



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009)

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida *

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2008

Aceptado el 10 de marzo de 2009

On-line el 26 de febrero de 2009

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral

Infección por VIH

Sida

Guía

Recomendación

Fármacos antirretrovirales

Efectos adversos

Gesida

PNS (Plan Nacional sobre el Sida)

RESUMEN

Objetivo: Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) para los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Estas recomendaciones se han consensado por un panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (Gesida) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Para ello se han revisado los avances en la fisiopatología del VIH, los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y de farmacocinética publicados en revistas biomédicas o presentados en congresos. 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: El TARV con combinaciones de tres fármacos es el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN) o 2 ITIAN y 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir. Se recomienda iniciar el TARV en los pacientes con infección por el VIH sintomática. En los pacientes asintomáticos el inicio de TARV se basará en los resultados de determinación de linfocitos CD4 (CD4/μl), en la carga viral plasmática (CVP) y en las comorbilidades del paciente: a) si los linfocitos CD4 son <350 células/μl se recomienda iniciar el TARV; b) en caso de que los linfocitos CD4 se encuentren entre 350 y 500 células/μl, se recomienda el tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con criterios de tratamiento, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía VIH, CVP > 100.000 copias/ml o proporción de CD4 <14%, y c) si los linfocitos CD4 son >500 células/μl, en general se puede diferir el tratamiento, pero se puede considerar si se da cualquiera de las circunstancias citadas antes. El objetivo del TARV es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TARV tiene un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas tras los fracasos del TARV son limitadas, pero los nuevos fármacos aparecidos posibilitan la consecución de CVP indetectable en pacientes multitratados. Los estudios genotípicos son de utilidad. La toxicidad del TARV es un factor cada vez menos limitante y sus beneficios superan los posibles perjuicios.

Conclusiones: La cifra de linfocitos CD4, la CVP y las comorbilidades del paciente son los factores de referencia más importantes 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 mucho más individualizadas para conseguir en cualquier circunstancia el objetivo de CVP indetectable. La versión extendida en castellano e inglés está accesible en la web de Gesida (<http://www.gesida.seimc.org>) o PNS (<http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>).

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009)

ABSTRACT

Keywords:

Antiretroviral treatment

HIV infection

AIDS

Guidelines

Recommendations

Objective: This consensus document is an update of antiretroviral therapy recommendations for adult patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Methods: To formulate these recommendations, a panel comprised 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 current understanding of the pathophysiology of HIV infection, and the efficacy and safety results from clinical trials, cohort studies, and pharmacokinetic studies published in biomedical journals or

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jllopezal@medynet.com (P. Nacional sobre el Sida).

Antiretroviral drugs
Adverse effects
Gesida
PNS (Spanish AIDS Plan)

presented at scientific meetings over the last 2 years. Three levels of evidence were defined according to the data source: randomized studies (level A), cohort or case-control studies (level B), and expert opinion (level C). The decision to recommend, consider, or not recommend antiretroviral therapy (ART) was established in each situation.

Results: The current treatment of choice for chronic HIV infection is a combination of 3 drugs from 2 different classes; that is, 2 nucleoside or nucleotide analogs (NRTI) plus 1 non-nucleoside (NNRTI) or 1 boosted protease inhibitor (PI/r). ART initiation is recommended in patients with symptomatic HIV infection. In asymptomatic patients, initiation of ART is recommended on the basis of CD4 lymphocyte counts, plasma viral load and the patient's comorbid conditions, as follows: a) therapy should be started in patients with CD4 counts of <350 cells/ μ l; b) when CD4 count is between 350 and 500 cells/ μ l, therapy should be started in patients with chronic hepatitis C or cirrhosis, coinfection with hepatitis B requiring treatment, high cardiovascular risk, HIV nephropathy, HIV viral load > 10⁵ copies/ml, or <14% CD4 cells; c) therapy should be deferred when CD4 count is > 500 cells/ μ l, but can be considered if any of the previous circumstances concur. The objective of ART is to achieve an undetectable viral load. Adherence to therapy plays an essential role in maintaining antiviral response. Therapeutic options are limited after ART failures, but undetectable viral load may be possible with new drugs, even in highly drug-experienced patients. Genotype studies are useful in these situations. Drug toxicity from ART therapy is losing importance as benefits exceed adverse effects.

Conclusions: CD4 cell count, viral load, and patient comorbidities are the most important reference factors to consider when initiating ART in asymptomatic patients. The large number of available drugs, the increasing sensitivity of tests to monitor viral load, and the ability to determine viral resistance is leading to a more individualized therapy approach, with the goal of achieving undetectable viral load in any circumstance. The complete version of the recommendations can be found on the Gesida (<http://www.gesida.seimc.org>) or PNS (<http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>) web sites.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) evoluciona con tal rapidez que exige una frecuente actualización de sus recomendaciones. El Plan Nacional Sobre el Sida (PNS) y el Grupo de Estudio de Sida (Gesida) de la SEIMC han actualizado las Recomendaciones de tratamiento antirretroviral del adulto con periodicidad anual, publicándolas en la revista *ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA* o en sus respectivas páginas *web*¹. Otras instituciones y sociedades científicas elaboran y actualizan sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales (FAR)^{2,3}.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales que tratan a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el estado del arte del TARV en el momento de su actualización. Se incluyen algunos aspectos del tratamiento que tanto Gesida y PNS, han elaborado in extenso, a las que se remite al lector interesado en el tema.

Metodología

El Panel está formado por un grupo de clínicos expertos en el TARV. Estos profesionales han sido designados por la Junta Directiva de Gesida y la Secretaría del PNS y aceptado voluntariamente. Los miembros se han dividido en grupos formados por un redactor y varios consultores para actualizar cada capítulo. Tres miembros del panel actúan como coordinadores (R.P.G., F.L.L. y M.R.) y uno como redactor general (J.L.A.).

Para la actualización de estas guías se han revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. Con esta recopilación el redactor de cada grupo actualiza su capítulo y somete sus aportaciones a los consultores. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensambla en el documento final en el que se resaltan las novedades. Con posterioridad el documento se discute y consensúa en una reunión presencial a la que están invitados todos los miembros del Panel. Finalmente, los aspectos pendientes se concluyen en la red. Tras ello, el borrador se expone en la *web* de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y quien esté interesado pueda proponer matices o cambios que el Panel puede aceptar a posteriori. De este

documento se extrae un resumen que se publica cada 2 años, el último en 2007⁴. Para no sobrecargar el número de referencias bibliográficas, se han omitido las más antiguas que se puede consultar en la anterior publicación⁴ o en la versión completa en la *web*. En la *web* se comentan, además, aspectos del TARV en el embarazo, coinfección con virus hepatotrofos y profilaxis tras exposición.

Dado el distinto rigor de la evidencia de los documentos fuente consultados (ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes y de caso-control) se han seguido los niveles de recomendación utilizados en versiones anteriores que, según la procedencia de los datos, son: 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

Tras más de 20 años de estudios clínicos con antirretrovirales y con fármacos en distintas combinaciones, se puede establecer los siguientes principios:

1. El TARV se basa en combinaciones de, al menos, 3 fármacos ya que retrasa la progresión clínica, reduce los costes sanitarios y aumenta la supervivencia.
2. La adherencia al TARV tiene un papel primordial en el grado y la duración de la respuesta antiviral. Por ello es imprescindible que cada centro hospitalario tenga una estrategia para mejorar el cumplimiento.
3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARV. Ambos son factores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad: los CD4 indican el riesgo de padecer eventos oportunistas y señalan el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Hay una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de la supervivencia).
4. El objetivo del tratamiento es reducir la CVP por debajo de los límites de detección (<50 copias/ml) y mantenerla el mayor tiempo posible.
5. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable si el VIH se expone a la presión selectiva de los fármacos y

continúa replicándose. La detección de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.

6. Con las pautas actuales de TARV es posible la restauración del sistema inmunitario cuantitativa y cualitativamente (número y función de los linfocitos CD4) independientemente de la inmunodeficiencia de partida. La recuperación es lenta y constante si el TARV es efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.
7. Se dispone de 22 fármacos comercializados que pertenecen a seis familias lo que posibilita estrategias terapéuticas mucho más dinámicas e individualizadas.
8. La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral.
9. Es probable que haya diversas pautas de TARV similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de las preferencias del médico o el paciente, de los efectos secundarios, adherencia, tratamientos previos y resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y costes.
10. La recomendación de iniciar el TARV cuando los CD4 son inferiores a 350 se debe al temor a los efectos secundarios, a las dificultades de adherencia y al riesgo de desarrollo de resistencias. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerancia y simplicidad y el incremento de opciones de rescate ha reabierto el debate sobre si las recomendaciones debieran ser menos restrictivas para iniciar el tratamiento.
11. La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarlo personal especializado con conocimientos y medios adecuados.
12. La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de los pacientes y las personas de su entorno.

