International HIV Drug Resistance Workshop. 2006; Sitges, Spain [Resumen 73].
177. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Pillero 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.

178. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reyes 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.
179. Katlama C, Arasteh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003 [Resumen LB2].
180. Trottieri B, Arasteh K, Henry K, Katlama C, Lazzarin A, Montaner J, et al. Durability of Response of Enfuvirtide through 48 Weeks in the TORO Trials. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003 [Resumen H-835].
181. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials.* 2005;6:281-90.
182. Raffi F, Katlama C, Saag M, Wilkinson M, Chung J, Smiley L, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis.* 2006;42:870-7.
183. Dailly E, Gagnieu MC, Allavena C, Raffi F, Jolliet P. No significant influence of saquinavir hard-gel capsule administration on pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir: a population approach. *Ther Drug Monit.* 2005;27:782-4.
184. Ribera E, López RM, Díaz M, Pou L, Ruiz L, Falco V, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4256-62.
185. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS.* 2002;16:797-8.
186. 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;19:145-52.
187. Ribera E, Azuaje C, López RM, Díaz M, Feijoo M, Pou L, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS.* 2006;20:1131-9.
188. 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.
189. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Lepout 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.
190. 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.
191. Deeks SG, Martin JN. Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient. *AIDS.* 2001;15:117-9.
192. Youle M. Salvage treatment in HIV disease. *Int J STD AIDS.* 2001;12:286-94.
193. Anderson AM, Bartlett JA. Changing antiretroviral therapy in the setting of virologic relapse: review of the current literature. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006;3:79-85.
194. Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20 Suppl 2:48-57.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection-time to think hard. *N Engl J Med.* 1998;339:1319-21.
199. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280-7.
200. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Cepeda C, González-García J, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: Forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study). XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006 [Resumen THLB0203].
201. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA.* 2006;296:806-14.
202. Martínez 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.
203. Gatell JM, Salmon-Ceron D, Lalezari A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir based HAART in patients switching from a stable boosted/unboosted protease inhibitor treatment: the SWAN Study. 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin [Resumen PS1/1].