Parámetros para guiar el tratamiento antirretroviral

El recuento de linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros utilizados para indicar el TARV, monitorizar su eficacia y tomar

Tabla 1

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

Valoración inicial

Exploración física completa
Medidas antropométricas (talla, peso y cintura)
Hematimetría
Bioquímica (incluye glucemia, perfil hepático y lipídico)
Serología: VHB, VHC, VHA, lúes, CMV y toxoplasma
Estudio de poblaciones linfoides
Carga viral del VIH y estudio de resistencias
HLA B*5701
Mantoux y radiografía de tórax
Valoración de la fibrosis hepática*

Antes del inicio del TARV

Estudio de resistencias
Seguimiento (4 semanas tras el inicio y cada 3-6 meses)
Hematimetría y bioquímica sistemática (con perfil lipídico)
Carga viral del VIH y estudio de poblaciones linfoides
Estudio de resistencias, si hay fracaso virológico
Tropismo viral (si hay fracaso virológico)

CMV: citomegalovirus; TARV: tratamiento antirretroviral; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

* Si hay hepatitis crónica (optativo).

decisiones respecto a cambios. Otros parámetros clínicos o analíticos pueden matizar las decisiones terapéuticas (tabla 1).

Linfocitos CD4

El número de linfocitos CD4 es el marcador principal de riesgo de progresión clínica y de la necesidad de TARV. Un objetivo del TARV es la restauración inmunitaria y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los CD4 desde las primeras semanas de tratamiento. Con el TARV se restaura igualmente la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria y se puede retirar las profilaxis de infecciones oportunistas. El aumento de los CD4 es lento pero constante en el tiempo. No hay datos que definan cuál es la respuesta inmunitaria adecuada. Puede haber una discordancia entre respuesta virológica e inmunológica: pacientes que mantienen una cifra de CD4 estable o que disminuye a pesar de tener una CVP no detectable. Esta situación puede deberse a destrucción celular en el tejido linfático por un TARV subóptimo o a otras causas, como hipertensión portal, toxicidad farmacológica, etc. En los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4 cada 3-6 meses.

Recomendación:

- Se debe controlar el número de linfocitos CD4 ya que es el parámetro más importante para decidir el inicio del TARV (nivel B).

Carga viral plasmática del VIH

El objetivo del TARV es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero. La CVP desciende rápidamente ($1-2 \log_{10}$) al inicio del TARV y alcanza la indetectabilidad (< 50 copias/ml) en 4-8 semanas. Con estas cifras de CVP se ha comprobado que se mantiene la respuesta virológica y no se seleccionan mutaciones. En los pacientes con CVP controlada se observan ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo grado (*blips*) que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. La patogenia de los *blips* no está clara y la mayoría de los estudios no relacionan los *blips* con fracaso virológico, aunque un pequeño porcentaje puede desarrollar mutaciones de resistencia⁵. La persistencia de CVP por encima de 50 copias/ml en dos determinaciones sucesivas se considera fracaso virológico.

Recomendaciones:

- Se debe conocer la CVP ya que es un criterio secundario para el inicio del TARV, complementario al número de CD4 (nivel A).
- Se debe controlar la eficacia del TARV mediante la CVP, que es el parámetro principal para evaluarla, definir su fracaso y para tomar decisiones de cambio (nivel B).
- Debe utilizarse una técnica de determinación de CVP cuyo dintel de detección sea < 50 copias/ml y usar siempre la misma técnica (nivel B).
- Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función de un resultado, se debe confirmar la CVP con una segunda determinación (nivel B).

Concentraciones plasmáticas de fármacos

Los niveles plasmáticos de algunos FAR se correlacionan con su eficacia o toxicidad por lo que se ha indicado que la determinación de sus concentraciones en plasma podría optimizar su uso en algunas situaciones clínicas que pueden inducir variaciones

importantes en ellas (edad, peso o superficie corporal extremos, concentración alta de alfa-1-glicoproteína, variaciones de las isoformas del citocromo P450, interacciones medicamentosas, embarazo, insuficiencia hepática o renal). Sin embargo, dado que la monitorización se limita a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) y de la proteasa (IP), que no hay estudios prospectivos que demuestren su utilidad en cuanto a eficacia y que no hay intervalos terapéuticos indicativos de eficacia o toxicidad para cada fármaco, prácticamente no se indica su uso.

Recomendación:

- La medición de las concentraciones podría ser de ayuda en el manejo de situaciones clínicas concretas como interacciones medicamentosas, TARV en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbidas, embarazo, insuficiencia hepática o renal (nivel C).

Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales

El genoma del VIH sufre mutaciones que ocurren tanto espontáneamente como en presencia de fármacos. Las que confieren resistencia raramente son espontáneas y representan una proporción mínima de la población viral hasta que ésta se ve sometida a la presión selectiva del TARV. Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral⁶. No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Para cada FAR hay unas llamadas «primarias», cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de resistencia y que reducen la eficiencia biológica del virus (*fitness*) y otras «secundarias» que, en menor medida, también contribuyen a la resistencia y que, en general, actúan modificando la capacidad replicativa viral.

Las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas. Ambas comparten limitaciones como la dificultad de detección cuando la población mutada es <20% de la población viral o la CVP es <1.000 copias/ml, aunque técnicas recientes van reduciendo ambas limitaciones. Las pruebas de resistencias deben realizarse durante el TARV activo ya que la población viral resistente será sustituida por otra sensible a las pocas semanas de retirar los fármacos. Los resultados de estas pruebas se deben interpretar teniendo presente los estudios previos, la historia terapéutica y la adherencia. Las técnicas genotípicas son más sencillas, rápidas y accesibles para la mayor parte de los laboratorios; su mayor limitación estriba en la dificultad de establecer una correlación genotipo-fenotipo y en las dificultades de interpretación para algunos fármacos. Las técnicas fenotípicas tienen la ventaja de informar del efecto neto de las distintas concentraciones sobre la sensibilidad real de la cepa predominante a los FAR, hayan sido utilizados o no. Sus desventajas son el coste, la disponibilidad limitada y la demora en la obtención de resultados. Para superar estas desventajas se ha desarrollado el fenotipo virtual que en una modificación reciente (VircoType[®]) añade información de predicción de la respuesta (punto de corte clínico).

Se ha estudiado la prevalencia de resistencias primarias en pacientes con infección aguda o crónica. La mayoría de las mutaciones puede detectarse durante años. En España, en un estudio multicéntrico con infección reciente, se encontró una prevalencia de mutaciones primarias del 14%, pero datos más recientes reducen la prevalencia al 10%⁷. Por ello, se debe realizar una prueba genotípica en el momento del diagnóstico. Se debería considerar repetir el genotipado antes de iniciar el TARV por la

posibilidad de reinfección si se la demora con respecto a la primera determinación. No se conoce la utilidad clínica de la detección de poblaciones minoritarias que se escapan al estudio genotípico convencional^{8,9}.

Significado clínico de las resistencias del VIH a fármacos antirretrovirales

Con el uso de la CVP en el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH se ha evidenciado la relación entre aparición de mutaciones resistentes y fracaso virológico. Sin embargo, este fenómeno no es homogéneo para todos los fármacos ya que es muy claro en los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y ITINN, pero hay datos contradictorios con los IP ya que se ha constatado fracaso virológico sin evidencia de resistencias.

Los estudios prospectivos y aleatorizados que han utilizado las pruebas de resistencias para el manejo del fracaso virológico comparan la eficacia del cambio de TARV cuando se realiza según las distintas pruebas de resistencia (genotipo, fenotipo o fenotipo virtual) con o sin consejo de expertos o en función de la historia terapéutica previa y/o la experiencia clínica de los médicos. Un metaanálisis de los primeros estudios comunicados puso de manifiesto que el uso del genotipo para diseñar el TARV de rescate frente al estándar (historia terapéutica y experiencia del médico) conllevaba un control virológico significativamente mayor a los 3 y 6 meses. Estas diferencias no se observaron en los estudios que compararon los métodos fenotípicos y el manejo estándar. Por otro lado, no se han detectado diferencias cuando se ha comparado el fenotipo virtual y el fenotipo real. Se requieren, pues, más datos para aclarar el papel de las pruebas fenotípicas para guiar el TARV.

Recomendaciones:

- Se debe estudiar las mutaciones de resistencia ya que su conocimiento es útil para los pacientes al permitir un mejor uso de los fármacos (nivel A).
- Se considera indicada la realización de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial (en las situaciones expuestas en la tabla 2) (nivel B).

Determinación del HLA B*5701

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a abacavir (ABC) es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y gastrointestinales y un exantema de intensidad creciente, que puede ser fatal en caso de continuar con el fármaco o al reintroducirlo. Suele aparecer durante las primeras 6 semanas de tratamiento, se presenta en el 5-8% de los pacientes que toman ABC y es la causa más frecuente de su discontinuación¹⁰.

Tabla 2

Indicaciones de las pruebas de resistencia en la práctica clínica

En el momento del diagnóstico de la infección por el VIH*
Inicio del TARV*
Mujeres embarazadas
En cada fracaso del TARV
Profilaxis tras exposición (caso fuente)

TARV: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

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

Estudios farmacogenéticos han identificado que la RHS ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701. En un ensayo en el que se aleatorizó a los pacientes a comenzar TARV con ABC o comenzar solo si el HLA*5701 era negativo, se valoró la RHS por datos clínicos que se confirmaron con una prueba cutánea (confirmación inmunológica). La prevalencia del HLA B*5701 en esta cohorte era del 5,6%. La genotipificación del HLA B*5701 redujo la incidencia de sospecha clínica de RHS (el 3,4 frente al 7,8%) y la inmunológica (el 0 frente al 2,7%); el valor predictivo negativo de esta prueba fue del 100%¹¹.

El ABC no debe utilizarse en personas portadoras del alelo HLA B*5701. Si el HLA B*5701 es negativo, puede darse la RHS y debe informarse a los pacientes respecto a la reacción.

Recomendaciones:

- Se debe determinar el HLA B*5701 a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar TARV con ABC (nivel A).
- Si el HLA B*5701 es positivo no se debe prescribir ABC (nivel A).
- Si se prescribe ABC sin conocer el HLA B*570, debe informarse al paciente y estar alerta para detectar síntomas de la RHS (nivel C).

Determinación del tropismo del VIH

Los inhibidores del CCR5 son fármacos que bloquean este receptor e impiden la entrada del VIH en la célula. Tras la infección por el VIH la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). El virus evoluciona a cepas que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4); igualmente se pueden encontrar cepas duales o mixtas (D/M) que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de CD4 y un aumento de la inmunodeficiencia ya que se consideran más patogénicas. En los pacientes multitratados con CVP detectable las cepas X4 o D/M son más prevalentes, y pueden llegar a superar el 50% en caso de $CD4 < 100$ células/ μ l¹².

Actualmente hay una técnica fenotípica para la detección del tropismo (TrofileTM, Monogram Biosciences, Estados Unidos) que llega a detectar la población X4 o D/M en más del 0,3% en una CVP ≥ 1.000 copias/ml (prueba ultrasensible)¹³. Hay técnicas genotípicas no comercializadas de detección de tropismo en las que se secuencia la región V3 de gp120.

Recomendación:

- Se recomienda siempre realizar una prueba de tropismo antes de iniciar el tratamiento con MVC (nivel A).

Infección aguda por el VIH

La primoinfección por el VIH es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar inadvertida por ser similar a una virosis común. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias¹⁴. Debe sospecharse en toda persona con conducta de riesgo y síntomas compatibles. Las determinaciones para el diagnóstico difieren de la infección crónica. Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (período ventana), debe determinarse la CVP detectable a partir de la primera semana; precede a los síntomas y tiene una sensibilidad y una especificidad del 100 y el 97%, respectivamente. En la infección aguda la CVP suele estar muy elevada ($> 6 \log_{10}$) y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones

clínicas. La seroconversión ocurre 1-2 semanas más tarde. La técnica de *Western blot* con la que se confirma el diagnóstico puede ser negativa o indeterminada y deberá repetirse. El término infección aguda se refiere al diagnóstico antes de la seroconversión, y con infección reciente nos referimos a la que tiene menos de 6 meses de evolución¹⁴. En estudios de cohortes que han analizado la historia natural de la infección por el VIH se ha evidenciado que la progresión a SIDA o muerte se relaciona con factores iniciales de la infección, como gravedad de los síntomas, descenso inicial de CD4, concentración de CVP a partir del cuarto mes y al ADN proviral.

El TARV en la infección aguda puede tener ventajas, como acortar la duración de los síntomas, suprimir la replicación viral y reducir el riesgo de transmisión del VIH, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio), así como preservar o restaurar el sistema inmunitario y la inmunidad específica frente al VIH, lo que podría permitir el control de la replicación viral y modificar su historia natural. Por el contrario, la principal desventaja del TARV en la fase aguda es que su duración será indefinida y el riesgo de efectos secundarios o desarrollo de resistencias¹⁵.

En la actualidad el inicio del TARV durante la infección aguda es controvertido. No se ha demostrado un beneficio en términos de reducir la progresión a SIDA o muerte, aunque algún estudio ha visto una mejor evolución inmunológica y virológica en pacientes tratados. En cualquier caso, si se decide iniciar TARV, las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica y la respuesta, similar. Debe efectuarse un test de resistencias. Si se inicia el tratamiento probablemente se deba mantener de forma indefinida.

Recomendaciones:

- No se recomienda iniciar TARV en los pacientes con infección aguda porque no hay suficiente evidencia científica (nivel B).
- Solamente se recomienda TARV cuando haya manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas y tras explicar al paciente sus ventajas e inconvenientes. Las pautas recomendadas son las mismas que en la infección crónica (nivel C).
- Se debe efectuar siempre, se vaya a iniciar TARV o no, una prueba de resistencias (nivel B).
- Si no se dispone de estudio de resistencias, es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r (nivel C).
- En los pacientes no tratados, se recomienda evaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando ya la infección es crónica (nivel A).

Tratamiento antirretroviral inicial

El momento de iniciar el TARV se debe valorar individualmente, así como qué combinación de fármacos utilizar, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada opción, pero teniendo en cuenta que la disposición y la motivación del paciente son los factores críticos para iniciarlo.

Cuándo iniciar el TARV

Hay un elevado número de combinaciones de FAR que inhiben de forma duradera la replicación viral, tanto en plasma como en tejido linfático, lo que permite la restauración, al menos parcial, del sistema inmunitario. En ediciones previas de estas guías se hacía énfasis en la influencia de la toxicidad a medio-largo plazo, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida

en el balance riesgo/beneficio del TARV. Aunque todos estos factores siguen siendo muy importantes, es justo reconocer que el número de opciones terapéuticas, su eficacia, la seguridad y la simplicidad de las combinaciones de FAR han mejorado marcadamente durante los últimos años y el riesgo de multirresistencia ha disminuido considerablemente. Con el TARV se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte, pero la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH en TARV está acortada y sólo los pacientes en tratamiento durante un tiempo (6 años) y que han alcanzado un título de CD4 > 500/μl tienen la misma supervivencia que la población general^{16,17}. El reconocimiento de que aún hay margen de mejora de la esperanza de vida del paciente ha vuelto a plantear el debate sobre un inicio más temprano del TARV.

Evaluación del riesgo de progresión

La CVP y la cifra de linfocitos CD4 (en número absoluto o proporción) son marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH. Ensayos clínicos y estudios observacionales apoyan el inicio del TARV en pacientes con linfocitos CD4 < 200 células/μl, pero no hay ensayos en pacientes con cifras > 200 CD4/μl que indiquen el momento óptimo para iniciarlo. Sin embargo, los estudios de cohortes ayudan a la hora de decidir el inicio del TARV en la infección por el VIH asintomática. El debate actual se centra en torno a si se requiere TARV con cifras de CD4 cercanas o incluso > 350 células/μl. Los datos que sustentan este debate provienen de cohortes de pacientes que han evaluado la mortalidad, la progresión a sida, la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH, la recuperación inmunitaria y la toxicidad del tratamiento en función de la cifra de linfocitos CD4 previa a la iniciación del TARV.

Respuesta clínica (progresión a sida o muerte)

Estudios de cohorte indican que hay una relación progresiva entre la inmunodeficiencia alcanzada y el riesgo de muerte y/o progresión a SIDA. Comparado con los pacientes que empiezan TARV entre 200 y 350 CD4/μl, el riesgo de progresión está claramente aumentado si se empieza el TARV con menos de 200 CD4/μl. El riesgo de muerte y/o progresión a sida podría ser aún menor si se iniciara el TARV con más 350 CD4/μl¹⁸.

Incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH

Recientemente se ha puesto énfasis en el riesgo de aparición de enfermedades que hasta el momento no se había considerado que estaban relacionadas con la inmunosupresión y, por lo tanto, no prevenibles con el empleo del TARV. Estas enfermedades son de tipo cardiovascular (infarto de miocardio, ictus), afectación de órganos (insuficiencia renal, hepatopatía) y aparición de cánceres no definitorios de sida¹⁹.

Si se inicia el TARV con cifras > 200 CD4/μl, la incidencia de enfermedades «no relacionadas con el VIH» es tan frecuente como las definitorias de sida, pero su número se reduce progresivamente al aumentar los CD4, y es mínima si se superan las 350 células/μl²⁰⁻²². Por lo tanto, es muy importante investigar estrategias encaminadas a disminuir la incidencia de los dos tipos de complicaciones. El TARV podría tener un efecto beneficioso en las complicaciones distintas de SIDA al controlar el estado proinflamatorio y la activación inmunitaria relacionados con la replicación viral persistente²¹⁻²³.

Subgrupos de mayor riesgo de progresión

Varios estudios han demostrado que diversos subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo de muerte y/o progresión a SIDA independientemente de la cifra de CD4 al iniciar el TARV: los

pacientes adictos a drogas por vía parenteral, los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C, el sexo masculino y la edad avanzada^{18,24-26}.

Respuesta inmunitaria

Los datos sobre si hay un límite en la reconstitución inmunitaria de los pacientes en TARV son contradictorios. El número de CD4 alcanzado depende del número inicial y solamente los pacientes que iniciaron TARV con más de 350 CD4 se aproximan a la normalización cuantitativa; aunque esa normalidad se conseguiría si la replicación viral persiste suprimida prolongadamente^{27,28}.

Toxicidad del TARV

La toxicidad relacionada con el TARV ha sido un argumento para diferirlo. Los estudios actuales que han evaluado la incidencia de efectos adversos en función del número de CD4 indican que la neuropatía periférica, la anemia y la insuficiencia renal no están aumentadas o incluso son menores si se inicia TARV con cifras de CD4 > 350 células/μl²⁹.

Recomendaciones:

- El inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los síntomas, el número de CD4 y la CVP.
- En caso de infección sintomática (eventos B o C) se recomienda iniciar el TARV en todos los casos (nivel A).
- Si la infección es asintomática, el inicio se basa en el número de CD4, la CVP o en determinadas comorbilidades o características del paciente (tabla 3):
 1. Si los linfocitos CD4 son < 350 células/μl, se recomienda el TARV (nivel A).
 2. Si el número de CD4 está entre 350 y 500 células/μl, se recomienda el TARV en los pacientes con ciertas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP > 10⁵ copias/ml, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía por el VIH) (nivel B).
 3. Si los CD4 son > 500 células/μl, se recomienda diferir el TARV en general; sin embargo, se debe considerarlo en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP > 10⁵ copias/ml, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía por el VIH) (nivel B).
- A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TARV debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar esta decisión deben confirmarse la cifra de CD4 y de CVP. Además,

Tabla 3

Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Linfocitos CD4	Recomendación	Nivel de evidencia
≤ 350	Recomendar	A ^a , B ^b
350-500	Recomendar en determinadas ocasiones ^c	B
> 500	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones ^c	B

^a < 200.

^b 200-350.

^c Cirrosis hepática, hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C, hepatitis B con indicación de tratamiento; carga viral plasmática > 10⁵ copias/ml; proporción de CD4 < 14%; edad > 55 años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía por el VIH.

Tabla 4
Combinaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa

RECOMENDACIONES	FÁRMACOS		
	Un fármaco de columna A+uno de columna B+uno de columna C		
	A ^a	B ^a	C ^{b,c}
PAUTAS PREFERENTES	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC)	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Lopinavir/r BID Fosamprenavir/r BID Atazanavir/r QD Saquinavir/r BID Darunavir/r QD
PAUTAS ALTERNATIVAS	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Lopinavir/r QD Fosamprenavir/r QD Atazanavir Fosamprenavir BID
PAUTAS EN CASO DE NO PODER USAR IP O NN	ABC+3TC+AZT c/s TDF Maraviroc ^d +3TC+AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con algunas combinaciones de AN ^e ABC+3TC+TDF ddI+3TC+TDF d4T+ddI+ABC		

IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN:inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (TDF); r:ritonavir a dosis bajas. Para una mejor interpretación de la tabla, se recomienda consultar el texto.

^a 3TC y FTC son fármacos que se pueden utilizar indistintamente aunque este comité recomienda utilizar las coformulaciones ABC+3TC y TDF+FTC (nivel C). Las combinaciones de AN de elección en los regímenes triples de inicio son TDF+3TC (o FTC) y ABC+3TC (o FTC). La elección de una de ellas dependerá del tercer fármaco elegido y del perfil de seguridad. Se recomienda que antes de iniciar tratamiento con ABC se realice test de genotipificación de HLA-B5701. Si el resultado es positivo el ABC está contraindicado. Si es negativo la RHS es muy rara y debe proporcionarse información al paciente para reconocerla (nivel A). El uso actual o reciente (en los últimos seis meses) de ABC se ha asociado significativamente con un riesgo aumentado de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular en la cohorte DAD y en el estudio SMART. Esta asociación es más importante en pacientes que presentan otros factores de riesgo cardiovascular. ABC debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Comparado con TDF-FTC, ABC-3TC ha presentado un riesgo incrementado de fracaso virológico en pacientes con cargas virales mayores de 100.000 copias/mL en un ensayo clínico en el que el tercer fármaco era EFV o ATV/r. Según el tercer fármaco, no hay experiencia con algunas combinaciones de AN de elección como ABC+3TC+NVP; debe usarse con precaución TDF+3TC (o FTC)+NVP hasta que se disponga de más datos. No hay experiencia de TDF+3TC con un IP como tratamiento inicial, pero sí de TDF+FTC (con LPV/r, DRV/r y SQV/r). La combinación AZT+3TC es eficaz pero presenta mayor lipotrofia que TDF+FTC o ABC+3TC a partir de los dos años de uso. La combinación DDI+3TC es eficaz pero clínicamente presenta la misma lipotrofia que AZT+3TC. El d4T debe usarse solamente en situaciones excepcionales por su toxicidad. La combinación TDF+ddI no se recomienda por su toxicidad y su menor eficacia

^b EFV ha demostrado en un estudio menor riesgo de fracaso virológico que LPV/r (nivel A). FPV/r, DRV/r, SQV/r y ATV/r han demostrado no ser inferiores a LPV/r, pero no se han 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. Los IP sin potenciar sólo se utilizarán cuando no se pueda administrar RTV.

^c LPV/r QD ha demostrado no inferioridad respecto a LPV/r BID, pero esta indicación no está aprobada por la EMEA

^d MVC no está aprobado por la EMEA como tratamiento de inicio. MVC sólo debe emplearse como primer tratamiento en pacientes que estén infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible el tratamiento con no-nucleósidos ni inhibidores de la proteasa

^e AZT+d4T, FTC+3TC

debe prepararse al paciente, ofrecerle las distintas opciones, adaptar el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorar el riesgo de mal cumplimiento.

¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?

El tratamiento de elección de la infección por el VIH, en el momento actual, consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN y un IP potenciado o un ITINN (tabla 4). Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CVP < 50 copias/ml a las 48 semanas.

Criterios para la elección de las pautas antirretrovirales

Se consideran «pautas preferentes» las combinaciones avaladas por el mayor número de análisis clínicos con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancias aceptables y fáciles de usar. Otras se han considerado «pautas alternativas». Se dispone de múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar. En este contexto, este comité

quiere destacar la importancia creciente del costo de los FAR para establecer las pautas preferentes.

Consideraciones generales sobre las combinaciones de FAR

Las combinaciones de 2 ITIAN con EFV o LPV/r son las más experimentadas en caso de inmunodeficiencia avanzada^{30,31}; las pautas de 3 ITIAN son menos eficaces. El tratamiento con fármacos de las tres familias (ITIAN, ITINN e IP) no se recomienda por su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas. La combinación de un ITINN y un IP/r ha demostrado eficacia³², pero produce mayor dislipemia. El TARV de inicio con más de tres fármacos no mejora la pauta con tres³³.

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

Las pautas basadas en ITINN tienen ventajas sobre las basadas en IP/r, como menor número de interacciones, perfil metabólico favorable y menor coste. Además, el momento idóneo del uso de ITINN es el primer tratamiento, dada su baja barrera genética. En rescate los ITINN tienen menos actividad que otros componentes

del régimen. La principal ventaja de los IP/r es su alta barrera genética.

Recomendación:

- Puede utilizarse la combinación de 2 ITIAN+EFV o 2 ITIAN+1 IP potenciado como tratamiento de inicio. Una alternativa válida cuando no se puede tomar IP o ITINN es combinar 3 ITIAN (ZDV+3TC+ABC) o 2 ITIAN+MVC (nivel A).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

En España hay 6 ITIAN comercializados: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF) que se incluye en el grupo; 3TC y FTC son fármacos que pueden utilizarse indistintamente. Las combinaciones TDF+3TC (o FTC), ABC+3TC (o FTC) y ddI+3TC (o FTC) pueden administrarse una vez al día. ZDV+3TC+ABC, TDF+FTC y ABC+3TC se presentan coformulados en un comprimido.

El tratamiento inicial debe incluir una combinación de 2 ITIAN. Las combinaciones de elección son TDF+FTC (o 3TC) o ABC+3TC (o FTC) ya que han demostrado su eficacia y tolerancia en ensayos clínicos. ABC+3TC ha demostrado no ser inferior frente a TDF+3TC (ambas administradas con LPV/r)³⁴, pero en un estudio se ha demostrado mayor riesgo de fracaso virológico con ABC+3TC si la CVP era $> 10^5$ copias/ml³⁵.

El perfil de toxicidad de estas combinaciones es diferente. Algunos estudios de cohortes señalan un deterioro de la función renal en pacientes expuestos a TDF, habitualmente relacionado con otros factores nefrotóxicos. ABC puede producir una RHS (ya descrita) y se ha comunicado que el uso reciente (pero no el acumulado) de ABC (definido como estar recibéndolo o haberlo suspendido durante los últimos 6 meses) conlleva un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio, que es más relevante en los pacientes que ya tienen un riesgo cardiovascular alto³⁶.

Hay otras combinaciones de ITIAN propuestas como alternativas (ddI+3TC, ZDV+3TC) en caso de no poder administrarse las recomendadas.

En resumen, la elección final de la combinación de ITIAN deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco, la situación clínica y las preferencias del paciente. Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia.

Recomendaciones:

Combinaciones preferentes:

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son TDF+FTC (o 3TC) o ABC+3TC (o FTC). Siempre que sea posible se recomienda el uso de nucleósidos coformulados (nivel A).
- ABC+3TC se debe emplear con precaución en pacientes con cargas virales elevadas ($> 10^5$ copias/ml) si el tercer fármaco empleado es EFV o ATV/r (nivel A).
- ABC+3TC se debe emplear con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado debido a un posible incremento en el riesgo de infarto de miocardio (nivel B).

Combinaciones alternativas:

- Combinaciones de ITIAN alternativas son ddI+3TC (nivel A) y ddI+FTC, aunque de ésta sólo hay datos de un ensayo clínico, por lo que su perfil de seguridad no está firmemente establecido.

- Otras combinaciones alternativas son ZDV+3TC (o FTC) y ZDV+ddI. Los clínicos deben tener en cuenta que ZDV tiene un riesgo mayor de ocasionar lipoatrofia que TDF y ABC.

Combinaciones no recomendadas:

- No se recomiendan las combinaciones d4T+ddI por toxicidad, TDF+ddI por toxicidad y menor eficacia, ZDV+d4T por antagonismo y FTC+3TC por similar perfil de resistencias y pocos beneficios clínicos.

TARV con tres ITIAN

Los regímenes con 3 ITIAN son más fáciles de tomar y tienen menos interacciones medicamentosas, pero en varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta es menos eficaz que pautas con ITINN o IP.

Recomendaciones:

- Un régimen con ZDV+3TC+ABC con o sin TDF debería usarse solamente cuando no pueda utilizarse una pauta con ITINN o IP/r (nivel A).
- No se recomienda utilizar d4T+ddI+ABC (nivel A). El comité recomienda no utilizar en ningún momento pautas con 3 ITIAN con ABC+3TC+TDF o ddI+3TC+TDF (nivel A).
- No deben usarse otras combinaciones de 3 ITIAN en una pauta de TARV porque no hay experiencia.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

En España hay 3 ITINN comercializados: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y etravirina (ETR), que está autorizada en tratamiento de rescate junto a un IP/r. EFV y NVP son inductores del citocromo P450 y las mutaciones de resistencia a uno de ellos producen resistencia cruzada con el otro.

Se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con 3 ITIAN. Además se ha demostrado igualmente que una pauta con EFV es más eficaz que con algunos IP (IDV, NFV, SQV/r, APV/r y LPV/r)³². La NVP ha demostrado ser más eficaz que el NFV, pero no se ha comparado con ningún IP/r. La comparación entre estos 2 fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas.

EFV ha demostrado su eficacia en pacientes con CVP $> 10^5$ copias/ml o muy inmunodeficientes³¹ y es capaz de suprimir la carga viral en tejido linfático de forma similar a regímenes con IP. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia; debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves y está contraindicado en embarazadas por el riesgo de teratogenicidad. Está disponible en coformulación junto a TDF+FTC en un único comprimido de administración una vez al día (QD).

NVP puede producir exantema cutáneo y síntomas seudogri-pales. Se han descrito eventos hepáticos graves durante las primeras semanas de tratamiento (precaución en pacientes con hepatopatía crónica y transaminasas elevadas); los eventos hepáticos son más frecuentes en mujeres con CD4 > 250 células/ μ l (el 11 frente al 0,9%) o varones con CD4 > 400 células/ μ l (el 6,3 frente al 1,2%). Sin embargo, estas alteraciones no se han descrito cuando la NVP se administra a pacientes ya tratados (simplificación) independientemente del número de CD4.

Recomendaciones:

- En general, se recomienda EFV frente a NVP, sobre todo en pacientes con CVP elevadas y/o muy inmunodeficientes (nivel C).

- EFV está contraindicado en el embarazo y se recomienda considerar otras opciones en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Asimismo, se debe evitar en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración.
- Se desaconseja el uso de NVP en mujeres con recuento de CD4 > 250 células/μl y en varones con recuento de CD4 > 400 células/μl.

Inhibidores de la proteasa

En España hay 9 IP comercializados: SQV, IDV, RTV, NFV, FPV, LPV, ATV, TPV y DRV. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden producir interacciones farmacocinéticas. Se recomienda el uso habitual de IP potenciados (IP/r) en tratamientos de inicio; su elección se basará en datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. Se ha demostrado que la administración de un IP/r tiene ventajas (farmacocinética, eficacia y barrera genética) sobre los no potenciados. TPV/r sólo está aprobado en pacientes pretratados. IDV, NFV y RTV a dosis plenas no deben utilizarse por su menor eficacia, mayor toxicidad y complejidad de uso.

Tras demostrar que LPV/r era mejor que NFV, se lo ha comparado con los otros IP/r; tanto SQV/r, FPV/r, ATV/r como DRV/r han demostrado no ser inferiores o que la administración QD de alguno de ellos no es inferior a la BID (LPV/r, FPV/r o DRV/r). La aparición de resistencias a un IP/r es excepcional por su alta barrera genética.

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de IP/r cuando se quiera utilizar un IP como primer TARV.
- Como IP de primera elección se recomienda LPV/r, FPV/r BID, SQV/r BID y DRV/r QD o ATV/r QD (nivel A). LPV/r QD ha demostrado no ser inferior a LPV/r BID, pero esta indicación no está aprobada por la EMEA. Los cuatro IP tienen una potencia antiviral similar y ciertas diferencias en tolerancia y perfil metabólico (nivel A).
- Se deben considerar como alternativas otras dosificaciones de IP/r: FPV/r (1.400/200) QD o FPV/r (1.400/100) QD. Estas dosificaciones se consideran alternativas por carencia de ensayos clínicos con tamaño muestral adecuado que valoren su eficacia frente a un IP de primera elección. No han sido aprobadas por la EMEA.
- La combinación ddi+FTC+ATV sin potenciar no debe utilizarse en pacientes sin tratamiento previo por riesgo elevado de fracaso virológico (nivel A).
- NFV, IDV y RTV a dosis plenas son tres IP que, salvo excepciones, no deben utilizarse debido a su menor eficacia, mayor toxicidad y complejidad de uso.
- TPV/r no debe utilizarse en pacientes sin TARV previo (nivel A).

Inhibidores del correceptor CCR5

Los inhibidores del correceptor CCR5 bloquean la entrada del VIH con tropismo R5 en la célula diana. Maraviroc (MVC) es un inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado por la EMEA para su uso en pacientes pretratados.

MVC administrado a pacientes sin terapia previa no ha demostrado la no-inferioridad frente a EFV si el objetivo era CVP < 50 copias/ml, pero sí para CVP < 400 copias/ml. En este estudio MVC tuvo menos efectos adversos y mayor recuperación inmunitaria³⁷.

Recomendaciones:

- MVC sólo debe emplearse como tratamiento de inicio en pacientes con virus R5 trópico y cuando no sea posible un tratamiento con ITINN o IP (MVC no está aprobado por la EMEA para su uso en pacientes sin tratamiento previo; la recomendación se basa en resultados del estudio MERIT).

Modificación del tratamiento antirretroviral

Fracaso del TARV

El fracaso del tratamiento se puede entender desde tres puntos de vista: virológico, inmunológico y clínico. La toxicidad fue la causa más frecuente de retirada del tratamiento y, en ese contexto, se documentó una mayor duración de la eficacia en pacientes tratados con pautas sencillas que combinan ITIAN no timidínicos con ITINN que con IP. Se ha documentado un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas en el primer fracaso virológico: disminución de TAM y mutaciones de la proteasa y aumento de mutaciones a ITINN, y la K65R (seleccionadas por TDF y ABC), la L74V (seleccionada por ABC) y, sobre todo, la M184V (seleccionada por 3TC)³⁸. Con cada fracaso hay menos posibilidades de éxito del TARV sucesivo.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Los factores que influyen en el fracaso del TARV pueden depender del paciente, de los fármacos o del virus. La falta de adherencia es el más importante entre los primeros y si se detecta un fracaso virológico sin mutaciones, ésta será la causa más probable. De los factores que dependen del fármaco, la potencia intrínseca y las concentraciones escasas por hipoabsorción o interacciones medicamentosas son las más frecuentes; por último, un virus mutado resistente a TARV puede causar un fracaso virológico.

Criterios de cambio del TARV por fracaso

Ante un fracaso virológico es recomendable cambiar el TARV lo antes posible para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP; de este modo se facilita la respuesta al nuevo tratamiento. Los *blips* son rebotes o elevaciones transitorios de la CVP cerca del umbral de detección en pacientes en TARV con CVP suprimida y que, en general, no conllevan mayor riesgo de fracaso. El fracaso inmunológico suele ir precedido de un fracaso virológico. Algunos pacientes con CVP indetectable tienen un número de CD4 permanentemente bajo, con mayor riesgo de morbimortalidad secundaria a SIDA³⁹ y otros procesos. Se recomienda cambiar las combinaciones de ITIAN que conllevan descenso de CD4 (p. ej., ZDV o TDF+ddi). El fracaso clínico (aparición de eventos clínicos B o C) no siempre conlleva un fracaso virológico. Puede aparecer en los primeros meses de TARV en pacientes muy inmunodeficientes o relacionarse con fenómenos de restauración inmunitaria.

Objetivo del tratamiento tras un fracaso virológico

El objetivo del TARV es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (< 50 copias/ml). Para ello, el nuevo régimen, que no debe retrasarse, contendrá dos o tres fármacos plenamente activos. Se han establecido cuatro factores relacionados con la eficacia virológica del rescate: recuento de CD4 ≥ 100 células/μl, CVP basal < 5 log₁₀, haber recibido ≤ 10 FAR y disponer de 2 o más

fármacos activos en el nuevo tratamiento. La aparición, en los últimos años, de nuevos IP e ITINN con actividad contra cepas virales resistentes y, sobre todo, fármacos dirigidos a nuevas dianas ha confirmado los objetivos del tratamiento de rescate, incluso en pacientes con amplia experiencia en TARV y con un número elevado de mutaciones.

Para conseguir este objetivo pueden ser útiles algunas estrategias como: facilitar la adherencia (el TARV debe ser cómodo y bien tolerado), el uso juicioso de las pruebas de resistencia con el cálculo del índice ponderado (*score*) a algunos IP o el cociente inhibitorio genotípico. Las pruebas de resistencia más sensibles son técnicas que detectan poblaciones minoritarias⁴⁰ y su valor en la asistencia (al igual que el de la detección de las concentraciones de fármaco) no se ha demostrado.

Cambio de TARV tras fracaso precoz

Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia del TARV de segunda línea. Siguiendo las ideas previamente expresadas, debe resultar sencillo diseñar un TARV de rescate, aunque siempre se debe contar con una prueba de resistencias.

En los pacientes que inician el tratamiento con tres ITIAN, la mutación más frecuente es la M184V con o sin la K65R si el TARV incluye no timidínicos. Dos ITIAN activos, según la prueba de resistencias, más un ITINN o un IP/r pueden resultar eficaces en esta situación. Si se inició con 2 ITIAN y 1 ITINN, una única mutación puede generar resistencia de alto grado a EFV y NVP; el fracaso se acompañará de otras mutaciones a ITIAN (M184V, L74V o K65R)⁴¹. En esta situación una pauta con 2 ITIAN activos y un IP/r puede resultar eficaz. El acúmulo de mutaciones a ITINN (si se mantiene con CVP detectable) comprometerá la eficacia de ITINN de nueva generación. Si el tratamiento se inició con un IP/r, apenas aparecerán mutaciones que causen fracaso virológico; la resistencia a los IP requiere el acúmulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa generando resistencia cruzada en el grupo, aunque algunas mutaciones son específicas de un fármaco, como 30N (NFV), 47A (LPV), 48V (SQV), 50L (ATV) o 50V (FPV y DRV). La aparición continua de nuevas mutaciones obliga a consultar las bases de datos específicas con información actualizada.

Cambio de TARV en fracaso avanzado (TARV de rescate)

Tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV, la mayoría de los enfermos han experimentado FAR de las tres familias: ITIAN, ITINN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, todavía hay FAR que conservan actividad moderada o elevada contra el VIH. Numerosos ensayos clínicos han comparado diferentes tratamientos de rescate, mediante IP/r o fármacos nuevos.

Rescate con inhibidores de la proteasa potenciados

Los IP/r son los FAR que más frecuentemente se han usado en tratamiento de rescate debido a la mejora farmacocinética obtenida por la potenciación y su alta barrera genética. Partiendo de la idea de que el LPV/r era el estándar en terapia de rescate, los otros fármacos de esta familia se han comparado con éste, con resultados variables. FPV/r y SQV/r no pudieron demostrar no ser inferiores frente a LPV/r. ATV/r tampoco parece ser un buen fármaco en pacientes con experiencia a múltiples fármacos y mutaciones acumuladas, aunque su posología cómoda, el bajo perfil de toxicidad y su patrón de mutaciones favorable pueden aconsejarlo en algunos pacientes multitratados.

TPV/r se comparó con cualquier IP/r en pacientes multitratados a los que cada investigador añadía un tratamiento optimizado de base (estudios RESIST). Los resultados a las 48 semanas mostraron

que el 22,8 y el 10,2%, según tratamiento con TPV/r o IP/r, consiguieron CVP < 50 copias/ml. En el grupo tratado con enfuvirtida los resultados mejoraron y en el brazo de TPV/r llegaron al 35,8%. A los 3 años la proporción con CVP indetectable en el grupo TPV/r era más del doble en el IP/r (el 21,8 frente al 9,3%)⁴². TPV/r tiene un perfil de interacciones específico que se debe conocer, al igual que su perfil de mutaciones de resistencia; hay un *score* con el que se puede predecir la probabilidad de conseguir CVP indetectable en rescate.

DRV/r tiene una alta afinidad por la proteasa y es muy potente contra cepas mutantes con resistencia. En pacientes en fracaso virológico precoz (poca experiencia a IP) se ha comparado con LPV/r, que no sólo ha demostrado la no inferioridad, sino la superioridad respecto al objetivo de CVP indetectable. La seguridad y la tolerancia de DRV/r fue comparable a las de LPV/r, con menos diarrea de grado 2-4 y dislipemia⁴³. En el caso de varios fracasos previos, DRV/r se ha comparado con un IP/r en pacientes que recibían además un tratamiento optimizado (estudios POWER). A las 48 semanas la reducción de la CVP a valores indetectables se alcanzó en el 45% en los pacientes del grupo de DRV/r y en el 10% del grupo comparador ($p < 0,0001$). Esta eficacia de DRV/r fue independiente del uso de enfuvirtida, de la CVP basal, las mutaciones primarias frente a IP o el número de FAR activos en la terapia optimizada. DRV tiene un patrón de mutaciones específico y requiere 3 o más para que se reduzca su eficacia. Las interacciones de DRV son mínimas.

Rescate con no nucleósidos

ETR es un ITINN con barrera genética alta que ha demostrado ser eficaz para rescate de pacientes con varios fracasos previos cuando se administra con DRV/r y un tratamiento optimizado (ensayos DUET). La variable principal del estudio (CVP < 50 copias/ml, en la semana 24, ITT y TLOVR) fue del 56 y el 62% (DUET-1 y DUET-2) en los que recibieron ETR, y del 39 y el 44% respectivamente en los grupos placebo ($p < 0,01$ y $p < 0,001$)^{44,45}. Se han comunicado los resultados conjuntos a 48 semanas que confirman los datos previos (el 60% de los pacientes con ETR alcanzaron CVP < 50 copias/ml frente al 39% de los asignados al placebo; $p < 0,0001$)⁴⁶. La tolerancia a ETR es buena; las alteraciones neuropsiquiátricas fueron similares al placebo y el efecto secundario más frecuente fue un exantema leve o moderado. ETR tiene muy pocas interacciones medicamentosas y su perfil de mutaciones es específico y requiere más de 3 mutaciones para que su eficacia se reduzca.

Rescate con inhibidores de la unión

La enfuvirtida (ENF) inhibe la fusión del VIH y evita su penetración y replicación. Se administra por vía subcutánea y su principal efecto adverso es la reacción en el punto de inyección. ENF demostró su eficacia en pacientes con fracaso múltiple que fueron aleatorizados a recibir tratamiento optimizado con o sin ENF (estudios TORO). A la semana 48, el descenso de la CVP fue de $-1,48 \log_{10}$ copias/ml (ENF) y $-0,63 \log_{10}$ copias/ml en el tratamiento optimizado ($p < 0,0001$). La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica fue más del doble en el grupo de enfuvirtida. Se han identificado mutaciones en la región HR1 de la gp41 del virus que reducen la sensibilidad a ENF.

MVC inhibe el correceptor CCR5 e impide la entrada de virus con tropismo R5. MVC ha demostrado su eficacia en pacientes con múltiples fracasos, aleatorizados a recibir MVC (BID o QD) o placebo junto con un tratamiento optimizado (estudios MOTIVATE). Los resultados combinados a las 48 semanas mostraron una proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml

del 43,2% (BID), el 45,5% MVC (QD) y el 16,7% (valor p frente a placebo <0,001). El incremento de linfocitos CD4 fue también significativamente mayor en los grupos que recibieron MVC⁴⁷. MVC no presentó más efectos adversos que el placebo. En un análisis retrospectivo de los pacientes que fracasaron, se observó que dos tercios de los pacientes tenían un tropismo dual (R5/X4) o bien el tropismo varió entre la selección y el inicio del tratamiento, lo que pone de manifiesto la posibilidad de que estas cepas no fueran detectadas en el análisis inicial⁴⁸. Se han identificado mutaciones en la molécula gp120 cuyas importancia y frecuencia de aparición se desconocen. MVC es un sustrato de la glucoproteína P y se metaboliza a través del CYP3A4, con un potencial importante de interacciones.

Rescate con inhibidores de la integrasa

Raltegravir (RAL) es un fármaco capaz de inhibir la integrasa y ha demostrado su eficacia en rescate de pacientes expuestos a múltiples FAR y en fracaso virológico y situación clínica avanzada (estudios BENCHMRK). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir RAL o placebo junto a una terapia optimizada. A las 48 semanas⁴⁹ la proporción de pacientes con CVP <50 copias/ml fue del 62,1% para el grupo de RAL frente al 32,9% del grupo placebo (p<0,001). La seguridad y la tolerabilidad de RTG resultaron comparables con las del placebo. RAL se metaboliza por glucuronización hepática; no induce ni inhibe el citocromo P450 por lo que su potencial de interacciones es bajo. Se han detectado mutaciones en el gen de la integrasa y se requieren 2 mutaciones para la resistencia completa.

Otras opciones en el paciente en fracaso virológico

El fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y progresión clínica. En un paciente con historia de fracasos virológicos por toxicidad, con comorbilidad grave o problemas de adherencia, pueden plantearse otras opciones al rescate si la situación inmunitaria del paciente lo permite.

Suspensión del TARV

La interrupción del tratamiento en pacientes multirresistentes se planteó ante la hipótesis de que la reaparición de la cepa silvestre permitiría una mejor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. Ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia evidenciaron un descenso importante del número de CD4 durante la interrupción, por lo que no se aconseja.

Tratamientos con pautas no supresoras

En pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ <50/μl el riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista tipo sida es un 22% menor si el paciente continúa con TARV no supresor que si lo suspende. Esta actitud es una opción en los pacientes con escasas opciones terapéuticas⁵⁰. Deben ser tratamientos cómodos, poco tóxicos y que reduzcan la capacidad replicativa viral, lo que parece conseguirse manteniendo los ITIAN.

Recomendaciones:

- Se debe conseguir CVP indetectable (<50 copias/ml) en TARV en segunda línea o posterior (nivel A).
- El TARV nuevo debe contener tres fármacos antirretrovirales totalmente activos (nivel A).
- Se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confeccionar el mejor régimen alternativo

(nivel B). La prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precozmente tras la suspensión.

- Si es imposible diseñar un TARV de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes.
- El cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (nivel C).
- En la elección del nuevo TARV se debe analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia o interacciones medicamentosas), la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas (nivel C).
- El nuevo TARV debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un rescate (nivel C).
- No se debe interrumpir el tratamiento antirretroviral (nivel A).
- No se recomienda suspender el TARV en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate (nivel B). En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y debe vigilarse estrechamente su eficacia mediante determinaciones periódicas del recuento de linfocitos CD4 y CVP (nivel C).
- Es recomendable, en determinadas circunstancias, consultar con un clínico con experiencia en TARV de rescate o remitir al paciente a otro centro hospitalario que disponga de experiencia y fármacos suficientes para conseguir un TARV con las máximas posibilidades de éxito (nivel C).

Simplificación del TARV

Se entiende por simplificación del TARV el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido supresión de la replicación viral por otro más sencillo que la mantenga. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida, la adherencia y prevenir o revertir algunos efectos adversos.

Esta estrategia empezó a utilizarse con la aparición de los ITINN y la mayoría de los estudios de simplificación se efectuaron a partir de pautas complicadas con IP no potenciados. En la actualidad los pacientes inician tratamiento con combinaciones sencillas por lo que la simplificación ha perdido vigencia. Se puede simplificar reduciendo el número de fármacos, el número de comprimidos o el número de tomas.

Se sabe que la supresión virológica y la mejoría inmunológica alcanzadas con un régimen que incluya uno o varios IP se mantienen adecuadamente, e incluso mejoran al sustituir el IP por EFV, NVP, ABC, ATV o ATV/r. La mejora del perfil lipídico se ha evidenciado de forma más intensa y consistente cuando la simplificación se ha realizado con NVP, ABC o ATV.

Recomendaciones:

- En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV+TDF+3TC (o FTC), en este caso en pastilla única), EFV+ddI+3TC (o FTC), o ATV/r+TDF+FTC (nivel A).
- No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos previos con ITIAN (nivel A); y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI (nivel B).
- No son recomendables las combinaciones de TDF-ddI por el riesgo de disminución del número de CD4 (nivel B).

- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a ATV o NVP puede añadir ventajas metabólicas (nivel A).
- En pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable durante 6 meses o más y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN, es posible la simplificación a LPV/r en monoterapia (nivel A).
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica (nivel C).

Efectos adversos del TARV

Los FAR pueden producir numerosos efectos secundarios al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo. Los que tienen mayor relevancia clínica por su frecuencia o potencial gravedad son:

Toxicidad mitocondrial

Se debe a la inhibición de la enzima ADN-polimerasa mitocondrial. Su expresión más grave es una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática inducidas por d4T y, en menor medida, por ZDV y ddl. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal.

Reacciones de hipersensibilidad

Aunque todos los FAR pueden causar reacciones de hipersensibilidad (RHS), éstas son mucho más frecuentes con el ITIAN ABC y los ITINN. La RHS a ABC ya se ha descrito previamente. Las RHS a los ITINN suelen presentarse con un exantema cutáneo y rara vez con un cuadro sistémico grave.

Hepatotoxicidad

Ésta, junto al exantema, es el efecto adverso específico del grupo de los ITINN, si bien su intensidad suele ser leve o moderada y son raros los casos de hepatitis sintomática. Los IP potenciados que se usan actualmente y los FAR de otras familias tienen unas tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los ITINN.

Trastornos neuropsiquiátricos

EFV produce diversos síntomas neuropsiquiátricos como mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc., en más del 50% de los casos, pero suelen remitir en las primeras 2-4 semanas.

Nefrotoxicidad

TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohorte es mayor que la observada en ensayos clínicos (cerca del 10%). Consiste en disfunción tubular que se manifiesta como síndrome de Fanconi acompañado de disminución del filtrado glomerular y es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de CD4)⁵¹.

Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular

Se trata de dislipemias, resistencia a la insulina y diabetes mellitus que son más frecuentes con los IP clásicos y los análogos de timidina que con los IP/r y otros ITIAN. La dislipemia caracterizada por aumento del colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, sobre todo, triglicéridos es la anomalía metabólica más frecuente. El manejo de la dislipemia es similar que en la población general. Algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la duración del tratamiento con IP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica⁵², y datos recientes han

revelado que el uso, en los últimos 6 meses, de ABC o ddl conlleva un mayor riesgo de infarto de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado³⁶.

Anomalías de la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) combinada o no con acumulación de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia se relaciona particularmente con los análogos de la timidina, aunque en su aparición influyen otros factores⁵³.

Otros efectos adversos

La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes³⁶ en los pacientes infectados por el VIH, pero se desconoce la importancia relativa de los distintos factores que las favorecen (el propio VIH y el TARV) y los datos disponibles no son concluyentes, al igual que su relación con la osteonecrosis.

Recomendaciones:

- Se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TARV durante las primeras 2-4 semanas, y llevar a cabo las modificaciones necesarias según los fármacos implicados. Para ello debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales (nivel C).
- Se deben evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes (nivel C).
- Se recomienda determinar el HLA-B*5701 antes de prescribir ABC y no usar nunca este fármaco en los pacientes que presenten dicho alelo (nivel A).
- Se recomienda solicitar perfil lipídico completo y glucemia en ayunas antes de iniciar el TARV y monitorizar cada 3-4 meses glucemia, colesterol (total, de las lipoproteínas de alta densidad [HDL] y LDL) y triglicéridos en plasma (nivel C).
- Se recomienda calcular el riesgo cardiovascular al inicio del TARV y luego una vez al año (nivel C).
- Se recomienda sustituir los análogos de la timidina por TDF o ABC ante la aparición de lipoatrofia (nivel A).
- Se recomienda efectuar un estudio elemental de orina y calcular la tasa de filtrado glomerular renal (fórmulas MDRD) antes de iniciar el TARV y luego una vez al año. Si el TARV incluye TDF o hay riesgo de nefrotoxicidad, se aconseja realizar dichos estudios al menos dos veces al año. Si el filtrado glomerular es <60 ml/min o hay proteinuria manifiesta, no se deben usar TDF ni IDV y se deben ajustar las dosis o intervalos de los ITIAN, excepto ABC (nivel C).

Conclusiones

En este documento se han resumido los últimos datos aportados en publicaciones o comunicaciones a congresos respecto al tratamiento antirretroviral y las recomendaciones de Gesida y PNS. Por las características de la publicación, se ha reducido sustancialmente su contenido. Algunas argumentaciones que justifican las decisiones y otros aspectos de interés del TARV pueden consultarse en el documento más amplio en las páginas *web* de Gesida y PNS.

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida

Redactor general: José López Aldeguer.

Coordinadores: Rosa Polo, Fernando Lozano y Melcior Riera.

Redactores: Jose R. Arribas (Hospital La Paz, Madrid), M. José Galindo (Hospital Clínico Universitario, Valencia), José Antonio Iribarren (Hospital Donostia, San Sebastián), Hernando Knobel (Hospital del Mar, Barcelona), Jose López Aldeguer (Hospital La Fe, Valencia), Fernando Lozano (Hospital de Valme, Sevilla), Daniel Podzamczar (Hospital de Bellvitge, Barcelona), Joaquín Portilla (Hospital General, Alicante), Esteban Ribera (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Antonio Rivero (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Jesús Santos (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Jesús Santos (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga) Jesús Sanz (Hospital de la Princesa, Madrid), Montserrat Tuset (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona) y Pompeyo Viciano (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla).

Consultores: Antonio Antela (Complejo Universitario Hospitalario, Santiago), Julio Arribas (Hospital Donostia, San Sebastián), Juan Berenguer (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Bonaventura Clotet (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), José M. Gatell (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona), Juan González García (Hospital La Paz, Madrid), José M. Kindelán (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Pablo Labarga (Hospital Carlos III, Madrid), Jaime Locutura (Hospital General Yagüe, Burgos), Juan C. López Bernaldo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Josep Mallolas (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona), Esteban Martínez (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona), Celia Miralles (Hospital Xeral, Vigo), José M. Miró (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona), Santiago Moreno (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Rosario Palacios (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga), Francisco Pasquau (Hospital Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante), María Jesús Pérez Elías (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Juan A. Pineda (Hospital de Valme, Sevilla), Rosa Polo (Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio Sanidad y Consumo, Madrid), Federico Pulido (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Melcior Riera (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca), Rafael Rubio (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Juan M. Santamaría (Hospital de Basurto, Bilbao), Ferran Segura (Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell), Vicente Soriano (Hospital Carlos III, Madrid) y Miguel A. Von Wichmann (Hospital Donostia, San Sebastian).

Agradecimientos

GESIDA y el PNS agradecen a las siguientes personas sus comentarios a la versión expuesta en la página *web*, y que han contribuido a enriquecer o matizar el documento: Marisa Álvarez, Emilio Fumero, Federico García, Francisco Ledesma, Juan E. Losa, Cindy McCoig, Rainel Sánchez y Oscar Serrano.

Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizado Ene 2008; citado 31 Dic 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/>
- Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2008;300:555–70.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-128 [citado 31 Dic 2008]. Disponible en: www.AIDSinfo.nih.gov.
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. 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). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:32–53.
- García-Gasco P, Maida I, Blanco I, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:699–704.
- Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med.* 2008;16:62–8.
- Sánchez Oñoro M, Lopez MJ, Santana MA, Andes JM, Campelo FA. Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre los años 2002–2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:437–40.
- Peuchant O, Thiebaut R, Capdepon S, Lavignolle-Aurillac V, Neau D, Morlat P, et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:1417–23.
- Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, Craig C, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008;5:e158.
- Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother.* 2008;42:387–96.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568–79.
- Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis.* 2007;44:591–5.
- Reeves J, Han D, Wilkin T, Wrin T, Kuritzkes DR, Petropoulos C, et al. Enhanced Version of the Trofile HIV Co-receptor Tropism Assay Predicts Emergence of CXCR4 Use in ACTG5211 Vicriviroc Trial Samples. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Massachusetts [resumen 869].
- 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.
- Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: to treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:4–10.
- Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87–95.
- Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72–7.
- Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:212–20.
- The SMART Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naïve Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis.* 2008;197:1133–44.
- Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS.* 2008;22:841–8.
- D'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Bonnet F, DeWit S, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: results from the D:A:D study. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 [resumen 84].
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283–96.
- Marin B, Thiébaud R, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, Bucher H, et al. Association between CD4 and HIV RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 [resumen WEPEB019].
- Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA.* 2008;300:51–9.
- May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS.* 2007;21:1185–97.
- Brañas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin J, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2008;121:820–4.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, Van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:183–92.
- Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet.* 2007;370:407–13.
- Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts \geq 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:27–35.
- Pulido F, Arribas J, Moreno S, Gatell J, Vendrell B, Serrano O, et al. Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV

- infection. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006 [resumen P9].
31. Sierra Madero J, Villasis A, Mendez P, Mosqueda JL, Torres I, Gutierrez F, et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200/mm³ in Mexico. 17th International AIDS Conference; 3–8 August, 2008; Mexico DF [resumen TUAB0104].
 32. Ridder SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095–106.
 33. Ribaudo HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial anti-retroviral AIDS regimens. *N Engl J Med.* 2007;357:1056–7.
 34. Smith K, Fine D, Patel P, et al. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. 17th International AIDS Conference; 3–8 August, 2008; Mexico DF [resumen LBPE1138].
 35. Sax P, Tierney C, Collier A, et al. ACTG 5202: shorter time to virologic failure with ABC/3TC than TDF/FTC in treatment-naïve subjects with HIV RNA > 100,000. 17th International AIDS Conference; 3–8 August, 2008; Mexico DF [resumen THAB0303].
 36. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371:1417–26.
 37. Saag M, Iye P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine/lamivudine), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 [resumen WESS104].
 38. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008;10:67–84.
 39. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:553–8.
 40. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47:266–85.
 41. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2008;47:712–22.
 42. Hicks C, Cahn P, Ward D, Lazzarin A, Jelaska A, Drulak M, et al. Tripranavir/r maintains long term virological suppression in highly treatment experienced patients –Three year follow-up RESIST. 11th European Aids Conference, Madrid, 2007 [resumen P7.3/25].
 43. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370:49–58.
 44. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39–48.
 45. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29–38.
 46. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G. 48-week pooled analysis of DUET-1 and DUET-2: the impact of baseline characteristics on virological response to etravirine (TMC125; ETR). 17th International AIDS Conference; 3–8 August, 2008; Mexico DF [resumen TUPE0047].
 47. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1429–41.
 48. Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 [resumen H-715].
 49. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:339–54.
 50. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E, et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46:296–304.
 51. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:99–103.
 52. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Phippard A, Cohen D, Scharfstein DO, et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:338–41.
 53. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodystrophy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:999–1014.